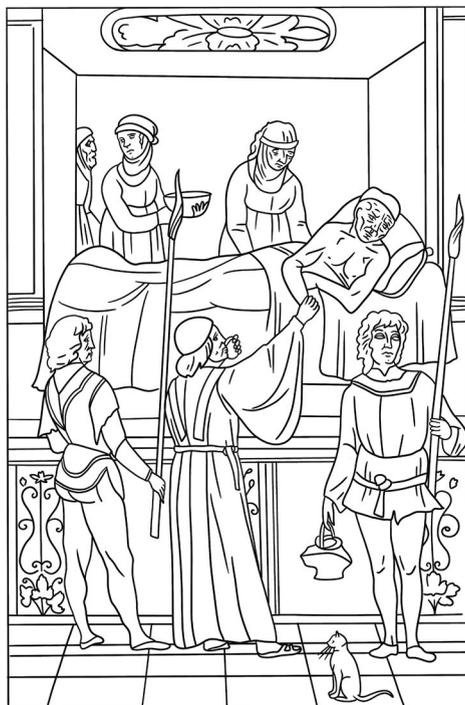


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)

ISSN 2309-5342 (ONLINE)

100
1923-2023



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 95

—
12.2023

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 мож-
ет не совпадать с мнением редакции. К публика-
ции принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. Направляя
статью в редакцию, авторы принимают условия до-
говора публичной оферты. С правилами для авто-
ров и договором публичной оферты можно ознако-
миться на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное
воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разре-
шения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 11.12.2023
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 25 000 экз.
Свободная цена

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

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 95

12.2023

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»

Vario (разное)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),
Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),
Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), С.П. 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.) included 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 advertising materials. The author’s point of view may not coincide with the opinion of the editorial board. Only articles prepared in accordance with the rules for authors are accepted for publication. By sending an article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The rules for authors and the public offer agreement can be found on the website ter-arkhiv.ru. Full or partial reproduction of materials published in the Journal is allowed only with the written permission of the publisher.

Catalogue “Pressa Rossii”
43069 for individual subscribers

Signed to print: 11.12.2023
Format 60×90 1/8. The total circulation
is 25 000 copies.
Free price

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

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 95

12.2023

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

Vario (various)

EDITORIAL BOARD

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

S.A. BOYTSOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)
I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
V.V. MALEEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
S.V. MOISEEV, Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS
E.L. NASONOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
A.I. PARFENOV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)
V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS
A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
M.V. SHESTAKOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

EDITORIAL COUNCIL

A.S. AMETOV (Moscow), G.P. ARUTYUNOV (Moscow),
D.S. BORDIN (Moscow), Ya.M. VAKHRUSHEV (Izhevsk),
E.V. VOLCHKOVA (Moscow), S.P. GLIANTSEV (Moscow),
V.P. ZAITSEV (Moscow), R.S. KARPOV (Tomsk),
V.N. KOVALENKO (Kiev), A.V. KRAVCHENKO (Moscow),
L.P. MENDELEEVA (Moscow), V.A. NEVZOROVA (Vladivostok),
A.I. PALTSEV (Novosibirsk), E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow),
K.A. PASHKOV (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),
V.A. RESHETNIKOV (Moscow), A.I. SINOPALNIKOV (Moscow),
A.V. STARODUBOVA (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),
A.S. TRUKHMANOV (Moscow), R.A. HALFIN (Moscow),
E.I. SHMELEV (Moscow), V.O. SHEPIN (Moscow),
J.P. GISBERT (Madrid, Spain), R. KREUTZ (Berlin, Germany),
M. LEJA (Riga, Latvia), K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),
M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

ОБЗОРЫ

REVIEWS

И.Е. Чазова

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: современные возможности диагностики и лечения

А.И. Парфенов, А.В. Каграманова, О.В. Князев, С.Г. Хомерики, Д.С. Кулаков

Современная концепция дифференциальной диагностики колитов: от Г.Ф. Ланга до наших дней

А.Г. Чучалин

Легочное сердце

М.В. Шестакова, А.С. Северина

Сосудистые осложнения сахарного диабета в мире и в России: путь длиною в 100 лет

А.В. Кравченко, В.В. Малеев

Современная антиретровирусная терапия

С.А. Бойцов

Резервы снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний

Е.Л. Насонов

Проблемы аутоиммунитета в ревматологии

И.В. Маев, И.Г. Бакулин, М.И. Скалинская, Е.В. Сказываева

Воспалительные заболевания кишечника: трансформация представлений

Н.М. Буланов, С.В. Моисеев

Современные тенденции в диагностике и лечении иммуновоспалительных заболеваний почек: трансляция фундаментальных открытий в клиническую практику

В.В. Фомин, О.В. Благова, Н.С. Морозова, М.И. Сердюк, В.В. Роюк

Факультетская терапевтическая клиника им. В.Н. Виноградова Сеченовского Университета: флагман терапевтической службы Российской Федерации

И.В. Жиров

Воссоединение основных отечественных школ внутренней медицины: к 100-летию журнала «Терапевтический архив»

1017 Irina E. Chazova

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: current diagnostic and treatment options

1022 Asfold I. Parfenov, Anna V. Kagramanova, Oleg V. Knyazev, Sergey G. Khomeriki, Dmitrii S. Kulakov

Modern concept of differential diagnosis of colitis: from G.F. Lang to the present day

1031 Alexander G. Chuchalin

Pulmonary heart

1039 Marina V. Shestakova, Anastasia S. Severina

Vascular complications of diabetes mellitus worldwide and in Russia: The path of 100 years

1044 Alexey V. Kravchenko, Viktor V. Maleyev

Current antiretroviral therapy

1052 Sergey A. Boytsov

Ways for reducing mortality from cardiovascular diseases

1056 Evgeny L. Nasonov

Autoimmunity in rheumatology

1064 Igor V. Maev, Igor G. Bakulin, Maria I. Skalinskaya, Ekaterina V. Skazyvaeva

Inflammatory bowel diseases: Transformation of representations

1075 Nikolay M. Bulanov, Sergey V. Moiseev

State-of-the-art trends in the treatment of immune-mediated inflammatory kidney diseases: Translation of the fundamental science into clinical practice

1083 Victor V. Fomin, Olga V. Blagova, Natalia S. Morozova, Margarita I. Serdyuk, Valeriy V. Royuk

V. N. Vinogradov Faculty Therapy Clinic of Sechenov University: the flagship of the therapeutic service of the Russian Federation

1092 Igor V. Zhirov

Reunion of the main Russian schools of internal medicine: on the occasion of the centenary of the Therapeutic Archive journal

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

О.О. Янушевич, И.В. Маев, Н.И. Крихели, О.В. Левченко, Ю.С. Галева, Е.В. Старикова, Д.Н. Андреев, Ф.С. Соколов, А.К. Фоменко, М.К. Девкота, Н.Г. Андреев, А.В. Заборовский, В.В. Евдокимов, С.В. Царегородцев, Е.Н. Ильина, В.М. Говорун, П.А. Белый, Е.А. Сабельникова, А.А. Солодов, С.В. Черёмушкин, Р.И. Шабуров, А.Л. Кебина

Исследование резистома микробных сообществ человека с помощью таргетной панели генов антибиотикорезистентности у пациентов с COVID-19

М.С. Шогенова, С.Х. Хутуева, Л.С. Шогенова
Эффективность таргетной терапии различных генно-инженерных биологических препаратов в лечении бронхиальной астмы

М.Б. Паценко, М.Д. Ардатская, А.А. Анучкин, Л.И. Буторова, И.Н. Гайворонский, Н.Р. Нугаева, В.И. Левин, А.И. Павлов, Т.Б. Топчий, Е.М. Туаева

Отдаленные последствия COVID-19 у пациентов с функциональными расстройствами кишечника, реабилитационные возможности микробиоценоз-ориентированной терапии

К.К. Крюкова, Е.В. Александрова, О.Н. Воскресенская, В.В. Подлепич, А.Д. Кравчук, Э.И. Рыткин, Я.А. Латышев, Д.А. Кудлай, С.С. Сологова, С.А. Албагачиев, М.А. Мандрик

Предиктивная возможность однонуклеотидных полиморфизмов Cys112SArg гена аполипопротеина E в оценке риска развития немедленных и ранних посттравматических судорог

И.Ю. Торшин, О.А. Громова, О.В. Тихонова, А.Г. Чучалин

О молекулярных механизмах воздействия пептидов стандартизированного гидролизата плаценты на функционирование митохондрий

В.И. Мазуров, И.Б. Беляева, Е.А. Трофимов, И.Э. Ицкович, А.Л. Бурулев

Сравнение эффективности комбинации неденатурированного коллагена II типа, босвеллиевых кислот, метилсульфонилметана, витаминов С и D₃ и комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида в терапии первичного остеоартрита коленного сустава

Е.Е. Петряйкина, Н.А. Маянский, Е.С. Дёмина, И.В. Карамышева, К.А. Горст, А.В. Тимофеев

Измерения глюкозы по месту лечения: пострегистрационное испытание госпитального глюкометра Акку-Чек Информ II

1103 Oleg O. Yanushevich, Igor V. Maev, Natella I. Krikheli, Oleg V. Levchenko, Julia S. Galeeva, Elizaveta V. Starikova, Dmitry N. Andreev, Philipp S. Sokolov, Aleksei K. Fomenko, Mikhail K. Devkota, Nikolai G. Andreev, Andrew V. Zaborovsky, Vladimir V. Evdokimov, Sergey V. Tsaregorodtsev, Elena N. Ilina, Vadim M. Govorun, Petr A. Bely, Elena A. Sabelnikova, Aleksandr A. Solodov, Sergei V. Cheremushkin, Rafik I. Shaburov, Anastasii L. Kebina

Study of the resistome of human microbial communities using a targeted panel of antibiotic resistance genes in COVID-19 patients

1112 Madina S. Shogenova, Svetlana H. Hutueva, Laura S. Shogenova
The effectiveness of targeted therapy of various genetically engineered biological drugs in the treatment of bronchial asthma

1119 Mikhail B. Patsenko, Maria D. Ardatskaya, Alexander A. Anuchkin, Ludmila I. Butorova, Ivan N. Gaivoronsky, Nelli R. Nugaeva, Vladimir I. Levin, Alexandr I. Pavlov, Tatyana B. Topchiy, Elena M. Tuaveva
Long-term consequences of COVID-19 in patients with functional bowel disorders, rehabilitation prospective of microbiocenosis-oriented therapy

1128 Kseniia K. Kriukova, Evgenia V. Alexandrova, Olga N. Voskresenskaya, Vitaliy V. Podlepich, Alexander D. Kravchuk, Eric I. Rytkin, Yaroslav A. Latyshev, Dmitry A. Kudlay, Susanna S. Sologova, Sabr A. Albagachiev, Mark A. Mandrik
Predictive capability of Cys112Arg single nucleotide polymorphisms of the apolipoprotein E gene in assessing the risk of immediate and early post-traumatic seizures

1133 Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova, Olga V. Tikhonova, Alexander G. Chuchalin
Molecular mechanisms of the effect of standardized placental hydrolysate peptides on mitochondria functioning

1141 Vadim I. Mazurov, Irina B. Belyaeva, Evgeniy A. Trofimov, Irina E. Itskovich, Artem L. Burulev
Comparative efficacy of a combination of undenatured type II collagen, Boswellic acids, methylsulfonylmethane, vitamins C and D₃ and a combination of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride in the treatment of primary osteoarthritis of the knee joint

1151 Elena E. Petryaykina, Nikolay A. Mayanskiy, Elena S. Demina, Irina V. Karamysheva, Kseniya A. Gorst, Alexei V. Timofeev
Point-of-Care Blood Glucose Testing: Post-Market Performance Assessment of the Accu-Chek Inform II Hospital-Use Glucose Meter

**Е.Е. Петряйкина, Н.А. Маянский,
Е.С. Дёмина, И.В. Карамышева, К.А. Горст,
А.В. Тимофеев**

Измерения глюкозы по месту лечения:
пострегистрационное испытание
госпитального глюкометра Акку-Чек Информ II.
ПРИЛОЖЕНИЕ.

А. Г. Малявин, М. И. Багаева, О. В. Калюжин
Применение ХС221GI в лечении гриппа и ОРВИ
у взрослых: новый подход – управление вирус-
индуцированным воспалением. Результаты двой-
ного слепого рандомизированного плацебо-
контролируемого многоцентрового клинического
исследования

**А.Д. Мешков, Н.М. Воробьева, В.С. Остапенко,
В.С. Пыхтина, В.И. Рузанова, О.А. Перлова,
И.С. Кордюкова, А.В. Наумов, Н.О. Ховасова,
О.Н. Ткачева**

Опыт применения нетакимаба для лечения
спондилоартритов в реальной клинической
практике

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

**Е.А. Старостина, Н.В. Молашенко, А.Р. Левшина,
Н.В. Пачуашвили, А. Шевэ, М.П. Исаева,
К.В. Гетажеев, Д.Г. Бельцевич, Н.М. Платонова,
Е.А. Трошина**

Адренокортикальный рак: поздняя диагностика
заболевания на примере клинического случая

**Е.В. Бирюкова, М.В. Шинкин,
С.В. Подачина, И.Ю. Фейдоров, О.М. Михеева,
Л.А. Звенигородская, Н.А. Малкина,
Д.А. Сынкova**

Случай тяжелого гиперпаратиреоза в клинической
практике

ОБЗОРЫ

И.В. Девальд, Е.А. Ходус

Терапия дегенеративных изменений голеностопного
сустава введением линейной гиалуроновой кислоты
под ультразвуковой навигацией

КОНСЕНСУС

**С.Ю. Бирюков, Н.А. Виноградова, Я.Г. Колесников,
Л.А. Левашева, О.В. Марковская, Д.И. Мороз,
В.Б. Пастель, А.В. Чанцев, В.А. Широков,
Г.И. Щербаков**

О применении препаратов тропоколлагена I типа
для локальной инъекционной терапии патологии
позвоночника, верхних и нижних конечностей

**1159 Elena E. Petryaykina, Nikolay A. Mayanskiy,
Elena S. Demina, Irina V. Karamysheva,
Kseniya A. Gorst, Alexei V. Timofeev**

Point-of-care blood glucose testing: post-market
performance assessment of the Accu-Chek Inform II
hospital-use glucose meter. **SUPPLEMENT.**

**1165 Andrey G. Malyavin, Madina I. Bagaeva,
Oleg V. Kalyuzhin**

Application of HS221GI in treatment of influenza
and ARVI in adults: a new approach – managing
virus-induced inflammation. Results of a double-blind,
randomized, placebo-controlled, multicenter clinical
trial

**1172 Alexey D. Meshkov, Natalya M. Vorobyeva,
Valentina S. Ostapenko, Valentina S. Pykhtina,
Viktoriya I. Ruzanova, Olesia A. Perlova,
Irina S. Kordyukova, Anton V. Naumov,
Natalia O. Khovasova, Olga N. Tkacheva**

Real-world experience with netakimab in the treatment
of spondyloarthritis

CASE REPORTS

**1179 Evgenia A. Starostina, Natalya V. Molashenko,
Anna R. Levshina, Nano V. Pachuashvili,
Anastassia Chevais, Mariya P. Isaeva,
Kantemir V. Getazheev, Dmitry G. Beltsevich,
Nadezhda M. Platonova, Ekaterina A. Troshina**

Adrenocortical cancer: late diagnosis of the disease on
the example of a clinical case

**1185 Elena V. Biryukova, Mikhail V. Shinkin,
Svetlana V. Podachina, Ilia Yu. Feidorov,
Olga M. Mikheeva, Larissa A. Zvenigorodskaya,
Natalia A. Malkina, Daria A. Synkova**

A case of severe hyperparathyroidism in clinical
practice

REVIEWS

1192 Inessa V. Devald, Elena A. Khodus

Therapy of degenerative changes in the ankle joint
with US-guided linear hyaluronic acid injections

CONSENSUS

**1197 Sergey Yu. Biryukov, Natalia A. Vinogradova,
Yan G. Kolesnikov, Lyudmila A. Levashova,
Olga V. Markovskaya, Denis I. Moroz,
Vladimir B. Pastel, Aleksandr V. Chantsev,
Vasily A. Shirokov, Grigoriy I. Shcherbakov**

On the use of type I tropocollagen for local injection
therapy of spine, upper and lower extremity disorders

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: современные возможности диагностики и лечения

И.Е. Чазова✉

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

Аннотация

В статье анализируются современные подходы к диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ). Приводится определение заболевания, описываются основные факторы риска развития ХТЭЛГ. Указывается, что, согласно современному алгоритму диагностического поиска, выделяются четыре его этапа, дается характеристика методам исследования, которые применяются на каждом из этапов. Суммируются представления о наиболее рациональном подходе к терапии ХТЭЛГ, описываются возможности и ограничения легочной эндартерэктомии, транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий, специфическая терапия легочной артериальной гипертензии у этой категории пациентов. Приводятся данные об особенностях клиники и лечения ХТЭЛГ по данным Российского регистра легочной гипертензии.

Ключевые слова: легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, диагностика, лечение

Для цитирования: Чазова И.Е. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: современные возможности диагностики и лечения. Терапевтический архив. 2023;95(12):1017–1021. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202495

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: current diagnostic and treatment options: A review

Irina E. Chazova✉

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

The article reviews current approaches to diagnosing and treating chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). The definition of the CTEPH is given, and its main risk factors are described. It is shown that the modern algorithm of diagnostic search includes four stages; the examination methods used at each stage are characterized. The most rational approach to CTEPH therapy is provided; the possibilities and limitations of pulmonary endarterectomy, transluminal balloon angioplasty of the pulmonary arteries, and specific therapy of pulmonary hypertension in such patients are described. The clinical presentation and treatment of CTEPH according to the Russian Pulmonary Hypertension Registry are reviewed.

Keywords: pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, diagnosis, treatment

For citation: Chazova IE. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: current diagnostic and treatment options: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1017–1021. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202495

В современных рекомендациях [1] хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) определяется как прекапиллярная форма легочной гипертензии (ЛГ), при которой хроническая обструкция крупных/средних ветвей легочной артерии (ЛА) и вторичные изменения микроциркуляторного русла легких приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в ЛА с развитием правожелудочковой (ПЖ) сердечной недостаточности.

Диагноз ХТЭЛГ ставится при наличии прекапиллярной ЛГ по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС и ПОС) в покое; как минимум одного сегментарного дефекта перфузии по данным вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких; хронических/организованных тромбов/эмболов в ЛА эластического типа по данным ангиопульмонографии; эффективной антикоагулянтной терапии на протяжении 3 мес.

Распространенность ХТЭЛГ составляет 8–40 случаев на 1 млн населения, заболеваемость – 5–10 случаев на 1 млн населения в год. Следует указать, что точные эпидемиоло-

гические данные по распространенности этого заболевания как в мире, так и в нашей стране отсутствуют.

ХТЭЛГ встречается во всех возрастных группах, но чаще всего – в возрасте 45–60 лет. По данным Российского регистра ЛГ (РР ЛГ), средний возраст пациентов с ХТЭЛГ составил 58,6 года [2].

Клинические проявления при ХТЭЛГ неспецифичны, что приводит к позднему установлению диагноза. В РР ЛГ период развития симптоматики от дебюта до установления диагноза составил в среднем 2,4 (0,1–2,9) года. При этом наиболее частыми проявлениями болезни как в начале, так и в развернутой стадии заболевания были одышка (соответственно 91,7 и 98,1%), повышенная утомляемость (30,6 и 79,1%), боль в груди (33,9 и 44,2%), головокружение (10,2 и 53,4%), синкопальные состояния (19,4 и 12,1%), сердцебиение (23,3 и 51,5%), кашель (33,9 и 59,7%), кровохарканье (12,1 и 24,2%).

Считается, что ХТЭЛГ является следствием острой тромбоэмболии ЛА (ОТЛА). В многоцентровом проспективном обсервационном когортном исследовании FOCUS в 17 центрах Германии наблюдались 1017 пациентов, пе-

Информация об авторе / Information about the author

✉ Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертензии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

✉ Irina E. Chazova. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

ренесших ОТЛА. Через 129 дней ХТЭЛГ диагностирована у 16 (1,6%) включенных в исследование больных, а через 2 года – уже 2,3% [3].

Необходимо отметить, что сведения о перенесенном эпизоде ОТЛА имеются не более чем у 50–60% больных с установленным диагнозом ХТЭЛГ. В частности, в РР ЛГ упоминание о перенесенной ОТЛА было только у 72,3% пациентов [2].

К факторам риска развития ХТЭЛГ относятся также хронические воспалительные заболевания (остеомиелит, заболевания кишечника), онкологические болезни, вентрикулопредсердные шунты, спленэктомия, заместительная гормональная терапия, наличие центральных внутривенных катетеров и электродов и др.

В настоящее время принято выделять четыре этапа диагностики ХТЭЛГ.

На I этапе определяются косвенные признаки ЛГ/ХТЭЛГ. Как правило, этот этап диагностики проводится амбулаторно и заключается в опросе и осмотре пациента. Как уже указывалось ранее, жалобы у пациентов с ХТЭЛГ неспецифичны. Тем не менее при внимательном расспросе можно получить ценные сведения, позволяющие предположить наличие ХТЭЛГ, например возможное доказательство перенесенной ОТЛА – начало одышки при наличии клиники тромбоза вен нижних конечностей, который является источником эмболии в 90% случаев.

При физикальном осмотре пациентов с ХТЭЛГ, по данным РР ЛГ, во всех случаях выявляется акцент II тона на ЛА, характерный для ЛГ, систолический шум в месте аускультации трехстворчатого клапана – в 81%, отеки голеней и стоп – в 68,4% случаев [2].

На II этапе диагностического поиска, верификации ЛГ, проводятся инструментальные исследования. Традиционно электрокардиография – обязательный метод диагностики у больных с подозрением на наличие ХТЭЛГ. Этот метод позволяет выявить признаки гипертрофии и перегрузки ПЖ, дилатации и гипертрофии правого предсердия (р-pulmonale). Неоспоримым преимуществом метода является его простота, доступность и низкая стоимость. К сожалению, электрокардиографические признаки поражения ПОС определяются уже в развернутой стадии болезни, что снижает диагностическую ценность данного метода.

Рентгенография органов грудной клетки – еще один обязательный метод диагностики ЛГ и ХТЭЛГ. Ее выполнение позволяет выявить интерстициальные заболевания легких, приобретенные и врожденные пороки сердца, а также определить тяжесть ЛГ. Основные рентгенологические признаки ЛГ: взбухание ствола и левой ветви ЛА, расширение корней легких, увеличение ПОС. У больных ХТЭЛГ могут быть выявлены признаки, указывающие на наличие тромбов в крупных ветвях ЛА.

Основным «эталонным» методом на II этапе диагностического поиска является трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ). Ценность данной методики обусловлена тем, что, будучи методом 1-й линии в диагностическом поиске при ЛГ и ХТЭЛГ, она позволяет не только оценить уровень давления в ЛА, но и установить наличие заболеваний, приводящих к развитию ЛГ, например врожденных и приобретенных пороков сердца, других болезней сердца и сосудов.

Однако ТТЭхоКГ не дает возможность достоверно отличить ХТЭЛГ от других форм прекапиллярной ЛГ. В РР ЛГ у пациентов группы ХТЭЛГ по данным ТТЭхоКГ отмечалась гипертрофия передней стенки ПЖ ($0,8 \pm 0,5$ см) и расширение его полости ($3,6 \pm 0,68$ см) с признаками перегрузки

объемом и давлением, а также уменьшение полости левого желудочка, дилатация ствола и ветвей ЛА, признаки недостаточности клапана ЛА и трикуспидального клапана [2]. Все эти изменения являются характерными для прекапиллярной ЛГ и не патогномоничны для ХТЭЛГ. Крайне редко при ТТЭхоКГ-исследовании у пациентов с ХТЭЛГ обнаруживаются тромбы в ПОС, стволе и ветвях ЛА, но и эти изменения нельзя считать присущими только данной категории больных, так как известны случаи образования тромбов *in situ* у пациентов с тяжелым и длительным течением идиопатической ЛГ.

На III этапе диагностического поиска проводится верификация диагноза ХТЭЛГ. Для этого используются легочные функциональные тесты с целью выявить обструктивные или рестриктивные изменения, характерные для легочной патологии. При выполнении этих методик следует помнить о том, что у пациентов с ХТЭЛГ в 20% случаев могут обнаруживаться умеренные рестриктивные нарушения, что, по-видимому, является следствием фиброзных изменений паренхимы легких после перенесенной ОТЛА.

На этом этапе проводится также вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких, которая является методом скрининга для исключения ХТЭЛГ как причины ЛГ. Эта методика включает радиоизотопное исследование с использованием двух методов: вентиляционной (ингалиционной) сцинтиграфии легких для определения структурно-функционального состояния бронхиального дерева и перфузионной сцинтиграфии легких для изучения характера кровоснабжения легких. При совпадении участков нарушения вентиляции и перфузии следует исключить патологию легочной паренхимы как причину ЛГ; если имеются нарушения перфузии без нарушения вентиляции, то следует считать причиной ЛГ сосудистые изменения в легких. В целом в диагностике ХТЭЛГ чувствительность вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких составляет 90–100%, специфичность – 94–100%.

Компьютерная томография и компьютерная томографическая ангиография легких – важнейшие методики для диагностики и дифференциальной диагностики ХТЭЛГ, также они считаются ключевыми методами для выбора лечения у данной категории пациентов.

В последние годы значимо возросла роль магнитно-резонансной томографии в диагностике и дифференциальной диагностике ЛГ. Магнитно-резонансная томография сердца признана «золотым стандартом» в определении объемов полостей сердца, сократимости ПЖ и изучении структуры миокарда. Для визуализации легочного русла используется внутривенное введение контрастного препарата на основе гадолиния с последующим сканированием в момент прохождения контрастного препарата через ЛА.

Несмотря на все попытки заменить КПОС неинвазивными методиками, именно этот метод является ключевым в диагностике ЛГ и выполняется на III этапе диагностического поиска.

КПОС необходима как для подтверждения диагноза ЛГ/ХТЭЛГ, так и для определения степени тяжести заболевания и эффективности проводимого лечения. Она должна осуществляться только на базе экспертного центра специалистом по рентгенэндоваскулярным вмешательствам, имеющим опыт данных манипуляций. При проведении КПОС должны быть измерены давление в правом предсердии, ПЖ, ЛА (ДЛА) и давление заклинивания в ЛА, а также насыщение смешанной венозной крови кислородом. Во время проведения КПОС определяют также сердечный выброс и сердечный индекс и рассчитывают ЛСС. По данным РР ЛГ,

у пациентов с ХТЭЛГ проведение КПОС выявило значительное повышение ДЛА: систолическое ДЛА в среднем по группе составило $89,1 \pm 24,1$ мм рт. ст., диастолическое ДЛА – $30,8 \pm 10,1$ мм рт. ст., среднее ДЛА – $51,1 \pm 14,04$ мм рт. ст. Определено значимое повышение ЛСС – 2008 ± 528 дин \times с/см⁵ при снижении сердечного выброса ($3,5 \pm 0,98$ л/мин) и сердечного индекса ($2,0 \pm 0,48$ л/мин \times м²) [2].

Согласно принятым рекомендациям острую фармакологическую пробу на вазореактивность рекомендуется проводить во время КПОС только у пациентов с некоторыми формами легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) для определения показаний к назначению антагонистов кальция. Тем не менее нами в рамках научного исследования проведена острая фармакологическая проба на вазореактивность у 22 пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ, которым выполнялась серия процедур транслюминальной баллонной ангиопластики (ТЛБАП). Исследование проводилось до лечения и после него. Улучшение клинических и гемодинамических показателей после проведения ТЛБАП сопровождалось уменьшением доли «неответчиков» с 63,6 до 55,5%, а также появлением группы «ответчиков», составившей 16,7% [4]. Именно поэтому мы считаем, что после проведения более крупномасштабных исследований возможно включить острую фармакологическую пробу на вазореактивность в план обследования пациентов с ХТЭЛГ для определения эффективности проводимой терапии и прогноза у данной категории пациентов.

При подозрении на ХТЭЛГ селективная ангиопульмонография по сей день тоже остается «золотым стандартом» диагностики и является обязательным этапом в рамках КПОС для определения типа поражения и решения вопроса о тактике лечения.

При проведении ангиопульмонографии возможно использование внутрисосудистого ультразвукового исследования. Данный метод может быть полезным при динамическом наблюдении, в частности при проведении ТЛБАП. По данным выполненного нами исследования, при внутрисосудистом ультразвуковом исследовании наибольшие изменения после проведения ТЛБАП определялись в ветвях 1 и 2-го порядка субсегментарных ЛА. В этих сосудистых областях отмечено увеличение наружного и внутреннего диаметров сосуда, а также площади его просвета, уменьшение площади сосудистой стенки [5].

Заключительный IV этап диагностического поиска у пациентов с ХТЭЛГ заключается в оценке функционального статуса пациентов. На этом этапе также определяются некоторые лабораторные показатели.

Объективная оценка функциональной способности больных ХТЭЛГ необходима для определения тяжести заболевания и динамики клинического состояния на фоне проводимой терапии. Тяжесть ХТЭЛГ оценивается по функциональному классу (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения, а также по данным теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ), во время проведения которого определяется дистанция, которую смог пройти пациент за указанное время. Обычно Т6МХ дополняется оценкой одышки по Боргу.

В РР ЛГ у пациентов с ХТЭЛГ дистанция в Т6МХ составила 337,2 м, что ниже нормальных значений [2]. Следует отметить, что Т6МХ имеет значительные преимущества: не требует оборудования и специально обученного персонала, прост в выполнении. Очевидно, это было причиной того, что именно показатели Т6МХ выбирались в качестве первичной конечной точки в исследовании различных видов терапии как у пациентов с ЛГ, так и у пациентов с ХТЭЛГ.

Более сложный и дорогостоящий метод определения функционального статуса пациентов – кардиореспираторный нагрузочный тест – становится обязательной частью обследования пациентов с ЛГ. В ретроспективном исследовании данные кардиопульмонального нагрузочного теста позволили выявить ХТЭЛГ у больных после перенесенной ОТЛА при отсутствии данных ТТЭхоКГ [6].

Всем пациентам с ХТЭЛГ следует проводить рутинные лабораторные тесты: общий и биохимический анализы крови, коагулограмму, определение уровней D-димера, антитромбина III, протеина С для исключения тромбофилии. Также рекомендовано определение гормональной функции щитовидной железы, титра антител к фосфолипидам и уровня β_2 -гликопротеина.

При диагностике тромбофилии особое внимание уделяется оценке повышенного содержания фактора VIII, патологических изменений фибриногена и пламиногена, гомоцистеина. Чтобы исключить наследственный характер тромбофилии при подозрении на ХТЭЛГ, необходимо провести генетическое исследование (определение мутаций протромбина, фактора свертывания крови V и др.).

Основным методом лечения больных ХТЭЛГ является легочная эндартерэктомия (ЛЭЭ). Такое оперативное вмешательство – стандарт лечения ХТЭЛГ, и, как показали результаты ряда регистровых исследований, возможность проведения ЛЭЭ становится залогом благоприятного исхода у этой категории пациентов.

Сразу после установления диагноза ХТЭЛГ следует определить возможность проведения ЛЭЭ. Показаниями к операции являются верифицированный диагноз ХТЭЛГ, доказанный тромбозомболической генез ЛГ при соответствующих изменениях ЛА, ЛСС > 300 дин \times с/см⁵ (при среднем ДЛА > 25 мм рт. ст.). В клиниках экспертного уровня ЛЭЭ могут выполнять при более низких показателях ЛСС, если качество жизни не удовлетворяет больного.

К сожалению, существует достаточно много противопоказаний к проведению ЛЭЭ. В первую очередь это малодоступное или недоступное для оперативного вмешательства поражение ЛА; заболевания легких (интерстициальные или обструктивные) тяжелой или средней степени тяжести; наличие посткапиллярной ЛГ вследствие кардиомиопатии, тяжелой диастолической дисфункции левого желудочка, обструкции легочных вен после абляционных процедур; тяжелая почечная недостаточность; кровотечения и нарушения коагуляции; противопоказания к проведению искусственного кровообращения. По данным зарубежных авторов, примерно 30–40% больных ХТЭЛГ являются неоперабельными либо из-за дистального поражения ЛА, либо из-за наличия противопоказаний. Кроме того, нередко пациенты отказываются от проведения данной операции.

В последние годы распространение получил новый метод лечения ХТЭЛГ – ТЛБАП в качестве альтернативного хирургического метода лечения либо для снижения оперативных рисков и последующего проведения ЛЭЭ.

ТЛБАП разработана в 2001 г. J. Feinstein и соавт. [7] и модифицирована М. Катаока и соавт. с использованием более безопасного подхода [8]. В Российской Федерации ТЛБАП впервые проведена в 2014 г. в ФГБУ «НМИЦК им. Е.И. Чазова». В настоящий момент в стенах нашего учреждения этим методом уже успешно пролечены 164 пациента с ХТЭЛГ.

Вмешательство проводится эндоваскулярно. Для достижения оптимального результата пациенту в зависимости от типа и степени поражения выполняется 2–8 процедур с интервалом 1–4 нед. Проведение ТЛБАП позволяет

вылечить подавляющее большинство больных неоперабельной ХТЭЛГ.

Одним из наиболее грозных осложнений при проведении ТЛБАП, как и при выполнении ЛЭЭ, является реперфузионный отек легких. В проведенном нами исследовании у больных ХТЭЛГ после ТЛБАП реперфузионный отек 1-й степени наблюдался в 56% случаев, 2-й степени – в 30%, 3-й – в 10% и 4-й степени – в 4%. Все проявления реперфузионного отека были купированы за счет применения продленного режима Continuous positive airway pressure (CPAP) терапии, которая в настоящее время является наиболее эффективным методом купирования этого грозного осложнения [9].

Успешное лечение пациентов с ХТЭЛГ невозможно без назначения лекарственных средств. К препаратам для поддерживающей терапии относятся оральные антикоагулянты, диуретики, сердечные гликозиды и инотропные средства при наличии показаний.

Важное место в лечении пациентов с ХТЭЛГ занимает и так называемая ЛАГ-специфическая терапия. Она показана при неоперабельной форме болезни, отказе пациента от оперативного вмешательства, при остаточной (резидуальной) или персистирующей ЛГ после ЛЭЭ или ТЛБАП.

К сожалению, не все ЛАГ-специфические препараты, успешно применяющиеся у пациентов с ЛАГ, показали эффективность при ХТЭЛГ. Например, селективный ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 силденафил в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 19 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ к 12-й неделе терапии не увеличивал достоверно дистанцию в Т6МХ, несмотря на достоверное увеличение ФК и снижение ЛСС [10].

Неселективный антагонист рецепторов эндотелина бозентан в исследовании BENEFIT, проведенном у 157 пациентов с резидуальной и неоперабельной ХТЭЛГ, также не приводил к увеличению дистанции в Т6МХ, но снижал ЛСС и повышал сердечный индекс [11].

Еще один представитель класса антагонистов рецепторов эндотелина – мацитантан – был участником исследования MERIT-1. У 80 неоперабельных больных ХТЭЛГ его назначение приводило к достоверному повышению дистанции Т6МХ и снижению ЛСС по сравнению с группой плацебо [12].

Аналог простагландина илопрост также исследован у пациентов с ХТЭЛГ в рамках исследования AIR-1. На фоне его назначения у больных улучшалась клиническая симптоматика, повышалась толерантность к физическим нагрузкам, достоверно снижалось ЛСС [13].

Наилучшие результаты получены в исследовании СНЕСТ, в котором применялся стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат. Среди 261 пациента, включенного в исследование, 72% имели неоперабельную, а 28% – резидуальную ХТЭЛГ. Через 16 нед терапии в группе риоцигуата по сравнению с группой плацебо отмечалось значимое повышение дистанции Т6МХ (на 46 м), высокодостоверное снижение уровня NT-proBNP и улучшение ФК [14]. На основании результатов данного исследования в настоящее время риоцигуат считается препаратом выбора для лечения пациентов с ХТЭЛГ.

По имеющимся данным РР ЛГ, из пациентов с ХТЭЛГ, получающих ЛАГ-специфическую терапию, 79% принимают 1 препарат указанной группы, 19% – 2 лекарственных средства и только 2% – 3 препарата. Наиболее часто назначаемым ЛАГ-специфическим препаратом в качестве монотерапии является силденафил (50%), несколько уступает ему по частотности назначения риоцигуат (47%), в редких случаях назначают илопрост (3%). Из 2-компонентных комбинаций чаще, в 53% случаев, применяют силденафил с илопростом, несколько реже, в 47% случаев, илопрост сочетают с риоцигуатом [2].

Заключение

Таким образом, за последние десятилетия мы достигли значительного прогресса в ведении пациентов с ХТЭЛГ. В нашем распоряжении появились современные методы диагностики и высокоэффективные способы лечения этой категории больных.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. 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

ДЛА – давление в легочной артерии
КПОС – катетеризация правых отделов сердца
ЛА – легочная артерия
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛГ – легочная гипертензия
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
ЛЭЭ – легочная эндартерэктомия
ОТЛА – острая тромбоэмболия легочной артерии

ПЖ – правый желудочек
ПОС – правые отделы сердца
РР ЛГ – Российский регистр легочной гипертензии
Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы
ТЛБАП – транслюминальная баллонная ангиопластика
ТТЭхоКГ – трансторакальная эхокардиография
ФК – функциональный класс
ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Европейские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;1:6-43 [Chazova IE, Martyniuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic

pulmonary hypertension (2020). *Eurasian Heart Journal*. 2021;1:6-43 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2021-1-6-43

2. Валиева З.С., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Характеристика пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией по данным Российского нацио-

- нального регистра. *Терапевтический архив*. 2021;93(9):1058-65 [Valieva ZS, Martynyuk TV, Nakonechnikov SN, Chazova IE. Characteristics of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension according to the Russian National Registry. *Терапевтический Архив (Ter. Arkh.)*. 2021;93(9):1058-65 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.09.201037
3. Valerio L, Mavromanoli AC, Barco S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impairment after pulmonary embolism: The FOCUS study. *Eur Heart J*. 2022;43(36):3387-98. DOI:10.1093/eurheartj/ehac206
 4. Яровой С.Ю., Чазова И.Е., Матчин Ю.Г., и др. Показатели острой фармакологической пробы у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией после транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий. *Системные гипертензии*. 2020;17(3):53-8 [Yarovoy SY, Chazova IE, Matchin YG, et al. Parameters of acute vasoreactivity testing after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Systemic Hypertension*. 2020;17(3):53-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2020.3.200418
 5. Яровой С.Ю., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Структурные изменения легочных артерий после транслюминальной баллонной ангиопластики у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;4:12-20 [Yarovoy SY, Danilov NM, Matchin YG, Chazova IE. Structural changes of the pulmonary arteries after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eurasian Heart Journal*. 2020;4:12-20 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2020-4-12-20
 6. Wilkens H, Konstantinides S, Land IM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated recommendations from the Colone Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:69-78. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.08.079
 7. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;103(1):10-3. DOI:10.1161/01.cir.103.1.10
 8. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(6):756-62. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971390
 9. Данилов Н.М., Яровой С.Ю., Елфимова Е.М., и др. Клинические и рентгенологические аспекты реперфузионного отека легких после транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2022;19(3):23-30 [Danilov NM, Yarovoy SY, Elfimova EM, et al. Clinical and radiological aspects of reperfusion pulmonary edema after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Systemic Hypertension*. 2022;19(3):23-30 (in Russian)]. DOI:10.38109/2075-082X-2022-3-23-30
 10. Sunthralingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2008;134(2):229-36. DOI:10.1378/chest.07-2681
 11. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension BENEFIT (bosentan effects in inoperable forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2127-34. DOI:10.1016/j.jacc.2008.08.059
 12. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): Results from the multicenter, phase 2, randomized, double blind, placebo controlled study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(10):785-94. DOI:10.1016/S2213-2600(17)30305-3
 13. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347(5):322-9. DOI:10.1056/NEJMoa020204
 14. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):319-29. DOI:10.1056/NEJMoa1209657

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.08.2023



OMNIDOCTOR.RU

Современная концепция дифференциальной диагностики колитов: от Г.Ф. Ланга до наших дней

А.И. Парфенов^{✉1}, А.В. Каграманова^{1,2}, О.В. Князев^{1,3}, С.Г. Хомерики¹, Д.С. Кулаков^{1,2}

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;

³ГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель статьи – усовершенствование дифференциальной диагностики специфических и неспецифических воспалительных заболеваний кишечника. В России это научное направление связано с именем Георгия Федоровича Ланга, который в 1901–1902 гг. провел исследование «О язвенном воспалении толстых кишок, вызванном балантидиазом». Этиология специфических колитов связана с заражением паразитами, бактериями и вирусами, которые вызывают воспаление стенки кишечника, диарею, часто с примесью слизи, гноя и крови. Специфический колит (СК) может сопровождаться лихорадкой, болями в животе и тенезмами. Возбудителями бактериального колита обычно служат сальмонеллы, шигеллы, кишечная палочка, *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica* и микобактерии туберкулеза. Вирусный колит вызывают ротавирус, аденовирус, цитомегаловирус и норовирус. Паразитарный колит способны вызывать *Entamoeba histolytica* и балантидии. У лиц с нетрадиционной сексуальной ориентацией СК могут вызывать инфекции, передаваемые половым путем: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* и бледная трепонема, поражающие прямую кишку. Для установления диагноза применяют микроскопию кала, посев и эндоскопию. Посев кала помогает в диагностике бактериального колита у 50% пациентов, а эндоскопические исследования выявляют лишь неспецифические патологические изменения. Дифференциальную диагностику СК следует проводить с иммуновоспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона, недифференцированный колит), лучевым колитом и другими ятрогенными поражениями кишечника. Обсуждаются принципы диагностики и терапии воспалительных заболеваний кишечника, сопряженные с разными этиологическими факторами.

Ключевые слова: язвенный колит, специфические и неспецифические воспалительные заболевания кишечника, псевдомембранозный колит, ишемический колит

Для цитирования: Парфенов А.И., Каграманова А.В., Князев О.В., Хомерики С.Г., Кулаков Д.С. Современная концепция дифференциальной диагностики колитов: от Г.Ф. Ланга до наших дней. Терапевтический архив. 2023;95(12):1022–1030.

DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202496

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Modern concept of differential diagnosis of colitis: from G.F. Lang to the present day. A review

Asfold I. Parfenov^{✉1}, Anna V. Kagramanova^{1,2}, Oleg V. Knyazev^{1,3}, Sergey G. Khomeriki¹, Dmitrii S. Kulakov^{1,2}

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia;

³Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology, Moscow, Russia

Abstract

The aim of the article is to improve the differential diagnosis of specific and nonspecific inflammatory bowel diseases. In Russia, this scientific direction is associated with the name of G.F. Lang, who performed in 1901–1902 the study „On ulcerative inflammation of the large intestine caused by balantidiasis“. The etiology of specific colitis is associated with infection with parasites, bacteria and viruses that cause inflammation of the intestinal wall, diarrhea, often with an admixture of mucus, pus and blood. Specific colitis (SC) may be accompanied by fever, abdominal pain, and tenesmus. Bacterial colitis is commonly caused by *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, and *Mycobacterium tuberculosis*. Viral colitis is caused by rotavirus, adenovirus, cytomegalovirus, and norovirus. Parasitic colitis can be caused by *Entamoeba histolytica* and balantidia. In gay people, SC can cause sexually transmitted infections: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, and treponema pallidum, affecting the rectum. Stool microscopy, culture, and endoscopy are used to establish the diagnosis. Stool culture helps in the diagnosis of bacterial colitis in 50% of patients, and endoscopic studies reveal only nonspecific pathological changes. Differential diagnosis of SC should be carried out with immune-inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis, Crohn's disease, undifferentiated colitis), radiation colitis and other iatrogenic bowel lesions. The principles of diagnosis and therapy of inflammatory bowel diseases associated with various etiological factors are discussed.

Keywords: ulcerative colitis, specific and nonspecific immune-inflammatory bowel diseases, pseudomembranous colitis, ischemic colitis

For citation: Parfenov AI, Kagramanova AV, Knyazev OV, Khomeriki SG, Kulakov DS. Modern concept of differential diagnosis of colitis: from G.F. Lang to the present day. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(12):1022–1030. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202496

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Парфенов Асфольд Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

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

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

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

Введение

Первые научные исследования воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) в России связаны с именем выдающегося интерниста Георгия Федоровича Ланга. Одно из ранних его научных исследований «О язвенном воспалении толстых кишок, вызванном балантидиазом» выполнено в 1901–1902 гг. в клинике факультетской терапии Военно-медицинской академии, возглавляемой учеником Сергея Петровича Боткина профессором Михаилом Владимировичем Яновским. Эта работа заложила основы дифференциальной диагностики ВЗК в России. В 1896 г. Василий Парменович Образцов предложил разделять воспалительные процессы в кишечнике на колиты и энтериты, описал их основные дифференциально-диагностические критерии. В 1924 г., уже после его смерти, вышла его книга «Болезни желудка, кишок и брюшины», где он представил классификацию энтеритов и колитов в зависимости от этиологических факторов, к которым относил различные токсические вещества, микробы, расстройства секреции желудка, поджелудочной железы, патологию органов внутренней секреции, амилоидоз [1].

В 1913 г. на XIII Съезде российских хирургов А.С. Казаченко – сотрудник клиники военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии, которой руководил профессор Владимир Андреевич Оппель, – предложил термин «неспецифический язвенный колит», противопоставив его терминам «дизентерия», «амебиаз» и «туберкулез толстой кишки», т.е. поражениям толстой кишки известной этиологии. Синонимами «неспецифического язвенного колита» являлись «геморрагический ректоколит», «тяжелый язвенный колит», «идиопатический язвенный колит», «хронический тромбозязвенный колит», «криптогенный язвенный ректоколит», которые ранее встречались в литературе.

В начале 2000-х годов диффузное язвенно-воспалительное поражение толстой кишки стали обозначать термином «язвенный колит». В названии этой патологии перестали употреблять термин «неспецифический». Между тем термин «неспецифический» отражает суть проблемы иммунновоспалительного поражения толстой кишки, неслучайно он долгие годы широко использовался как в русской, так и зарубежной медицинской литературе вплоть до середины 1990-х годов [2, 3]. Возникает вопрос – насколько это правомочно и оправданно?

Понятие «специфичность» широко употребляется в социологии, психологии, биологии, статистике и имеет многообразные смыслы, которые в конечном итоге сводятся к понятиям «точность» и «однозначность». В медицине, преимущественно в иммунологии и микробиологии, это понятие указывает на причинно-следственные связи и отношения между микро- и макроорганизмом. В статье «специфичность» мы рассматриваем максимально целостно, как характерную гистологическую трансформацию в тканях, ха-

рактерные лабораторные изменения, которые возникают и присущи воздействию определенного микробиологического агента со свойственной только ему антигенной структурой, тем самым определяя специфику патологического процесса. Таким образом, выявленные специфические лабораторные и/или гистологические изменения позволяют точно установить и сформулировать диагноз и назначить своевременную и адекватную терапию.

Гистологическое исследование в диагностике воспаления кишечника

В настоящее время не существует общепринятых классификаций гистологических паттернов, обнаруживаемых в биоптатах толстой кишки у пациентов с острым колитом, хотя можно выделить 2 основных паттерна в зависимости от механизмов заболевания: воспалительный и ишемический. Инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки воспалительными клетками характеризует воспалительный компонент, тогда как гипоперфузия объясняет ишемический генез гистологических изменений. Снижение перфузии может быть результатом нарушения кровообращения или воспалительного/токсического повреждения эндотелия с окклюзионными фибриновыми тромбами или без них. Последнее может быть связано с различной степенью воспаления. Следовательно, эти паттерны не являются взаимоисключающими.

При остром воспалении толстой кишки собственная пластинка часто отечна со смешанными воспалительно-клеточными инфильтратами и обильными нейтрофилами, которые инфильтрируют эпителий крипт (активный криптит), образуя крипт-абсцессы, что приводит к их разрушению и изъязвлению слизистой оболочки. Могут наблюдаться кровоизлияния в собственную пластинку. Далее в течение 2–3 нед количество нейтрофилов уменьшается, а плазматические клетки и эозинофилы рекрутируются в собственную пластинку. Одной из разновидностей острого повреждения кишечника является самокупирующееся воспаление.

В группу ВЗК известной этиологии входят острые инфекционные энтериты/колиты, паразитарные, протозойные болезни кишечника и лучевой колит (табл. 1).

Паттерн острого колита в такой ситуации в первую очередь связан с инфекциями и лекарственными повреждениями, которые вызывают ограниченные повреждения и спонтанно разрешаются после удаления возбудителя или отмены лекарственного препарата. По этой причине термины «острый колит» и «острый самокупирующийся колит» часто взаимозаменяемы, хотя последний неточно отражает клиническую эволюцию заболевания. Некоторые варианты острого колита сохраняются в течение нескольких недель или месяцев, особенно если этиологический фактор невозможно устранить быстро. Кроме того, термин «самокупирующийся» подразумевает, что повреждение легкой степени и лечение может не понадобиться, что не всегда правильно.

Информация об авторах / Information about the authors

Князев Олег Владимирович – д-р мед. наук, зав. отд-нием воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. научно-образовательного отд. ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих». ORCID: 0000-0001-7250-0977

Хомерик Сергей Германович – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. патоморфологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-4308-8009

Кулаков Дмитрий Сергеевич – мл. науч. сотр. отд-ния патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», специалист организационно-методического отд. по колопроктологии ГБУ НИИОЗММ. ORCID: 0000-0002-0855-5217

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

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

Dmitrii S. Kulakov. ORCID: 0000-0002-0855-5217

Таблица 1. Классификация колитов

Table 1. Colitis classification

Специфические колиты	Неспецифические колиты
Туберкулезный колит	Язвенный колит
Цитомегаловирусный колит	БК в форме колита
Псевдомембранозный колит, ассоциированный с <i>Clostridioides difficile</i>	Микроскопический колит
Протозойный колит (амебиаз, балантидиаз)	
Инфекционный колит (сальмонеллез, шигеллез, иерсиниоз, холера)	
ИК	
Лучевой (радиационный) колит	
Нейтропенический колит	
Иммуноопосредованный колит	
Токсический, или лекарственный, колит (НПВП-ассоциированная колопатия)	
COVID-19-ассоциированное поражение кишечника	

Инфекционный колит вызывают пищевые и бактериальные патогены. Заражение возбудителями пищевого происхождения обычно происходит при употреблении загрязненных молочных, мясных и рыбных продуктов. К таким микроорганизмам относятся *Campylobacter*, *Salmonella*, *Escherichia coli* O157:H7, вирус Коксаки, вирус Norwalk, ротавирус, энтеровирус и аденовирус [4]. Большинство инфекционных агентов вызывает очаговый колит и реже – диффузный панколит. Возбудители непещевого происхождения включают *Shigella*, *Yersinia*. Хотя может быть вовлечена любая часть толстой кишки, для инфекционных колитов, вызванных определенными микроорганизмами, характерна определенная локализация. Поражение преимущественно проксимального отдела толстой кишки вызывают *Campylobacter*, *Salmonella*, *Yersinia*, туберкулез и амелиаз [5]. Инфекции, передаваемые половым путем, такие как герпес-вирус, гонорея, сифилис и венерическая лимфогранулема, обычно вызывают проктит, в некоторых случаях с распространением в дистальный отдел сигмовидной кишки.

Дифференциальная диагностика острого колита известной этиологии и иммуновоспалительных заболеваний кишечника

Острый колит легко отличить от ВЗК с ранним началом, если биопсию берут вскоре после появления начальных симптомов. Однако большинству пациентов не проводят колоноскопию на ранних стадиях заболевания, биопсию слизистой оболочки выполняют только у пациентов с атипичными проявлениями или у тех, кто не реагирует на антибактериальную терапию. В этой ситуации образцы тканей часто содержат плазматические клетки, эозинофилы и макрофаги в сочетании с небольшим количеством нейтро-

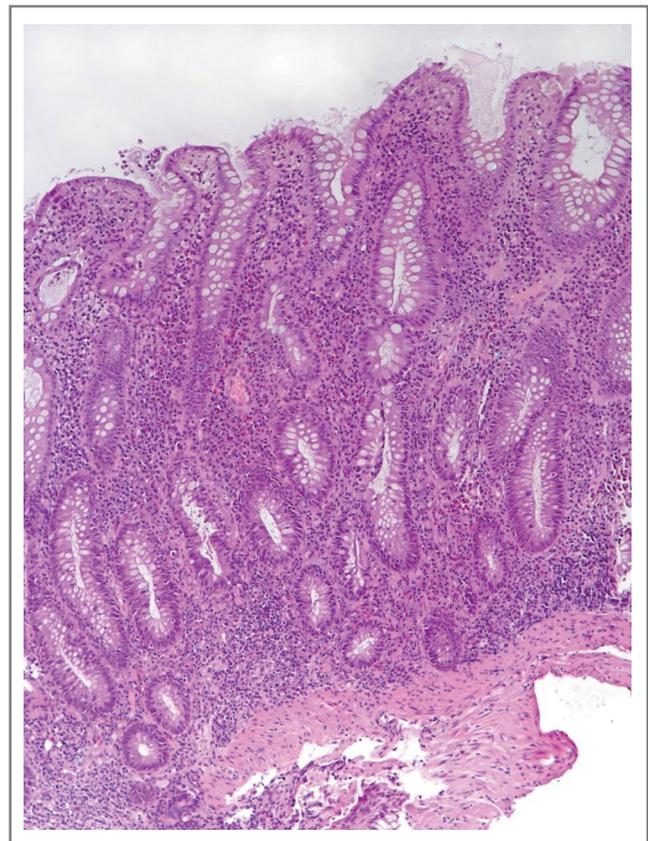


Рис. 1. Ранние стадии язвенного колита. Деформация крипт, снижение количества бокаловидных клеток, участки базального плазмацитоза. Клетки густого воспалительного инфильтрата не распространяются за пределы собственной пластинки слизистой оболочки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 120$.

Fig. 1. Early stages of ulcerative colitis. Crypt deformation, decreased number of glass cells, basal plasmacytosis. Dense inflammatory infiltration cells do not spread beyond the mucous membrane's own plate. Hematoxylin and eosin coloration. $\times 120$.

филов, что может затруднить отличие острого колита от ранней стадии ВЗК. Разрешение этой диагностической дилеммы, как правило, возможно, когда гистологические данные интерпретируются в свете клинической информации, изложенной в табл. 2. Даже на ранних стадиях язвенный колит характеризуется плотным, трансмукозным, богатым плазматическими клетками воспалением собственной пластинки с ремоделированием крипт (рис. 1).

Дифференциальная диагностика острого колита инфекционной этиологии и болезни Крона (БК) гораздо сложнее. *Salmonella* и *Yersinia* в первую очередь поражают илеоцекальную область и аппендикс, тем самым имитируя БК. Подобно колиту Крона острый колит любой этиологии часто проявляется очаговым поражением слизистой оболочки толстой кишки. С другой стороны, колит Крона часто вызывает непоследовательные изменения архитектуры крипт, а гранулемы обычно отсутствуют (рис. 2). Признаки, свидетельствующие в пользу диагноза острого колита, а не БК, включают наличие непропорционально большего количества нейтрофилов в собственной пластинке, нежели в криптах, и воспаление толстой кишки, не сопровождающееся поражением подвздошной кишки. Известно, что неспе-

Таблица 2. Дифференциально-диагностические признаки болезней толстой кишки
Table 2. Differential diagnostic signs of colon diseases

Данные анамнеза, симптомы, характеристика	Болезни													
	Язвенный колит	Гранулематозный колит (БК)	Микроскопический (коллагеновый) колит	Псевдомембранозный колит	Лучевой (радиационный) колит	Колит/энтерит, ассоциированный с SARS-CoV-2	ИК	Туберкулезный колит	Цитомегаловирусный колит	Нейтропенический колит (тифлит)	Протоzoный колит (амебиаз, балантидиаз)	Инфекционный колит (сальмонеллез, шигеллез, иерсиниоз, холера)	Иммуноопосредованный колит	Токсический, или лекарственный, колит (НПВП-ассоциированная колонития)
Указание на прием лекарственных препаратов определенной группы	-	-	-	+	-	-	±	-	-	±	-	-	+	+
Начало болезни	острое	±	±	-	+	-	±	±	±	±	±	+	±	±
	постепенное	±	±	+	-	+	+	±	+	+	±	±	+	±
Боль	постоянная	±	±	±	-	±	-	-	-	-	-	±	±	-
	приступообразная	-	±	-	-	-	-	±	-	-	±	±	-	-
Потеря в весе	±	±	-	+	+	±	±	+	-	-	-	+	-	+
Лихорадка	37,5°C и выше	+	+	±	+	±	±	±	±	±	±	+	±	±
	скудный	±	±	±	-	+	±	-	-	-	±	±	±	-
Понос	обильный	±	±	±	+	-	±	±	±	±	+	+	-	-
	Запор	-	-	-	-	±	-	±	-	-	-	-	-	-
Симптомы раздражения брюшины	±	±	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-
Признаки кишечной непроходимости	±	±	-	-	±	-	±	-	-	-	-	-	-	-
Кишечные кровотечения	±	±	-	-	±	-	±	±	±	±	±	±	±	±
Видимая перистальтика (валы)	±	±	-	±	-	-	±	-	-	-	-	±	-	-
Шум плеска при пальпации слепой кишки	±	±	+	+	±	-	±	-	-	-	-	-	-	-
Инфильтрат в брюшной полости	-	+	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-
Перфорация, образование свищей	±	±	-	±	±	-	-	±	-	±	-	±	-	-
Внекишечные поражения	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Анемия	+	±	-	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±
Лейкоцитоз, ускоренная СОЭ	+	+	-	+	±	±	±	±	±	-	±	+	-	-
Специфические лабораторные маркеры	±	±	-	+	-	+	-	+	+	-	+	+	-	-
Характерные рентгенологические признаки	+	+	-	-	-	-	-	+	-	±	-	-	-	-
Характерные эндоскопические признаки	±	±	-	+	+	-	+	+	-	±	-	-	-	-
Характерные гистологические признаки	±	о/м	-	-	±	-	+	+	-	±	+	-	-	-

Примечание. «-» – Признак не характерен, «±» – признак встречается нерегулярно, «+» – признак характерен для данного заболевания, о/м – признак выявляется по данным исследования операционного материала.

роидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут вызывать острый илеит и/или колит с эрозиями и язвами, подобными тем, которые наблюдаются при БК [6, 7]. Единичные язвы в слепой кишке и восходящей ободочной кишке, окруженные нормальной слизистой оболочкой, обычно наблюдаются при НПВП-ассоциированном поражении, хотя может быть поражен любой сегмент толстой кишки. Очаговый нейтрофильный криптит, апоптоз эпителия крипт,

увеличение числа межэпителиальных лимфоцитов и регенеративные изменения могут присутствовать в различных сочетаниях, тогда как плазматические клетки и лимфоциты в собственной пластинке встречаются редко. Явные регенеративные изменения крипт и пилорическая метаплазия обычно отсутствуют при НПВП-ассоциированном колите, за исключением случаев, когда пациенты получают длительное время высокие дозы НПВП.

Гистологическая характеристика острого инфекционного колита

Не брюшнотифозные виды сальмонелл являются пищевыми патогенами, вызывающими острый энтероколит и примерно у 5% пациентов – септицемию. Двумя наиболее распространенными микроорганизмами являются *Salmonella Enterica* серовар *Enteritidis* и *Salmonella Enterica* серовар *Typhimurium*. Образцы биопсии от пациентов, инфицированных этими энтероинвазивными микроорганизмами, демонстрируют либо классическую картину острого колита, либо подострую картину с меньшим количеством нейтрофилов и большим количеством плазматических клеток и лимфоцитов в собственной пластинке, что может сопровождаться нарушением архитектуры крипт. И наоборот, воспалительная реакция, связанная с инфекцией *Salmonella Typhi* (*S. Enterica* subsp. *Enterica* серовар *Typhi*), возбудителем брюшного тифа, может полностью отличаться от картины острого колита. Эта факультативная грамотрицательная бактерия также передается через зараженную пищу и воду, поражая 21 млн человек во всем мире и вызывая 200 тыс. смертей в год [8]. При эндоскопическом исследовании правого отдела толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки наблюдаются отек слизистой оболочки и приподнятые узелки, соответствующие гиперплазированным пейеровым бляшкам. Слизистая оболочка покрывается мелкими (афтозными) язвами, имитирующими БК. В запущенных случаях обнаруживаются линейные или дисковидные язвы, склонные к перфорации [9]. Характерными микроскопическими признаками являются тифозные узелки, представляющие собой увеличенные пейеровы бляшки, содержащие скопления макрофагов (рис. 3). Редко можно обнаружить гранулемы. Даже при отсутствии узелковых агрегатов образцы биопсии слизистой оболочки могут содержать многочисленные макрофаги. Таким образом, наличие этого воспалительного паттерна помогает диагностике брюшного тифа у пациентов с острым началом диареи, особенно если симптомы наиболее выражены в терминальном отделе подвздошной кишки и правой части толстой кишки.

Гистиоциты с эритрофагоцитозом следует дифференцировать от трофозоитов. *Entamoeba histolytica* поражает 10% населения мира и ежегодно вызывает от 40 до 100 тыс. смертей, что делает ее второй по значимости причиной смерти от паразитарных заболеваний [10]. Другие формы передачи включают оральный и анальный секс, а также зараженные эндоскопы или клизмы. Наиболее часто поражается слепая и восходящая ободочная кишка, в них обнаруживаются дискретные язвы, разделенные нормальной или отечной слизистой оболочкой. Несмотря на обильный некроз тканей, воспаление часто скудное, состоящее из периферически расположенных нейтрофилов, лимфоцитов и гистиоцитов вокруг некротических участков, которые содержат мелкозернистый эозинофильный материал с небольшим количеством ядерных остатков (цитоплазма и центральные ядра). Трофозоиты содержат центральное или несколько эксцентрично расположенное сгущение хроматина (кариосому), имеющее вид черной точки и облегчающее отличие от макрофагов (рис. 4). Фрагменты цитоплазматических эритроцитов позволяют отличить *E. histolytica* от других видов колитов.

Другой микроорганизм – *Yersinia*, вызывающий воспаление в подвздошной и ободочной кишке, мимикрирующий под БК. Эти грамотрицательные коккобациллы являются распространенной причиной бактериального энтерита в Европе, но в меньшей степени в США [11]. *Yersinia enterocolitica* и *Yersinia pseudotuberculosis* – два микроорганизма, связан-

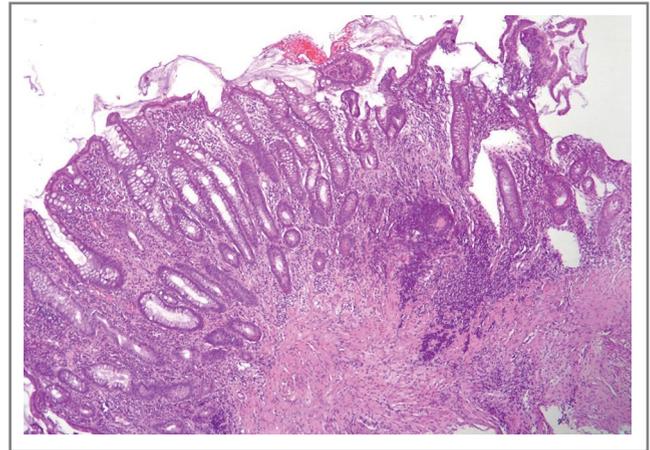


Рис. 2. БК с поражением толстой кишки. Очаговые изменения архитектоники кишечных крипт и очаговый характер воспалительной инфильтрации с распространением клеток инфильтрата в подслизистый слой. Гранулемы в слизистой оболочке обычно отсутствуют. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 120$.

Fig. 2. Crohn's colon disease. Focal changes in the architecture of the intestinal crypt and the focal character of inflammatory infiltration with the spread of infiltration cells into the submucosal layer. Granules in the mucous membrane are usually absent. Coloration with hematoxylin and eosin. $\times 120$.

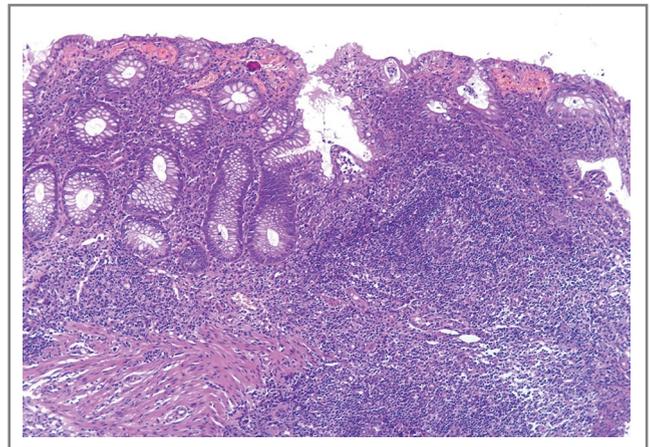


Рис. 3. Инфекционный колит. Отмечается присутствие большого количества нейтрофилов между клетками поверхностного эпителия, деструкция верхних отделов кишечных крипт и гиперплазия лимфоидной ткани пейеровых бляшек с формированием «тифозных узелков», напоминающих афтозные язвы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 120$.

Fig. 3. Infectious colitis. The presence of a large number of neutrophils between the cells of the surface epithelium, the destruction of the upper parts of the intestinal crypts and the hyperplasia of the lymphoid tissue of peyroid plaques with the formation of «typhoid nodules» resembling aphthoid ulcers. Coloration with hematoxylin and eosin. $\times 120$.

ные с кишечными инфекциями человека, и оба передаются в основном через зараженную пищу и воду. Илеит, аппендицит, мезаденит и колит могут возникать изолированно или в различных сочетаниях. Подобно *S. Typhi* *Yersinia* является энтероинвазивным организмом, который в первую очередь поражает пейеровы бляшки и окружающую слизистую обо-

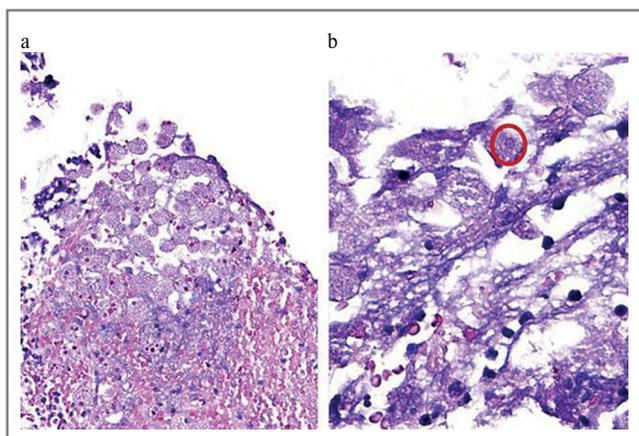


Рис. 4. Амебиаз толстой кишки, ассоциированный с *E. histolytica*: *a* – обширные зоны тканевого некроза и эритроцитарных скоплений с небольшим количеством нейтрофилов и гистиоцитов, среди которых при большом увеличении можно выделить единичные трофозоиты; *b* – трофозоиты содержат эксцентрично расположенное сгущение хроматина (кариосому), имеющее вид черной точки и облегчающее отличие от макрофагов. Окраска гематоксилином и эозином; *a* – $\times 120$; *b* – $\times 500$.

Fig. 4. Colon amebiasis associated with *E. histolytica*: *a* – extensive tissue necrosis and erythrocytic clusters with few neutrophils and histiocytes, among which single trophozoites can be distinguished at large; *b* – Trophozoites contain eccentrically arranged chromatin condensation (karyosome), which looks like a black dot and makes it easier to distinguish from macrophages. Coloration with hematoxylin and eosin; *a* – $\times 120$; *b* – $\times 500$.

лочку. Эндоскопическая картина афтозных и линейных язв с экссудатом очень похожа на таковую при БК. Характерными гистологическими признаками являются острый колит/энтерит и лимфоидная гиперплазия с не некротическими эпителиоидными гранулемами или гнойными гранулемами с центральными микроабсцессами (рис. 5). Гнойные гранулемы чаще связаны с псевдотуберкулезом. Также присутствуют язвы, трещины и трансмуральное воспаление, что еще больше усложняет дифференциальную диагностику с БК.

Особой нозологической единицей является колит у пациентов с нейтропенией. Воспалительный процесс почти всегда ограничивается слепой кишкой, поэтому заболевание получило название «нейтропенический тифлит». В тяжелых случаях может наблюдаться более обширное поражение терминального отдела подвздошной кишки, других сегментов тонкой кишки и более дистальных отделов толстой кишки. При отсутствии нейтрофилов микроорганизмы внедряются в слизистую оболочку, которая ранее могла быть повреждена химиотерапией или последствиями трансплантации стволовых клеток. Триада симптомов – боли в животе, лихорадка и диарея у пациентов с необъяснимой бактериемией указывает на это заболевание [12]. При гистологическом исследовании выявляют некроз, язвы, отек, кровоизлияние, бактериальную инвазию и сопутствующую грибковую инфекцию. Несмотря на тяжелое повреждение тканей и инфекцию, воспалительных клеток в инфильтрате непропорционально мало (рис. 6).

Ишемическое повреждение кишечника

Различают три гистологических варианта острого колита с ишемическими признаками. Смешанная вос-

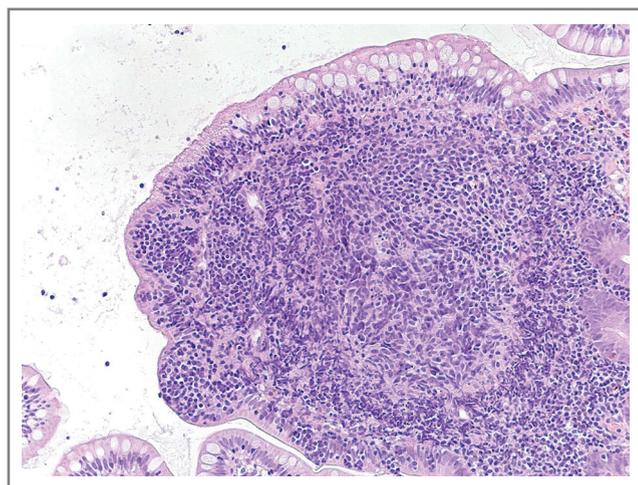


Рис. 5. Иерсиниоз толстой кишки, ассоциированный с *Y. pseudotuberculosis*. Гиперплазия лимфоидной ткани, формирование не некротических эпителиоидноклеточных гранул и образование характерных внутриэпителиальных лимфоцитарных микрофолликулов. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 300$.

Fig. 5. Colon hyperplasia associated with *Y. pseudotuberculosis*. Hyperplasia of lymphoid tissue, formation of non-necrotic epithelioid cell granules and formation of characteristic intraepithelial lymphocytic microfollicles. Coloration with hematoxylin and eosin. $\times 300$.

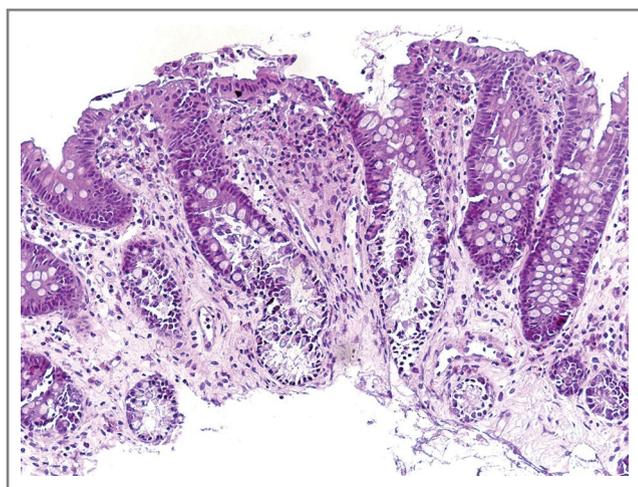


Рис. 6. Нейтропенический тифлит. Деструкция эпителия базальных отделов кишечных крипт без значимой воспалительной инфильтрации. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 300$.

Fig. 6. Neutropenic enterocolitis. Destruction of basal epithelium sections of intestinal crypts without significant inflammatory infiltration. Coloration of hematoxylin and eosin. $\times 300$.

палительно-ишемическая картина характерна для псевдомембранозного колита. Геморрагический колит (ГК) проявляется ишемическим повреждением слизистой оболочки с обширным кровоизлиянием в собственную пластинку и вариабельным воспалением. Третий тип является чисто ишемическим с минимальным воспалением или без него. Правильная идентификация преобладающего паттерна имеет клиническое значение, поскольку существует

сильная корреляция между гистологическими признаками и основной этиологией.

Псевдомембранозный колит

Псевдомембранозный колит (ПМК) – это тип повреждения, обычно связанный с инфекцией *C. difficile*, хотя он не всегда вызывается этим патогеном [13, 14]. Другие причины включают инфекцию *E. coli O157:H7*, *Shigella* и другие микроорганизмы, продуцирующие шига-токсин, а также ишемию, острое лучевое поражение и некоторые лекарства. Лекарства, вызывающие ПМК, включают различные антибиотики, алосетрон, цисплатин, кокаин, циклоспорин А, декстроамфетамин, доцетаксел, 5-фторурацил, золото, глутаральдегид, НПВП и паракват.

Заражение *C. difficile* в основном происходит внутрибольнично, хотя возможно и внебольничное инфицирование. Факторы риска инфицирования включают госпитализацию, прием антибиотиков, пожилой возраст, использование ингибиторов протонной помпы, контакт с носителями микроорганизма и сопутствующие заболевания. Клинические проявления ПМК разнообразны: у некоторых пациентов возможно бессимптомное течение, в то время как у других развивается классический ПМК, который в тяжелых случаях может вызвать токсический мегаколон [15–17]. Поскольку последнее осложнение имеет высокую смертность, может потребоваться хирургическое вмешательство с проведением гемиколэктомии или тотальной колэктомии. При компьютерной энтерографии можно выявить очаговое или диффузное утолщение стенки с тяжами мягких тканей вокруг толстой кишки, утолщение гаустральных складок (так называемый симптом аккордеона) [18]. Диффузно расположенные псевдомембраны обычно обнаруживают при эндоскопии, они характеризуются приподнятыми желто-белыми узелками или бляшками, которые редко превышают 2 см в диаметре. Промежуточная слизистая оболочка может быть нормальной, также могут встречаться грануляции, язвы или отек слизистой оболочки. У некоторых пациентов псевдомембраны отсутствуют, а изменения слизистой оболочки ограничиваются эритемой, рыхлостью или язвами. При биопсии участков воспаления можно выявить диагностический воспалительный паттерн [19].

Повреждение кишки опосредовано двумя токсинами – TcdA и TcdB. Эти молекулы вызывают некроз эпителиальных клеток, воспаление и потерю барьерной функции слизистой оболочки кишечника. В клинической практике наиболее часто используемыми диагностическими тестами являются иммуноферментные анализы, выявляющие оба токсина. У всех пациентов с диареей рекомендовано исследование инфекции *C. difficile* [20].

Отличительной особенностью ПМК является наличие слоистых псевдомембран, состоящих из экссудата, богатого фибрином, и слизи со встроенными нейтрофилами и некротизированными эпителиальными клетками. При малом увеличении кажется, что этот экссудат исходит из нижележащих крипт, что сравнимо с извержением вулкана или грибом. Подлежащие крипты расширены, часто заполнены отслоившимися эпителиальными клетками и нейтрофилами или слизью, а поверхностный эпителий, контактирующий с псевдомембраной, либо воспален, либо некротизирован. По мере прогрессирования заболевания развиваются типичные ишемические изменения, сначала поражающие просветную половину крипты, а затем распространяющиеся на всю крипту. Слизистая оболочка, прилегающая к псевдомембране, может иметь признаки острого колита, казаться относительно сохранной или

иметь различные кровоизлияния в собственной пластинке. Часто наблюдаются фибриновые тромбы в капиллярах.

Дифференциальная диагностика

При неинфекционном ишемическом колите (ИК) может наблюдаться псевдомембранозный характер поражения. В отличие от диффузного распределения псевдомембран при колите, вызванном *C. difficile*, поражения при неинфекционной ишемии, как правило, локализованы, и при эндоскопическом исследовании псевдомембраны могут выглядеть как большие полиповидные образования. Если не учитывать клиническую и эндоскопическую картину заболевания, то образцы биопсии слизистой оболочки из этих поражений могут быть неверно истолкованы как колит, ассоциированный с *C. difficile*. Гиалинизация собственной пластинки и небольшие регенеративные крипты (иссохшие крипты) со скудным воспалением свидетельствуют в пользу диагноза ИК [21].

Геморрагический колит

Известной причиной ГК является инфицирование штаммом кишечной палочки *E. coli O157:H7*, продуцирующим шига-токсин. Этот микроорганизм преимущественно колонизирует правую половину толстой кишки и вызывает сначала обильную водянистую диарею, а по мере прогрессирования – кровавую диарею. Примерно у 10% пациентов развиваются опасные для жизни внекишечные осложнения, в том числе гемолитико-уремический синдром и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура [22, 23].

К сожалению, не существует надежного метода лечения ГК, так как применение антибактериальной терапии приводит к высвобождению шига-токсина, который способствует развитию гемолитико-уремического синдрома [24].

Klebsiella oxytoca – бактерия, которая в течение многих лет считалась безвредным комменсалом, является еще одной причиной ГК. Клинические симптомы обычно следуют за применением антибиотиков, возможно, в результате способности организма продуцировать β-лактамазу [25]. *K. oxytoca* обычно вызывает сегментарный колит проксимального отдела толстой кишки, который проходит вскоре после прекращения антибактериальной терапии. Другие причины ГК включают шигеллезную инфекцию, неинфекционную острую ишемию и некоторые лекарства, в том числе некоторые антибиотики, интерферон α, гиперосмолярные средства и другие препараты, вызывающие ишемию слизистой оболочки. При ГК собственная пластинка выглядит геморрагической и отечной. Часто наблюдаются фибриновые тромбы в капиллярах. В криптах обнаруживают признаки ишемического повреждения и/или регенеративные процессы, отмечается переменное нейтрофильное воспаление. Псевдомембраны могут присутствовать, но не являются преобладающим признаком [26].

Острый ИК

Гиперфузия толстой кишки из-за недостаточности кровообращения или сосудистых окклюзионных заболеваний является наиболее частой причиной ишемического повреждения толстой кишки. Хотя это во многом объясняет причину развития ИК, множественные этиологические факторы, связанные с этим состоянием, указывают на более сложную патофизиологию [27]. Острый ИК преимущественно наблюдается у пожилых людей с заболеваемостью от 6,1 до 9,9 человеко-лет [28, 29].

Степень повреждения слизистой оболочки при ИК определяет клиническую картину и связана не только с тяжестью дисбаланса кровообращения, но и с основной при-

чиной ишемии. Состояния, связанные с острым ИК, включают сосудистые окклюзионные нарушения, такие как тромбозы, повреждение сосудов во время операции или травмы, васкулит и сосудистые нарушения, связанные с заворотом кишок, инвагинацией и серозными спайками. Неокклюзионные причины включают сердечную недостаточность, шок, сепсис, лекарственные препараты и инфекции. К микроорганизмам, способным вызывать ишемию слизистой оболочки, относятся те, которые связаны с ПМК и ГК (шигеллы, *E. coli O157:H7* и *C. difficile*), кампилобактер, сальмонелла, цитомегаловирус и ангиоинвазивные грибы или паразиты, такие как *Angiostrongylus costaricensis* [26, 27].

Колоноскопия и биопсия редко выполняются у пациентов с симптомами острого живота из-за эмболической окклюзии или кишечной непроходимости. Состояния, вызывающие острое прогрессирующее снижение кровотока, имеют менее выраженную клиническую картину. Классический сценарий – пожилой пациент со спастической болью в животе, кровавистым стулом и лейкоцитозом, которому иногда предшествует известная причина транзиторной гипоперфузии. В зависимости от степени нарушения перфузии рентгенологические признаки могут представлять очаговое утолщение стенки (отпечаток большого пальца), вызванное подслизистым кровоизлиянием и отеком. Поскольку эти данные сходны с таковыми при других типах колита, необходимо проводить колоноскопию для подтверждения диагноза и оценки степени ишемии [28]. Рыхлость слизистой оболочки с кровоточивостью, петехиальные кровоизлияния, отек, эритема, эрозии и линейные язвы могут наблюдаться в различных сочетаниях. В тяжелых случаях развивается потеря гаустр, цианоз и гангрена [30]. Хотя классическая картина предполагает склонность к ишемическому повреждению в зоне ректосигмоидного перехода, тем не менее ишемическое повреждение может происходить в любом месте толстой кишки.

Ишемический некроз сначала поражает поверхностный эпителий, а затем просветную треть крипт. При ранней ишемии базальные части крипт сохраняются, но при прогрессирующем повреждении наблюдается полная потеря крипт. Ишемические крипты, как правило, имеют меньший диаметр, чем не ишемические аналоги, что объясняет их название «микркрипты, или увядающие крипты». Как обсуждалось ранее, возможно обнаружение псевдомембран. Изменения в собственной пластинке включают гиалинизацию, отек, кровоизлияние и незначительное воспаление. Иногда наблюдается очаговый нейтрофильный криптит [31].

Поражения кишечника, ассоциированные с COVID-19

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в преобладающем большинстве случаев манифестирует респираторными симптомами и лихорадкой. Однако у некоторых пациентов могут отмечаться сердечно-сосудистые и гастроэнтерологические проявления. Среди них наиболее часто наблюдаются диарея, тошнота или рвота, а также абдоминальная боль. Эти симптомы могут предшествовать появлению респираторных признаков заболевания, а в некоторых случаях выходить на первый план в клинической картине заболевания. Точный патогенез описанных нарушений продолжает изучаться [32, 33]. SARS-CoV-2 оказывает прямое повреждающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Поражению органов пищеварения способствуют повышенная проницаемость слизистой желудочно-кишечного тракта, цитокиновая

агрессия, системное воспаление, нарушение структуры и функции микробиоты кишечника. Внутриклеточное окрашивание вирусного нуклеокапсидного белка – доказательство проникновения SARS-CoV-2 в энтероциты. РНК SARS-CoV-2 часто выявляется в образцах стула у пациентов с COVID-19.

Изучение проницаемости кишечной стенки у пациентов с ВЗК после перенесенной коронавирусной инфекции сегодня крайне актуально. Для неинвазивной оценки проницаемости кишечной стенки используется фекальный зонунин – белок, обратимо повышающий проницаемость кишечной стенки путем изменения структуры плотных контактов боковых поверхностей эпителиальных клеток кишечника. По нашим данным, проницаемость кишечной стенки у пациентов с ВЗК и перенесенной новой коронавирусной инфекцией достоверно выше, чем у пациентов с ВЗК без новой коронавирусной инфекции в анамнезе [34, 35].

Заключение

Воспалительное повреждение слизистой оболочки толстой кишки требует тщательной дифференциальной диагностики с обязательным подробным гистологическим исследованием, при котором выявление нескольких гистологических паттернов помогает определить возможные этиологические ассоциации и сформулировать дифференциальный диагноз.

Преобладающая воспалительная реакция (тип острого колита) связана с инфекциями и лекарственными поражениями. Смешанные воспалительно-ишемические паттерны подобно выявляемым при ПМК и ГК, хотя в первую очередь и вызываются специфическими микроорганизмами, а именно *C. difficile* и *E. coli O157:H7*, могут быть обусловлены другими инфекционными и неинфекционными причинами.

Наконец, ишемическая картина повреждения может быть связана с лекарственными препаратами и инфекциями в дополнение к нарушениям, вызывающим гипоперфузию.

Правильная диагностика типа ВЗК – залог своевременного и верного лечения, которое, в свою очередь, помогает сохранить жизнь больного и предотвратить фатальные осложнения.

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

БК – болезнь Крона
 ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
 ГК – геморрагический колит

ИК – ишемический колит
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
 ПМК – псевдомембранозный колит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Образцов В.П. Болезни желудка, кишек и брюшины. [Киев], 1924 [Obraztsov VP. Bolezni zheludka, kishkek i briushiny. [Kiev], 1924 (in Russian)].
- Hawk WA, Turnbull Jr RB, Schofield PF. Nonspecific ulcerative colitis. *Surgery*. 1969;66(5):953-64.
- Pontes RM, Muarrek FJ, Strauss E, Guembarowski AM. Hepatic changes in patients with nonspecific ulcerative colitis. *Arq Gastroenterol*. 1995;32(2):48-53 (in Portuguese).
- DuPont HL. Approach to the patient with infectious colitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28(1):39-46. DOI:10.1097/mog.0b013e32834d3208
- Юшук Н.Д., Бродов Л.Е. Инфекционные диареи. *Русский медицинский журнал*. 2001;16:679 [Iushchuk ND, Brodov LE. Infektsionnye diarei. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2001;16:679 (in Russian)].
- Higuchi K, Umegaki E, Watanabe T, et al. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *J Gastroenterol*. 2009;44(9):879-88. DOI:10.1007/s00535-009-0102-2
- Klein M, Linnemann D, Rosenberg J. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced colopathy. *BMJ Case Rep*. 2011;bcr1020103436. DOI:10.1136/bcr.10.2010.3436
- Parry CM, Hien TT, Dougan G, et al. Typhoid fever. *N Engl J Med*. 2002;347(22):1770-82. DOI:10.1056/NEJMra020201
- Lee JH, Kim JJ, Jung JH, et al. Colonoscopic manifestations of typhoid fever with lower gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis*. 2004;36(2):141-6. DOI:10.1016/j.dld.2003.10.013
- Stanley Jr SL. Amoebiasis. *Lancet*. 2003;361(9362):1025-34. DOI:10.1016/S0140-6736(03)12830-9
- Boqvist S, Pettersson H, Svensson A, Andersson Y. Sources of sporadic Yersinia enterocolitica infection in children in Sweden, 2004: a case-control study. *Epidemiol Infect*. 2009;137(6):897-905. DOI:10.1017/S0950268808001209
- Sachak T, Arnold MA, Naini BV, et al. Neutropenic enterocolitis: new insights into a deadly entity. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(12):1635-42. DOI:10.1097/PAS.0000000000000517
- Farooq PD, Urrunaga NH, Tang DM, von Rosenvinge EC. Pseudomembranous colitis. *Dis Mon*. 2015;61(5):181-206. DOI:10.1016/j.disamonth.2015.01.006
- Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of Clostridium difficile in adults: a systematic review. *JAMA*. 2015;313(4):398-408. DOI:10.1001/jama.2014.17103
- Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile Infection. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1539-48. DOI:10.1056/NEJMra1403772
- DuPont HL. Diagnosis and management of Clostridium difficile infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(10):1216-23. DOI:10.1016/j.cgh.2013.03.016
- Sayed L, Kothari D, Richards RJ. Toxic megacolon associated Clostridium difficile colitis. *World J Gastrointest Endosc*. 2010;2(8):293-7. DOI:10.4253/wjge.v2.i8.293
- Baker ME. Acute infectious and inflammatory enterocolitides. *Radiol Clin North Am*. 2015;53(6):1255-71. DOI:10.1016/j.rcl.2015.06.010
- Bartlett JG. Clostridium difficile: progress and challenges. *Ann NY Acad Sci*. 2010;1213:62-9. DOI:10.1111/j.1749-6632.2010.05863.x
- Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(4):478-98. DOI:10.1038/ajg.2013.4
- Dignan CR, Greenon JK. Can ischemic colitis be differentiated from C difficile colitis in biopsy specimens? *Am J Surg Pathol*. 1997;21(6):706-10. DOI:10.1097/0000478-199706000-00011
- Ochoa TJ, Cleary TG. Epidemiology and spectrum of disease of Escherichia coli O157. *Curr Opin Infect Dis*. 2003;16(3):259-63. DOI:10.1097/00001432-200306000-00013
- Karmali MA, Gannon V, Sargeant JM. Verocytotoxin – producing Escherichia coli (VTEC). *Vet Microbiol*. 2010;140(3-4):360-70. DOI:10.1016/j.vetmic.2009.04.011
- Pacheco AR, Sperandio V. Shiga toxin in enterohemorrhagic E. coli: regulation and novel antivirulence strategies. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:81. DOI:10.3389/fcimb.2012.00081
- Hogenauer Ch, Langner C, Beubler E, et al. Klebsiella oxytoca as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2418-26. DOI:10.1056/NEJMoa054765
- Cappell MS. Colonic toxicity of administered drugs and chemicals. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(6):1175-90. DOI:10.1111/j.1572-0241.2004.30192.x
- FitzGerald JF, Hernandez LO. Ischemic colitis. *Clin Colon Rectal Surg*. 2015;28(2):93-8. DOI:10.1055/s-0035-1549099
- Higgins PDR, Davis KJ, Laine L. Systematic review: the epidemiology of ischaemic colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(7):729-38. DOI:10.1111/j.1365-2036.2004.01903.x
- Elder K, Lashner BA, Al Solaiman F. Clinical approach to colonic ischemia. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(7):401-9. DOI:10.3949/ccjm.76a.08089
- Zou X, Cao J, Yao Y, et al. Endoscopic findings and clinicopathologic characteristics of ischemic colitis: a report of 85 cases. *Dig Dis Sci*. 2009;54(9):2009-15. DOI:10.1007/s10620-008-0579-1
- Glaser PM, Wermuth P, Cathomas G, et al. Ischemic colitis: clinical presentation, localization in relation to risk factors, and long-term results. *World J Surg*. 2011;35(11):2549-54. DOI:10.1007/s00268-011-1205-5
- Маев И.В., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю., и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):4-11 [Maev IV, Shpektor AV, Vasilyeva EY, et al. Novel coronavirus infection COVID-19: extrapulmonary manifestations. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(8):4-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.08.000767
- Баймаканова Г.Е., Хатков И.Е., Дудина Г.А., и др. Клинический портрет пациента с COVID-19. Опыт многопрофильной клиники. *Терапевтический архив*. 2021;93(11):1283-9 [Baimakanova GE, Khatkov IE, Dudina GA, et al. Clinical portrait of a patient with COVID-19. The experience of a multidisciplinary clinic. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(11):1283-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.11.201191
- Бахарев С.Д., Новиков А.А., Быкова С.В., Парфенов А.И. Барьерная функция кишечника у больных, перенесших COVID-19 и клостридиальную инфекцию. Тест с зонулином. Материалы 48-й научной сессии ЦНИИ гастроэнтерологии «Детские корни взрослых проблем» (3-4 марта 2022 г.), Москва. *Терапевтический архив*. 2022;94(25):295-342 [Bakharev SD, Novikov AA, Bykova SV, Parfenov AI. Barrier function of intestines in patients suffering from COVID-19 and Clostridial infection. Zoulin test. Proceedings of the 48th scientific session of the Central Research Institute of Gastroenterology „Children's roots of adult problems“. 2022 Mar 3-4, Moscow. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(25):295-342 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.02.201385
- Kulakov D, Knyazev O, Kagramanova A, et al. Zonulin concentration in patients with inflammatory bowel diseases with and without COVID-19 infection. *The American Journal of Gastroenterology*. 2022;117. DOI:10.14309/01.ajg.0000897636.88746.ec

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.08.2023



OMNIDOCTOR.RU

Легочное сердце

А.Г. Чучалин✉

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

Аннотация

Обзор по проблеме легочного сердца преследует две цели: во-первых – восстановить историческую справедливость и показать приоритетные исследования Дмитрия Дмитриевича Плетнева по таким проблемам, как диагностика инфаркта миокарда правого желудочка, клиническая характеристика застойной сердечной недостаточности правого желудочка; во-вторых – изложить современную концепцию легочного сердца. В обзоре приводится анализ патогенетических механизмов развития сердечной недостаточности при легочном сердце. Большое внимание уделено данным эхокардиографии, и подчеркиваются биологические маркеры в оценке функции правого предсердия, правого желудочка, регургитации трехстворчатого клапана, давления в легочной артерии. Выделены прогностически неблагоприятные признаки течения легочного сердца, к которым следует отнести высокую степень регургитации трехстворчатого клапана, амплитуду движения фиброзного кольца клапана (TAPSE) и мерцательную аритмию, развивающуюся при дилатации правого предсердия. В обзоре детально рассмотрен диагностический алгоритм легочного сердца. Он включает оценку актуальных проблем больного человека с легочным сердцем, установление основного заболевания, при котором развился синдром легочного сердца, данные физикального и инструментального обследований. Клиническая картина дополняется описанием кардиогепатологического и ренального синдромов.

Ключевые слова: легочное сердце, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда правого желудочка, Дмитрий Дмитриевич Плетнев

Для цитирования: Чучалин А.Г. Легочное сердце. Терапевтический архив. 2023;95(12):1031–1038. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202497

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Pulmonary heart: A review

Alexander G. Chuchalin✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The review on the problem of the pulmonary heart pursues two goals: firstly, to restore historical justice and to show the priority studies of doctor Dmitry D. Pletnev on such problems as diagnosis of right ventricular myocardial infarction, clinical characteristics of congestive heart failure of the right ventricle; secondly, to outline the modern concept of the pulmonary heart. The review provides an analysis of the pathogenetic mechanisms of the development of heart failure in the pulmonary heart. Much attention is paid to echo cardiography data and biological markers are emphasized in assessing the function of the right atrium, right ventricle, tricuspid valve regurgitation, pulmonary artery pressure. Prognostically unfavorable signs of the course of the pulmonary heart have been identified, which include a high degree of tricuspid valve regurgitation, the amplitude of movement of the fibrous valve ring (TAPSE) and atrial fibrillation developing with dilation of the right atrium.

Keywords: pulmonary heart, heart failure, right ventricular myocardial infarction, Dmitry D. Pletnev

For citation: Chuchalin AG. Pulmonary heart: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(12):1031–1038.

DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202497

Светлой памяти Дмитрия Дмитриевича Плетнева

В данном обзоре преследуются две цели: во-первых – восстановить историческую справедливость и раскрыть приоритет Дмитрия Дмитриевича Плетнева в развитии концепции легочного сердца, во-вторых – дать современную трактовку этой клинической проблеме.

В 1936 г., незадолго до своего ареста и последующей репрессии, Д.Д. Плетнев выпустил монографию «Болезни сердца» [1]. Это книга его жизни, в которой он обобщил накопленный клинический опыт по заболеваниям сердца, данные по структуре и морфологии сердечной мышцы, а также возможности инструментальных методов в кардиологии того периода. И по сегодняшний день врачи многих специальностей считают, что такие разделы, как сердечная недостаточность (СН), пороки сердца, грудная жаба и многие другие относятся к области классического описания патологии сердца человека. В нескольких разделах своей монографии Д.Д. Плетнев рассматривает роль правых отделов сердца в формировании симптомов СН. Так, в раз-

деле хронической СН (ХСН) описываются симптомы, появление которых связано с нарушением функции правых отделов сердца; к ним он относит одышку, подчеркивая ее особый характер, болезненное увеличение в размерах печени, появление отеков, изначально в области лодыжек и нижних конечностей. При прогрессировании СН отеки распространяются на переднюю брюшную стенку вплоть до развития анасарки. Он впервые стал пользоваться термином *cor pulmonale* (в монографии слово написано слитно), подчеркнув, что данный синдром-комплекс появляется у больных с пневмосклерозом, эмфиземой легких, нарушением кровообращения в малом круге кровообращения при кифосколиотическом сердце (первое описание).

Особый интерес представляет раздел монографии, посвященный грудной жабе. Д.Д. Плетнев пишет: «...мне удалось детально разработать семиотику дифференцированного диагноза остро развивающейся закупорки правой и левой венечных артерий, точнее, образование инфаркта миокарда

Информация об авторе / Information about the author

✉ Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та, председатель правления Российского респираторного общества. E-mail: pulmomoskva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6808-5528

✉ Alexander G. Chuchalin. E-mail: pulmomoskva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6808-5528

в правой и левой половине сердца: два первых указанных В.П. Образцовым и Н.Д. Стражеско признака, т.е. ангинозное состояние и упадок деятельности сердца, остаются общими для закупорки того или другого сосуда». Диагностическим критерием инфаркта миокарда (ИМ) правого сердца является одышка, но при этом больной не стремится занять положение ортопноэ, в легких не выслушиваются влажные застойные хрипы, печень увеличена в размерах и болезненна, особенно при пальпации; у отдельных больных можно наблюдать ее пульсацию. Гепаталгия ошибочно принята В.П. Образцовым и Н.Д. Стражеско за гастралгическую форму ИМ.

Есть схожесть в том, как В.П. Образцов и Н.Д. Стражеско, с одной стороны, и с другой – Д.Д. Плетнев и П.Е. Лукомский описывают клиническую картину ИМ.

На утреннем обходе дежурный врач докладывает В.П. Образцову о поступившем больном с болями в области грудины. На вопрос В.П. Образцова: «Чем болен мужчина?» молодой врач – Н.Д. Стражеско – предположил: «А не есть ли это закупорка венечных сосудов сердца?» В.П. Образцов ответил: «Вероятно, он прав». Это знаменательное событие в медицине произошло 17 декабря 1899 г. и доложено на Российском съезде врачей в 1910 г.

Описанная история достаточно полно представлена в медицинской литературе; менее известно описание ИМ правого сердца, сделанное Д.Д. Плетневым. На раннем утреннем обходе палатный врач, П.Е. Лукомский, в будущем главный кардиолог СССР, докладывал историю болезни мужчины, который поступил с признаками status anginosus. Д.Д. Плетнев обратил внимание на выраженную одышку, но больной не занимал возвышенного положения в постели, отсутствовали влажные хрипы в легких; при исследовании органов брюшной полости обращали на себя внимание увеличение в размерах печени и ее болезненность при пальпации, т.е. описаны признаки правожелудочковой недостаточности. Д.Д. Плетнев предположил, что у данного человека ИМ правых отделов сердца. Болезнь протекала тяжело; больной скончался. Вскрытие умершего мужчины проводил известный патологоанатом В.Т. Талалаев, который подтвердил, что непосредственной причиной смерти данного мужчины явился ИМ правого желудочка (ПЖ). Это клиническое наблюдение Д.Д. Плетнев опубликовал в журнале «Русская клиника» (сентябрь 1925 г.) [2] «К вопросу о прижизненной дифференциальной диагностики тромбоза правой и левой венечных артерий сердца», доложил на 8 съезде врачей России, который проходил в Ленинграде в сентябре 1925 г., и представил в своей монографии «Болезни сердца».

Таким образом, историческая справедливость свидетельствует о приоритете работ Д.Д. Плетнева в разработке концепции легочного сердца. Он впервые в истории медицины описывает симптоматику СН при легочном сердце; ему принадлежит уникальное клиническое описание отдельных форм сердечной патологии; он привлек внимание к нарушению гемодинамики малого круга кровообращения при кифосколиотическом сердце. Но особое место в его клинической работе принадлежит прижизненной диагностике ИМ правого сердца и дифференциальной диагностике поражения левой и правой венечной артерии сердца.

Работы Д.Д. Плетнева изъятия из медицинских библиотек, его имя перестали упоминать преподаватели медицинских институтов; в настоящее время, после его полной реабилитации, интерес к его работам резко повысился, что и побудило автора данного обзора переиздать его монографию «Болезни сердца» в 2022 г.

В отечественной литературе проблеме легочного сердца стали вновь уделять внимание после работ Б.Б. Когана.

Он в своей монографии «Бронхиальная астма» (1959 г.) [3] описывает легочное сердце в связи с цитированием исследований Абель Айерса. Аргентинский терапевт описал больных с выраженным цианозом, который возник вследствие нарушения кровообращения в легочной ткани. Он провел цикл работ вместе с своим учеником Арилаго; в международной номенклатуре этот синдром известен как синдром Айерса–Арилаго.

Наконец, следует указать на работу Н.М. Мухарлямова, который в 1973 г. [4], обобщив свои исследования и сделав анализ литературных данных, выпустил монографию «Легочное сердце».

В англоязычной медицинской литературе проблема СН ПЖ стала обсуждаться после работы I. Starg и соавт. (1943 г.) [5]. В условиях эксперимента исследовалась роль ПЖ в регуляции гемодинамики. Авторы при разрушении трикуспидального клапана наблюдали минимальные изменения в венозном кровообращении, что дало им основание утверждать, что ПЖ имеет минимальное влияние на гемодинамику. С сегодняшних позиций утверждается, что ПЖ играет критическую роль в патофизиологии и прогнозе целого ряда патологических процессов у человека; к ним следует отнести левожелудочковую СН, легочную гипертензию, а также респираторный дистресс-синдром у больных, переносивших COVID-19 [6–8].

Оценка функционального состояния ПЖ, так же как и при левожелудочковой недостаточности, осуществляется по таким детерминантам, как преднагрузка (конечно-диастолическая нагрузка), постнагрузка, контрактильная способность мышцы ПЖ и ее способности к лизитропии (скорость расслабления миокарда). Концептуально СН ПЖ оценивают как острую и хроническую. Некоторые авторы выделяют промежуточную форму – подострую как переходную от острой к хронической. Оценка функциональных нарушений ПЖ включает как пред-, так и постнагрузку, контрактильную и лизитропную функцию.

Патофизиологический процесс СН ПЖ представлен такими механизмами, как гипертрофия миоцитов, фиброз миокарда, ишемия, нейрогормональная активация, воспаление и дисметаболические расстройства.

Хроническая постнагрузка любой причины приводит к гипертрофии ПЖ, которая изначально носит адаптивный характер и направлена на повышение контрактильной способности миокарда и сохранение ударного объема (гомеометрическая адаптация). Ранний этап компенсаторных механизмов миокарда достигается за счет увеличения адренергического тонуса. Однако дисфункция ПЖ уже сопровождается снижением плотности адренергических рецепторов, что проявляется в снижении ответа миоцитов на стимулы аденилатциклазы. С течением времени снижается контрактильная способность миокарда или же продолжает возрастать постнагрузка, ПЖ расширяется, чтобы поддержать ударный объем (гетерометрическая адаптация). Потребность в кислороде возрастает в условиях гипертрофированного миокарда и повышенной постнагрузки, в то время как перфузия миокарда и плотность капиллярного ложа не могут обеспечить доставку кислорода в должном объеме. В конечном счете ишемизированный миокард приводит к снижению его контрактильной способности. В этих условиях нарушается взаимодействие правого предсердия с ПЖ и функциональным состоянием трикуспидального клапана [9].

Механический стресс, ишемия миокарда и нейрогуморальная активация приводят к повышенной продукции фибробластами коллагена. На ранних стадиях правожелудочковой недостаточности отложение коллагена носит

адаптивный характер, который направлен на снижение дилатации желудочка. Однако при прогрессировании фиброзного поражения сердечной мышцы снижается его способность к сокращению, что является одним из ключевых механизмов развития СН. Прогрессирование фиброза приводит к снижению диастолической функции ПЖ, нарушается контрактильная способность миокарда. Фиброзная ткань изначально локализуется в области межжелудочковой перегородки и в последующем распространяется на ПЖ. Степень выраженности фибротического процесса зависит от фонового заболевания. Так, фибротическое поражение ПЖ особенно выражено у больных со склеродермией и сопутствующей легочной гипертензией [10]. При отложении коллагена лизитропная функция ПЖ снижена, поэтому способность миокарда к расслаблению особенно проявляется при фиброзе сердечной мышцы. Энергетическое обеспечение миокарда на 60% обеспечивается за счет окисления жирных кислот. Однако в условиях гипоксемии и ишемии миокарда энергетическая обеспеченность достигается за счет гликолитических энзимов, с этим процессом связывают накопление молочной кислоты и развитие окислительного стресса; необходимо подчеркнуть, что окисление жирных кислот в условиях гипоксемии находится в состоянии супрессии. У пациентов с легочной гипертензией и легочным сердцем потребность в глюкозе резко возрастает. Метаболические изменения, происходящие в миокарде при гипертрофии и ишемии, являются одним из патогенетических факторов СН при легочном сердце.

К факторам риска дисфункции ПЖ необходимо отнести метаболический синдром и резистентность к инсулину. У больных сахарным диабетом часто регистрируется нарушение как диастолической, так и систолической функции ПЖ. Эта клиническая проблема становится особенно актуальной при развитии кардиомиопатии больных сахарным диабетом и легочной гипертензии. Патогенетическими механизмами дисфункции ПЖ являются миокардиальный фиброз, ишемия миокарда, обусловленная ангиопатией микрососудистого русла и липотоксичностью [11, 12]. Ожирение оказывает прямое и косвенное влияние на функцию миокарда. У этой категории людей часто выявляется легочная гипертензия, которая и является причиной развития легочного сердца. Часто ожирение сопровождается синдромом гиповентиляции в ночное время и развитием ночного апноэ; гипоксемия, возникающая в этой клинической ситуации, вызывает вазоконстрикцию гладких мышц сосудов малого круга кровообращения – основной патогенетический механизм легочной гипертензии и последующего развития легочного сердца с дисфункцией ПЖ. Прямыми эффектами вовлечения миоцитов у больных с ожирением являются циркулирующие адипокины и липотоксичность, характерная для больных с метаболическим синдромом [13].

В последнее время повышен интерес к функции и структуре трикуспидального клапана. Длительное время считалось, что клапан выполняет пассивную функцию в регуляции венозного кровотока; даже давалась характеристика, что это «забытый» клапан. Внимание концентрировалось на исследовании роли митрального и аортального клапанов. Современный подход основан на том, что феномен регургитации трикуспидального клапана имеет прогностическое значение в оценке СН ПЖ [14]. Анатомия трикуспидального клапана указывает на его функцию регуляции внутрисердечной гемодинамики правого предсердия, ПЖ и давления в легочной артерии, поэтому регургитация венозного тока крови играет центральную роль в формировании дисфункции ПЖ. Трикуспидальный клапан состоит из трех лепестков, хотя

наблюдается аномалия развития; в процессе декомпенсации легочного сердца обращают внимание на размеры трикуспидального кольца. С процессом регургитации трехстворчатого клапана связывают развитие целого ряда симптомов: аритмия, одышка, отеки, синдромы, сердечно-рентальный и сердечно-гепатологический синдромы. Развитие аритмии обуславливают дилатацией правого предсердия, ПЖ и кольца трикуспидального клапана. Успешная терапия трикуспидальной регургитации оказывает положительное влияние на восстановление синусового ритма больных с легочным сердцем. Таким образом, регургитация трикуспидального клапана играет существенную роль в прогнозе больных с легочным сердцем [15, 16]. Эпидемиологические исследования указывают на плохой прогноз больных с легочным сердцем с выраженной регургитацией трехстворчатого клапана. Так, по данным S. Offen и соавт., M. Taramasso и соавт., годовая смертность у этой категории больных составила от 36 до 42%, т.е. умирает каждый 2–3-й больной с признаками выраженной трикуспидальной недостаточности [17, 18].

Атриовентрикулярный клапан обеспечивает поступление венозной крови из правого предсердия в ПЖ во время диастолы и препятствует ее регургитации во время систолы. Клапан функционирует при низких показателях давления в системе легочной артерии, но обеспечивает тот же объем крови, который левый желудочек (ЛЖ) при значительно большем давлении пошлет в аорту. Изменения в структуре створок трикуспидального клапана и его фиброзного кольца, а также в желудочке и предсердии лежат в основе синдрома СН ПЖ.

Таким образом, морфологическими предикторами регургитации трикуспидального клапана являются увеличение объема крови, которое находится в полости правого предсердия, формирование сферической формы ПЖ, дилатация фиброзного кольца трикуспидального клапана. Все перечисленные морфологические изменения свидетельствуют о ремоделировании миокарда.

Современная классификация регургитации трикуспидального клапана исходит из принципа выделения первичной и вторичной природы регургитации и установления степени ее выраженности.

Первичная регургитация наблюдается при изолированном поражении трикуспидального клапана: врожденные аномалии клапанного аппарата; инфекционный эндокардит, что чаще встречается у лиц, инъектирующих внутривенно наркотические средства; ревматическая лихорадка с избирательным поражением трикуспидального клапана; карциноид сердца; закрытая травма грудной клетки и миксоматозная дегенерация клапанного аппарата. Врожденная трикуспидальная регургитация наблюдается у больных с аномалией Эбштейна, при атрезии клапана и некоторых других редких формах патологии сердца. Врожденная аномалия Эбштейна часто диагностируется у взрослых, протекает на фоне аритмий и бивентрикулярной СН. Наркоманы с септическим эндокардитом составляют основную группу больных с первичной регургитацией трикуспидального клапана. По данным M. Mhanna и соавт., в США на долю наркотической природы септического эндокардита трикуспидального клапана приходится до 89% [19].

Утолщение и рестрикция створок трикуспидального клапана часто наблюдаются у лиц с ревматической лихорадкой и при карциноидном синдроме. Трикуспидальный клапан при карциноидном синдроме поражается более чем в 20% случаев [20].

Другими редкими причинами первичной регургитации трикуспидального клапана являются закрытая травма грудной клетки и посттрансплантационные изменения

миокарда, сформировавшиеся после трансплантации [21]. Причиной этих изменений является васкулопатия пост-трансплантационного периода.

При вторичной трикуспидальной недостаточности изначально створки клапана не изменены. Вторичная трикуспидальная недостаточность правого предсердия характеризуется его дилатацией и дилатацией фиброзного кольца; при этом створки клапана демонстрируют минимальные изменения их соединения с фиброзным кольцом и формирование парусности. Следует отметить, что дилатация правого предсердия ассоциируется с формированием мерцательной аритмии; фракция выброса ЛЖ остается в пределах физиологической нормы, минимально повышено давление в системе легочной артерии. Длительный период существования регургитации правого предсердия в конечном счете приводит к дилатации ПЖ. При сформированном модулировании предсердия и желудочка отмечаются морфологические изменения створок клапанов в прикреплении к фиброзному кольцу и их способности образовывать парус.

У пациентов с желудочковой вторичной трикуспидальной регургитацией отмечается дилатация главным образом средней ее части, что приводит к смещению папиллярной мышцы в апикальной части желудочка и морфологическому изменению прикрепления створок клапана к фиброзному кольцу [22, 23]. Дилатация ПЖ и его дисфункция отражают процесс ремодулирования сердца и являются реакцией на повышение давления в системе легочной артерии как прекапиллярной, так и посткапиллярной природы. Однако следует подчеркнуть, что вторичная желудочковая трикуспидальная регургитация может наблюдаться при большой группе заболеваний: ишемия ПЖ, перенесенный ИМ ПЖ, кардиомиопатии, аритмии. В добавление следует указать на роль дилатации ЛЖ, которая может приводить к вторичной правожелудочковой трикуспидальной недостаточности.

Прогноз правопредсердной и желудочковой регургитации трехстворчатого клапана различен. Пациенты с правожелудочковой вторичной трикуспидальной регургитацией имеют высокий риск смерти, в то время как при предсердной форме прогноз более благоприятен. Особенно неблагоприятен прогноз при тяжелых формах желудочковой вторичной трикуспидальной регургитации [24]. Особое место занимают больные с имплантированными электрическими устройствами (кардиовертер, кардиостимулятор и др.). Эта категория больных имеет смешанную природу трикуспидальной регургитации, т.е. у них отмечаются признаки как первичной, так и вторичной трикуспидальной регургитации. Электронные устройства прямо контактируют со створками трикуспидального клапана и могут приводить к их повреждению.

Эхокардиографическое исследование относится к числу эссенциальных методов в оценке функции и структуры правого предсердия, желудочка, трикуспидального клапана и давления в легочной артерии. Оценка степени тяжести регургитации может дополняться методами имидж-диагностики: компьютерная томография, ядерно-магнитный резонанс, радионуклидные методы. Эхокардиографическое исследование трикуспидальной регургитации предполагает мультипараметрический подход, что и позволяет установить степень тяжести регургитации. Выделяют три степени тяжести: легкая (1+), средняя степень (2+) и тяжелая (3+); установление степени тяжести позволяет прогнозировать течение СН у больных с легочным сердцем. Представленная классификация в последнее время дополнена 4+ и 5+ степенями тяжести. Эти дополнения продиктованы оценкой влияния электрических устройств на внутрисердечную гемодинамику [25].

Таким образом, клиницист получает очень важную диагностическую информацию при проведении эхокардиографического исследования. Так, избирательно оценивается роль предсердия: устанавливаются его размеры, количество крови, которое в систолу поступает в желудочек, проходя через трехстворчатый клапан. Характеристика СН дополняется оценкой ПЖ: форма и размеры желудочка, фракция выброса венозной крови в ствол легочной артерии. Ключевым моментом в оценке взаимодействия предсердия и желудочка имеет установление степени тяжести регургитации. Наконец, оценка внутрисердечной гемодинамики дополняется показателями TAPSE – амплитуда движения фиброзного кольца по вертикали. Полнота картины должна дополняться измерением давления в легочной артерии. Совокупность гемодинамических параметров правого отдела сердца дает возможность охарактеризовать легочное сердце и дать прогноз его течения и возможных эффективных медикаментозных методов лечения этой тяжелой группы больных. Однако следует подчеркнуть, что клинические проявления правожелудочковой СН не всегда коррелируют с показателями инструментальных методов исследования.

В современной клинической практике легочное сердце рассматривается как синдром, для которого характерны признаки и симптомы, свидетельствующие о дисфункции преимущественно ПЖ. В процессе развития СН также участвуют правое предсердие, трикуспидальный клапан и vena cava, что в конечном счете приводит к нарушению перфузии легочной ткани. Правосердечная недостаточность не является синонимом дисфункции ПЖ. Диагностический процесс легочного сердца начинается с оценки клинической картины и обоснования возможной причины его развития.

Особое место занимает та когорта пациентов, у которых развивается картина острого легочного сердца, что всегда рассматривается как жизнеугрожающее состояние, и эти больные нуждаются в проведении неотложных терапевтических мероприятий.

К таким заболеваниям относятся больные с тромбозом легочной артерии. В клинической картине доминируют признаки острой дыхательной недостаточности, гемодинамической нестабильности, потеря сознания, возможно развитие судорожного синдрома. Как уже сказано, они нуждаются в неотложных терапевтических мероприятиях: адекватная респираторная поддержка, проведение тромболитической терапии и возможной эмболектомии. С проблемой острой дыхательной недостаточности и острым легочным сердцем врачи встречаются при ведении больных с острым респираторным дистресс-синдромом. Прошедшая пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2, предельно остро обозначила данную форму острого легочного сердца и потребовала проведения наряду с искусственной вентиляцией легких экстракорпоральной гемоксигинации. У этой категории больных доминировали признаки систолической дисфункции ПЖ.

Определенную когорту больных составляют те, кто переносят ИМ ПЖ; клиническая картина классически описана Д.Д. Плетневым, о чем сообщалось в начале обзора. Клиническая картина острого легочного сердца встречается также при таких состояниях, как status asthmaticus, напряженном пневмотораксе, при проведении шунтирования вены и артерии во время гемодиализа. В последние годы, особенно после пандемии гриппа в 2009 г. и коронавирусной инфекции, проблема острого легочного сердца возникла у больных, переносящих миокардит и васкулопатию. Острый приступ одышки и ее трансформация в подострое течение наблюдаются у больных с выпотным перикардитом или же тампонадой пе-

рикарда. Палитра симптомов у этой категории больных – от общего недомогания, одышки до клинической картины шока.

Чаще всего в практической деятельности врача встречаются больные с хронической правосердечной недостаточностью. Большую группу составляют больные с легочной гипертензией. Согласно современной классификации Всемирной организации здравоохранения больные с легочной гипертензией разделяются на 5 групп:

- 1-я группа – больные с идиопатической формой легочной гипертензии;
- 2-ю представляют больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями и подчеркивается патогенетическая роль недостаточности ЛЖ;
- 3-я группа – больные с хроническими обструктивными заболеваниями легких;
- 4-я группа представлена больными с посттромбоэмболическим синдромом;
- 5-я – смешанная группа больных.

Гетерогенная группа заболеваний, которую объединяет легочная гипертензия, различаются по формированию легочного сердца. Так, 2-я группа, в которую входят больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями и у которых регистрируются признаки левожелудочковой недостаточности и на определенных этапах развития болезни присоединяются признаки дисфункции ПЖ, отличаются от больных 3-й группы. Для этой когорты больных характерны формирование исходно дисфункции ПЖ, свои особенности при хронической тромбоэмболической болезни легких или же при легочной гипертензии склеродермической природы.

Многообразна природа болезней, при которых формируется легочное сердце: большая группа сердечно-сосудистых заболеваний, разнообразна по своим проявлениям природа обструктивно-паренхиматозных заболеваний легких, а также вовлечение в патологический процесс системы легочной артерии и ее ветвей.

Клиническая картина СН при легочном сердце характеризуется нарушением водно-электролитного баланса с развитием отеков вплоть до степени анасарки, одышки при минимальной физической нагрузке, что сказывается на толерантности к физической нагрузке, застой в венозной системе приводит к появлению положительного венозного пульса, сердечной аритмии. Конечная стадия заболевания протекает на фоне кахексии, развивающейся вследствие нарушения метаболизма основных нутриентов. При описании клинической картины СН при легочном сердце особое место занимают такие отягощающие течение болезни синдромы, как кардиоренальный и кардиогепатологический.

Облигатным признаком правосердечной недостаточности является одышка. Разнообразна по своим проявлениям группа болезней, течение которых осложняется развитием легочного сердца, что, несомненно, сказывается на клинической характеристике одышки. Достаточно привести клинические примеры одышки при инфаркте ПЖ или же выраженности одышки при склеродермии и других заболеваниях, отягощенных в своем развитии синдромом легочной гипертензии. Особое место занимает группа больных, у которых одышка развилась вследствие бивентрикулярной СН. Патогенетический механизм возникновения одышки у этой категории больных обусловлен развитием как прекапиллярной, так и посткапиллярной легочной гипертензии. Д.Д. Плетнев первый указал на дифференциально диагностический признак правосердечной недостаточности. Он обратил внимание на такой признак, как отсутствие положения ортопноэ при достаточно выраженной степени одышки, а также аускультация легких не выявляла влажных хрипов, отсутство-

вали признаки депонирования жидкости в плевральных полостях. Таким образом, клиническая картина одышки при правосердечной недостаточности характеризуется отсутствием стремления больного занять положение ортопноэ, гепатомегалией – печень увеличена в размерах и болезненна при пальпации. В отличие от больных с левосердечной недостаточностью, для которой характерным признаком является депонирование свободной жидкости в плевральных полостях, при правосердечной недостаточности жидкость появится в плевральных полостях при развитии анасарки. Следует подчеркнуть, что из-за выраженной одышки толерантность больного к физическим нагрузкам значительно снижена.

Клиническая картина СН правых отделов сердца дополняется оценкой югулярной вены. Если у здорового человека венный пульс характеризуется как отрицательный, то у больных с легочным сердцем формируется так называемый положительный венный пульс; вена переполнена и во время вдоха можно наблюдать ее наполнение кровью. Обращают внимание на выраженную волну «V», что особенно демонстративно, когда производят пальпацию печени, и при легком ее толчке вверх можно наблюдать усиление наполнения кровью вен шеи. У больного с одышкой и положительным венным пульсом рекомендуется исследовать признак Kussmaul – парадоксальный пульс. В современной практической деятельности оценка парадоксального пульса проводится при измерении артериального давления. Систолическое давление фиксируется на высоте вдоха и при максимальном выдохе. Если разница систолического давления превышает 12 мм рт. ст. и более, то считается, что парадоксальный пульс положительный. Механизм развития парадоксального пульса связывают с ослаблением сократительной функции ПЖ и нарушением механики дыхания – снижается отрицательное давление грудной клетки, что и является одной из причин застоя крови в венозном русле кровообращения.

Для сниженной функции правых отделов сердца наряду с одышкой характерно развитие отечного синдрома. На ранних этапах развития правосердечной недостаточности отеки локализуются в области лодыжек и постепенно распространяются на голени и переднюю брюшную стенку. В далеко зашедших случаях характер отеков носит прогрессирующий характер и трактуется как анасарка. Масса тела при аккумуляции жидкости в интерстициальной ткани возрастает, в то же самое время значительно уменьшается мышечная масса, развивается саркопения. Терминальная стадия СН характеризуется развитием кахексии; у больных снижается аппетит и из-за гастропатии, ухудшается поступление нутриентов в организм. Эти изменения у больного с СН протекают на фоне продолжающегося падения сократительной способности миокарда, сердечной аритмии, как правило, мерцательной аритмии, возникающей на фоне дилатации правого предсердия. Всегда рекомендуется обратить внимание на возбужденную пульсацию в эпигастральной области, в которой проецируются правое предсердие и ПЖ. Акцент II тона на легочной артерии отражает формирование синдрома легочной гипертензии.

Клиническая картина правосердечной недостаточности дополняется кардиогепатологическим и кардиоренальным синдромам.

Застойная гепатопатия относится к одному из синдромов, который наблюдается при развитии СН у больных с легочным сердцем и требует оценки степени тяжести дисфункции печени [26]. Сосудистая сеть печени и ее метаболическая функция в организме человека делают ее осо-

бенно уязвимой при развитии СН. Повреждение печени предопределяется нарушением венозного кровообращения или же перфузии крови через печеночные структуры.

Под застойной гепатопатией следует понимать дисфункцию печени, которая получила развитие вследствие нарушенного венозного кровообращения у лиц с правосторонней недостаточностью. Любая причина, которая приводит к развитию СН ПЖ, обуславливает застойную гепатопатию. Особое место в цепи патологических изменений кровообращения следует отвести трикуспидальной регургитации: чем больше степень регургитации клапана, тем выраженнее признаки застойной гепатопатии. Обоснованием этого процесса является прямая зависимость кровообращения в венах печени от давления в ПЖ.

Клиническая картина застойной гепатопатии длительное время носит асимптомный характер, и лишь при проведении биохимических анализов крови можно обратить внимание на минимальные изменения в функции печени. Симптоматическая картина застойной гепатопатии проявляется умеренно выраженной желтухой. В случаях острой СН желтуха может носить более выраженный характер и сопровождается повышением активности сывороточных аминотрансфераз, порой имитируя вирусный гепатит. Описаны редкие фульминантные формы печеночной недостаточности.

Физикальное обследование больных дает ценную диагностическую информацию; она зависит от степени дисфункции печени. В клинической картине больных внимание привлекает факт желтухи и гепатомегалии. Нормальные размеры печеночной тупости колеблются от 10 до 12 см, есть разница в размерах печеночной тупости мужчин и женщин. По средней ключичной линии размер печени составляет около 16 см. Край печени при застойной гепатопатии заострен, гладкий и умеренно болезненный при пальпации; боль связывается с растяжением глоссоновой капсулы. У ряда больных выявляется асцит, что свидетельствует о повышении давления в воротной вене; спленомегалия не является характерным признаком застойной гепатопатии. Рекомендуется провести исследование гепатоюгулярного рефлюкса; он служит дифференциально диагностическим признаком, который позволяет исключить гепатологические заболевания. У больных с выраженной регургитацией трикуспидального клапана можно наблюдать пульсативное движение печени; при флебографии выявляется углубленный зубец V. Пульсативный феномен печени исчезает, когда начинает формироваться кардиальный цирроз печени, известный как «мускатная печень».

Биологических маркеров застойной гепатопатии не существует. Для оценки клинического статуса больного с застойной гепатопатией рекомендуется исследовать билирубин, аминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазу, сывороточные белки и протромбиновое время. Биохимические параметры позволяют оценить нарушение функции печени и имеют прогностическое значение. Необходимо подчеркнуть роль Д.Д. Плетнева в оценке кардиогепатологического синдрома при формировании ХСН.

В клиническую оценку синдрома СН входит также диагностика функции почек; речь идет о кардиоренальном синдроме [27]. Эволюционно функция сердца и почек тесно связана, поэтому патологический процесс, который затрагивает один из органов, сказывается на функционировании другого. Так, острая или хроническая дисфункция сердца или почек может инъецировать острую или хроническую дисфункцию другого. Подтверждением этому могут служить данные о высокой смертности у больных с СН при редукции клубочковой фильтрации [28, 29].

Таким образом, кардиоренальным синдромом принято считать интерреакцию между двумя этими органами, подчеркивая положение о том, что при застойной СН регистрируются признаки снижения клубочковой фильтрации. В современной трактовке синдрома указывается, что первичное поражение почек может стать причиной развития СН. В классификации, предложенной С. Ronco и соавт. [30], отражены варианты кардиоренального синдрома. Авторы выделяют пять типов кардиоренального синдрома:

1. Острая СН и острое повреждение почек.
2. Хроническая сердечная дисфункция является причиной хронического заболевания почек.
3. Внезапное и первичное ухудшение функции почек (ишемия почки, гломерулонефрит) могут стать причиной дисфункции миокарда.
4. Первичное заболевание почек приводит к дисфункции миокарда, которая может манифестировать острый коронарный синдром, сердечные аритмии.
5. Острые и хронические системные заболевания человека (сепсис, диабет и др.).

Критерием снижения функциональной активности почек считается уровень клубочковой фильтрации менее чем 60 мл/мин/1,73 м² при норме 90 мл/мин/1,73 м². Практически у 60% больных с СН регистрируется сниженная клубочковая фильтрация [31]. Тяжелая почечная недостаточность характеризуется клубочковой фильтрацией менее 53 мл/мин при концентрации креатинина 1,5 мг/дл (132 микромоль на литр или же сывороточный цистатин «С» свыше 1,56 мг/дл). Эти показатели присутствуют у 29% больных с СН [6].

Различные патофизиологические процессы могут оказывать влияние на формирование фильтрации гломерул, среди них центральное место занимают: нейрогуморальная адаптация, снижение перфузии почек, увеличение венозного давления в сосудах почек и дисфункция ПЖ.

СН сопровождается гемодинамическими нарушениями: снижаются ударный объем, сердечный выброс, повышается давление в предсердиях, происходит венозный застой. Эти гемодинамические процессы, вызванные СН, в свою очередь стимулируют компенсаторную нейрогуморальную адаптацию, включая активацию симпатического отдела нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. В процессе нейрогуморальной адаптации также принимает участие гипофизарная система, с функцией которой связан повышенный синтез антидиуретического гормона. Д.Д. Плетнев еще в своих ранних работах указывал на роль микроциркуляции при формировании ХСН. Прошли годы, и его концепция получила подтверждение не только морфологическими изменениями капилляров и венул (данные капилляроскопии), но и исследованием такого биологического маркера, как эндотелин-1 [32]. С этими нейрогуморальными изменениями связывают процесс диспропорции реабсорбции воды, электролитов, креатинина. Нейрогуморальная адаптация направлена на сохранение перфузии органов и тканей в условиях СН, и она играет ведущую роль в выборе медикаментозных методов лечения отечного синдрома у больных с СН.

В патогенезе СН важное место занимают ионы хлора, оказывающие существенное влияние на гомеостаз водного обмена в организме человека. Ионы хлора модулируют взаимодействие тубулогломерулярного аппарата почек. Гипохлоремия встречается часто при проведении терапии диуретиками, что оказывает влияние на объем циркулирующей плазмы и диуреза. Обмен ионов хлора оказывает влияние на процесс активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [33]. У пациентов с СН, получающих терапию диуретическими

лекарственными средствами, развивается метаболический алкалоз, что может приводить к снижению объема циркулирующей крови в сосудах, но при этом жидкость аккумулируется в интерстициальном пространстве [34].

Регулирование артериального давления при почечном повреждении играет важную роль в сохранении гомеостатической функции почек. При сниженном артериальном давлении нарушается перфузия почек, что может становиться причиной снижения клубочковой фильтрации. Давление играет приоритетную роль в поддержании перфузии почек, чем объем крови, циркулирующий по сосудам почек [35]. Перфузия почек может ухудшаться при несбалансированном назначении терапии диуретическими препаратами.

Снижение клубочковой фильтрации наступает при повышении центрального венозного давления, что приводит к повышению венозного давления в сосудах почек. Эти гемодинамические параметры являются причиной снижения клубочковой фильтрации.

Наконец, на функциональную активность почек оказывают большое влияние дилатация ПЖ и формирование его дисфункции. СН правых отделов сердца приводит к повышению центрального венозного давления, что, как уже обсуждалось, и станет причиной изменения давления в почечных венах. Гемодинамические изменения венозного кровообращения становятся причиной снижения клубочковой фильтрации. В большом проценте случаев правожелудочковая недостаточность сочетается с левожелудочковой, т.е. глобальная СН оказывает отрицательное влияние на функциональную активность почек.

Таким образом, биологическими маркерами повреждения почек при кардиоренальном синдроме являются уровень фильтрации клубочкового аппарата почек и концентрация креатинина в сыворотке крови. Большую роль играют оценка гемостатических параметров, к которым следует отнести обмен натрия, калия, хлора и параметры кислотно-щелочного равновесия; из гемодинамических показателей диагностическое значение имеет центральное венозное давление, давление в венах почек, объем циркулирующей крови и диурез. Естественно, что все перечисленные параметры необходимо соотносить с функциональным состоянием миокарда, что в конечном счете может лежать в основе формирования концепции кардиоренального синдрома.

Заключение

Обзор «Легочное сердце» посвящен памяти Д.Д. Плетнева и его приоритетным исследованиям по таким проблемам, как ИМ ПЖ, клинические проявления при правожелудочковой СН.

Легочное сердце не является болезнью *sui generis*, но как синдромокомплекс отягощает течение большой группы разнообразных по своей природе заболеваний. Принципиально эти болезни можно разделить на 3 группы: в 1-ю включены сердечно-сосудистые заболевания, при которых развилась левожелудочковая СН, ее прогрессирование привело к бивентрикулярной СН. Вторую группу составляют больные с легочной гипертензией. Следует подчеркнуть, что природа болезней, при которой формируется легочная гипертензия, отличается большим многообразием, т.е. это неоднородная группа заболеваний. Наконец, 3-ю группу составляют также многочисленные заболевания легких, при которых выявляются как обструктивные нарушения легочной функции, так и рестриктивные.

Оценка функции миокарда ПЖ, как и левого, проводится по следующим детерминантам: преднагрузка, постнагрузка, контрактильная способность ПЖ и его способности к

люзитропии. Основными патогенетическими механизмами легочного сердца являются гипертрофия миоцитов, фиброз миокарда, его ишемия, нейрогуморальная адаптация, воспаление и дисметаболические нарушения. Особую роль играет адренергическая система; отмечено, что при СН плотность адренорецепторов значительно снижена.

Диагностический алгоритм при легочном сердце включает тщательную оценку актуальных проблем больного человека и полноценный сбор анамнеза. При анализе жалоб больного особое внимание уделяется оценке актуальных проблем, к которым следует отнести одышку, отеки, сердечные аритмии. Д.Д. Плетнев описал характерный дифференциальный признак одышки при правосторонней недостаточности, указав, что даже при большой степени выраженности одышки больные не стремятся занять положение ортопноэ; при аускультации легких не выслушиваются влажные хрипы. Однако при бивентрикулярной форме СН больной жалуется на приступы сердечной астмы, занимает положение ортопноэ и у него выслушиваются застойные влажные хрипы. При сборе анамнеза необходимо установить основные заболевания, приведшие к формированию легочного сердца. Среди них сердечно-сосудистые заболевания, легочная гипертензия и обструктивные и паренхиматозные заболевания легких. В связи с пандемией, вызванной SARS-CoV-2, необходимо исключить роль вирусного заболевания, приведшего к формированию легочного сердца.

При физикальном обследовании больного оцениваются венозный пульс, степень выраженности одышки, локализация отечного синдрома, пульсовое изменение печени, сердечные аритмии. В диагностическом процессе легочного сердца большая роль отводится данным, которые врач получает при проведении эхокардиографии. В диагностической информации обращают внимание на размеры правого предсердия, ПЖ, давления в легочной артерии. Прогностическое значение имеет оценка степени выраженности регургитации трехстворчатого клапана. При 3-й степени регургитации и выше отмечается пульсация печени. Для этой стадии СН характерно повышение центрального венозного давления и в венах почек, что приводит к нарушению их функции.

Полнота клинического обследования больного с легочным сердцем дополняется оценкой степени выраженности сердечно-гепатологического и ренального синдромов.

Таким образом, диагностический алгоритм при легочном сердце включает анализ актуальных проблем больного человека, данные физикального обследования, оцениваются гемодинамика правых и левых отделов сердца, а также степень выраженности нарушения метаболической функции печени в процессе развития застойной СН и функциональных изменений почек, регулирующих водно-электролитный обмен.

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 авторов. 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

ИМ – инфаркт миокарда
ЛЖ – левый желудочек
ПЖ – правый желудочек

СН – сердечная недостаточность
ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Плетнев Д.Д. Болезни сердца. М., 1936–2022 [Pletnev DD. *Bolezni serdtsa*. Moscow, 1936–2022 (in Russian)].
2. Плетнев Д.Д. К вопросу о прижизненной дифференциальной диагностики тромбоза правой и левой венечных артерий сердца. *Русская клиника*. 1925 [Pletnev DD. *K voprosu o prizhiznennoi differentsial'noi diagnostiki tromboza pravoi i levoi venechnykh arterii serdtsa*. *Russkaia klinika*. 1925 (in Russian)].
3. Коган Б.Б. Бронхиальная астма. М. 1959 [Kogan BB. *Bronkhial'naia astma*, Moscow, 1959 (in Russian)].
4. Мухарьямов Н.М. Легочное сердце. М., 1973 [Mukharliamov NM. *Legochnoie serdtse*. Moscow, 1973 (in Russian)].
5. Starr I, Jeffers WA, Meade RH Jr. The absence of conspicuous increments of venous pressure after severe damage to the right ventricle of the dog, with a discussion of the relation between clinical congestive failure and heart disease. *Am Heart J*. 1943;26:291-301.
6. Obakata M, Reddy YNV, Melenovsky V, et al. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2019;40:68-697. DOI:10.1093/eurheartj/ehy809
7. Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2021;385:2361-76. DOI:10.1056/NEJMra2000348
8. Corica B, Marra AM, Basili S. Prevalence of right ventricular dysfunction and impact on all-cause death in hospitalized patients with COVID-19. *Sci Rep*. 2021;11:17774. DOI:10.1038/s41598-021-96955-8
9. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:236-43. DOI:10.1016/j.jacc.2016.10.047
10. Rain S, Andersen S, Najafi F. Right ventricular myocardial stiffness in experimental pulmonary arterial hypertension: relative contribution of fibrosis and myofibrillar stiffness. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002636. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002636
11. Widya RL, van der Meer RW, Smith JWA. Right ventricular involvement in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care*. 2013;36:457-62. DOI:10.2337/dc12-0474
12. Linsen PBC, Veugen MGJ, Henry RMA. Association of diabetes with right ventricular and atrial structure and function. *Cardiovascul Diabetol*. 2020;19:88. DOI:10.1186/s12933-020-01055-y
13. Aslam MI, Hahn VS, Jani V, et al. Reduced right ventricular sarcomere contractility in heart failure with preserved ejection fraction and severe obesity. *Circulation*. 2021;143:965-7. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052414
14. Hahn RT. Tricuspid regurgitation. *N Engl J Med*. 2023;388:1876-91. DOI:10.1056/NEJMra2216709
15. Harada T, Obokata M, Omote K. Functional tricuspid regurgitation and right atrial remodeling in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2022;162:129-35. DOI:10.1016/j.amjcard.2021.09.021
16. Ikoma T, Obokata M, Okada K. Impact of right atrial remodeling in heart right failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail*. 2021;83:897-902. DOI:10.1016/j.cardfail.2020.12.016
17. Offen S, Playford D, Strange G, et al. Adverse prognostic impact of even mild or moderate tricuspid regurgitation. *Am Soc Echocardi*. 2022;35:810-7. DOI:10.1016/j.echo.2022.04.003
18. Tung M, Nah G, Marcus G, Delling FN. Valvular diseases burden in modern era of percutaneous and surgical interventions. *Open Heart*. 2022;9:e002039. DOI:10.1136/openhrt-2022-002039
19. Mhanna M, Beran A, Al-Abdoh A. AngioVac for vegetation debulking I right sided infective endocarditis. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47:101353. DOI:10.1016/j.cpcardiol.2022.101353
20. Nguyen A, Schaff HV, Abel MD. Improving outcome of valve replacement for carcinoid heart diseases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;158:99-107. DOI:10.1016/j.jtcvs.2018.09.025
21. Bateson B, Ham PB, Patel V, Shah R. Delayed presentation of traumatic tricuspid valve injury during index hospitalization. *Am Surg*. 2018;84:e67-9.
22. Muraru D, Addetia K, Guta AC. Right atrium volume is a major determinant of tricuspid annulus area in functional tricuspid regurgitation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22:660-9. DOI:10.1093/ehjci/jeaa286
23. Spinner EM, Lerakis S, Higginson J. Correlates of tricuspid regurgitation as determined by 3D echocardiography: pulmonary arterial pressure, ventricle geometry, annular dilatation, and papillary muscle displacement. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:43-50. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.111.965707
24. Itelman E, Vatury O, Kuperstein R. The association of severe tricuspid regurgitation with poor survival is modified by right ventricular pressure and function. *AM Soc Echocardiogr*. 2022;35:1028-36. DOI:10.1016/j.echo.2022.06.012
25. Hahn RT, Zamorano JL. The need for a new tricuspid regurgitation grading scheme. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:1342-4. DOI:10.1093/ehjci/jex139
26. Friedman LS. Congestive hepatopathy. *UpToDate*. 2023.
27. Kiernan MS, Udelson JE, Sarnak M. Cardiorenal syndrome: definition, prevalence, diagnosis and pathophysiology. *UpToDate*. 2023.
28. Coresh J, Astor BC, Greene T. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:1. DOI:10.1053/ajkd.2003.50007
29. Bock JS, Gotlieb SS. Cardiorenal syndrome: new perspective. *Circulation*. 2010;121:2592. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886473
30. Ronco C, Haapio M, House AA. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:15275. DOI:10.1016/j.jacc.2008.07.051
31. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB. Renal impairment and outcomes in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1987. DOI:10.1016/j.jacc.2005.11.084
32. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Elevated blood nitrogen level as a predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure. *Am J Med*. 2004;116:466. DOI:10.1016/j.amjmed.2003.11.014
33. Kataoka H. The "chloride theory". *Med Hypotheses*. 2007;1004:170. DOI:10.1016/j.mehy.2017.06.005
34. Luke RG, Galla JH. It is chloride depletion alkalosis, not contraction alkalosis. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:204-7. DOI:10.1681/ASN.2011070720
35. Dupont M, Mullens W, Finucan M. Determinants of dynamic changes in serum creatinine in acute decompensated heart failure: the importance of blood pressure reduction during treatment. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:433-40. DOI:10.1093/eurjhf/hfs209

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.07.2023



OMNIDOCTOR.RU

Сосудистые осложнения сахарного диабета в мире и в России: путь длиною в 100 лет

М.В. Шестакова[✉], А.С. Северина

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

Аннотация

С открытием и внедрением инсулина резко поменялась «палитра» жизнеугрожающих состояний для больных сахарным диабетом: от диабетических ком доинсулиновой эры до тяжелых сосудистых осложнений в современный период. Ключевыми факторами риска развития диабетических ангиопатий при сахарном диабете являются неудовлетворительный гликемический контроль в совокупности с длительным течением заболевания. За последние 30 лет наметились тенденции к снижению частоты развития поздних сосудистых осложнений диабета как в мире, так и в России. В частности, удалось снизить частоту сердечно-сосудистых событий (инфарктов миокарда, инсультов, ампутаций), добиться стабилизации таких осложнений, как диабетическая ретинопатия, нейропатия. Однако по-прежнему нарастает частота хронической болезни почек и хронической сердечной недостаточности. Медаль Джослина, вручаемая пациентам за 50, 75 и даже 80 лет жизни с диабетом, является отражением успехов в борьбе с этим заболеванием.

Ключевые слова: сахарный диабет, сосудистые осложнения/ангиопатии, ожидаемая продолжительность жизни, федеральная целевая программа, медаль Джослина

Для цитирования: Шестакова М.В., Северина А.С. Сосудистые осложнения сахарного диабета в мире и в России: путь длиною в 100 лет. Терапевтический архив. 2023;95(12):1039–1043. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202498

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Vascular complications of diabetes mellitus worldwide and in Russia: The path of 100 years.

A review

Marina V. Shestakova[✉], Anastasia S. Severina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

With the discovery and introduction of insulin, the "palette" of life-threatening conditions for patients with diabetes mellitus has changed dramatically: from diabetic coma of the "pre-insulin era" to severe vascular complications in the modern period. The key risk factors for diabetic angiopathies in diabetes mellitus are poor glycaemic control in combination with a long course of the disease. Over the past 30 years, there has been a downward trend in the incidence of late vascular complications of diabetes both worldwide and in Russia. In particular, the frequency of cardiovascular events (myocardial infarctions, strokes, amputations) decreased, and the incidence of several other complications, such as diabetic retinopathy and neuropathy, stabilized. However, the incidence of chronic kidney disease and chronic heart failure is still increasing. The Joslin Medal, awarded to patients over 50, 75 and even 80 years of life with diabetes, reflects success in the fight against this disease.

Keywords: diabetes mellitus, vascular complications/angiopathies, life expectancy, federal targeted program, Joslin Medal

For citation: Shestakova MV, Severina AS. Vascular complications of diabetes mellitus worldwide and in Russia: The path of 100 years. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(12):1039–1043. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202498

В 2021 г. весь мир торжественно отметил 100-летие открытия инсулина канадскими учеными, нобелевскими лауреатами Ф. Бантингом и Ч. Бестом, и первый опыт его успешного применения у 14-летнего мальчика – Леонарда Томпсона, умиравшего от истощения, мочеизнурения и кетоацидоза, вызванных сахарным диабетом (СД). До этого времени не существовало средств лечения и продления жизни таких пациентов. По данным архивов клиники Джорджа Бейкера в Бостоне (Массачусетс, США), ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ) детей, заболевших диабетом в 10-летнем возрасте, до инсулиновой эры составляла не более 2,6 года, а у взрослых, заболевших в 30-летнем возрасте, не превышала 6,3 года (табл. 1) [1].

В первые годы после внедрения инсулинотерапии (с 1922 по 1928 г.) ОПЖ у детей и молодых взрослых уве-

личилась в 7–10 раз и составила 14–17 лет (см. табл. 1). У пациентов в возрасте старше 50 лет внедрение инсулина не столь значительно повлияло на ОПЖ, поскольку в эту категорию попадали больные сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), которые в дебюте и первые годы течения заболевания не нуждаются в инсулинотерапии.

Важно отметить, что российские ученые мгновенно отреагировали на открытие инсулина канадскими врачами, и уже в 1928 г. в России появились первые препараты инсулина отечественного производства. Об этом писал в книге «Сахарная болезнь, ее диагноз и лечение» профессор Максим Петрович Кончаловский (председатель Московского общества терапевтов, вместе с профессором Г.Ф. Лангом – основатель журнала «Терапевтический архив»): «Недавно мы, благодаря любезности профессора В.Д. Шервинского

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. Института диабета, зам. дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: Shestakova.Marina@endocrincntr.ru; ORCID: 0000-0002-5057-127X

Северина Анастасия Сергеевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ORCID: 0000-0002-0296-4933

[✉]Marina V. Shestakova. E-mail: Shestakova.Marina@endocrincntr.ru; ORCID: 0000-0002-5057-127X

Anastasia S. Severina. ORCID: 0000-0002-0296-4933

Таблица 1. ОПЖ (в годах) пациентов с диабетом, посещавших клинику Джорджа Бейкера в Бостоне (Массачусетс, США) с 1897 по 1922 г., и прогноз ОПЖ до 1945 г. (адаптировано из: [1])

Table 1. Life expectancy (years) of diabetic patients followed up in George Baker Clinic in Boston (Massachusetts, USA) from 1897 to 1922, and predicted life expectancy up to 1945 (adapted from: [1])

Дебют диабета, возраст	Доинсулиновая эра			Эра инсулина		
	1897–1913	1914–1922	1922–1925	1926–1928	1929–1938	1939–1945
10 лет	1,3	2,6	14,3	31,7	39,8	45,0
30 лет	4,1	6,3	16,8	22,7	27,6	30,5
50 лет	8,0	9,5	12,3	13,2	14,4	15,9

получили для испытания первую порцию русского инсулина, приготовленного в институте экспериментальной эндокринологии НКЗ* в Москве. Первые наши наблюдения дают право сказать, что этот инсулин во всех отношениях не уступает лучшим препаратам» [2].

В последующие 20 лет от начала инсулинотерапии ученые, по сути, не видели очевидных барьеров на пути увеличения ОПЖ и прогнозировали пациентам долгую жизнь, сопоставимую с таковой без СД [1]. Ведущий американский диабетолог тех лет Эллиот Джослин так говорил в программной речи в 1940 г.: «Дети, начинающие инсулин сегодня, могут обоснованно претендовать на почти нормальную жизнь, на почти нормальную продолжительность этой жизни и свободу от проблем, связанных с диабетом» [3]. Однако, как показало время, это был слишком оптимистичный прогноз! Ретроспективный анализ наблюдений за больными СД на инсулинотерапии свидетельствовал о том, что те пациенты, кому диагноз поставлен в возрасте до 30 лет, умерли в среднем в возрасте 44 лет [4]. Почему Эллиот Джослин ошибся в своих прогнозах? Потому что он судил о будущем по прошлому... Он экстраполировал первые 20 лет жизни больных СД на инсулинотерапии, когда смертность была относительно низкой, на последующие 20 лет, не догадываясь о том, что в эти годы появятся новые проблемы, связанные с сосудистыми осложнениями диабета, и вследствие этого продолжительность жизни пойдет на спад.

Первые описания сосудистых осложнений диабета

После триумфального внедрения инсулина и первых лет эйфории в жизни больных СД начались новые проблемы, а именно развитие поздних инвалидизирующих и жизнеугрожающих сосудистых осложнений СД: диабетической нефропатии (ДНП) и уремии, тяжелых форм нейропатии с развитием синдрома диабетической стопы (ДС), трофических язв, гангрены и сепсиса, полной потери зрения вследствие диабетической ретинопатии (ДРП), быстрого прогрессирования атеросклеротических осложнений со стороны магистральных сосудов.

Несмотря на то, что первые описания сосудистых осложнений СД появились до инсулиновой эры, их причинно-следственная связь с СД долгое время оспаривалась. Так, пролиферативные изменения сосудов сетчатки и кровоизлияния в стекловидное тело при СД впервые описаны В. Манцем (Wilhelm Manz) в 1876 г., но только в 1943 г. в работе А.Дж. Баллантайна (Arthur James

Ballantyne) представлены доказательства того, что эти изменения сосудов сетчатки патогенетически связаны с гипергликемией при СД. Однако именно в 1944 г. этому осложнению впервые присвоен термин «диабетическая ретинопатия» [5].

ДНП как специфическое поражение сосудов почечных клубочков и как причина терминальной стадии почечной недостаточности впервые получила признание только в 1936 г. после описания морфологической картины узелкового гломерулосклероза у пациентов с СД 2, умерших от уремии, двумя американскими патологоанатомами П. Киммельстилом (Paul Kimmelstiel) и К. Уилсоном (Clifford Wilson), по имени которых это осложнение получило название синдрома Киммельстила–Уилсона [6].

Только гангрена нижних конечностей (НК) признавалась как осложнение, непосредственно связанное с СД, со времен Авиценны, который в трактате «Канон медицины» (1025 г.) указывал на существование двух тяжелых последствий диабета – гангрены и сексуальной дисфункции [7]. Однако первое клиническое отделение по лечению синдрома ДС было открыто только в 1928 г. в Бостоне американским диабетологом Эллиотом Джослином в связи с резким увеличением частоты развития этого осложнения у больных СД.

Ключевые факторы риска развития сосудистых осложнений диабета

По мере увеличения продолжительности жизни с СД стал очевиден тот факт, что частота и риски развития диабетических сосудистых осложнений, прежде всего – микрососудистых (ДРП, ДНП) – зависят от двух важнейших факторов: качества контроля гипергликемии и длительности течения СД [8–10].

Первыми масштабными рандомизированными проспективными наблюдениями, убедительно доказавшими причинно-следственную связь между развитием сосудистых диабетических осложнений и хронической гипергликемией (определяемой по уровню гликированного гемоглобина – HbA_{1c}), были исследование DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) при СД 1 [8] и исследование UKPDS (the UK Prospective Diabetes Study) – при СД 2 [9]. Оба исследования продемонстрировали многократное возрастание рисков развития ДРП и ДНП при увеличении уровня HbA_{1c} более 7%. Аналогично увеличение длительности течения СД до 15 лет и более при отсутствии компенсации диабета повышает риски развития пролиферативной ДРП в 4 раза, ДНП – в 3–4 раза [10].

*В 1922 г. – Институт органопрепаратов и органотерапии, который в 1925 г. реорганизован в Государственный институт экспериментальной эндокринологии Наркомздрава РСФСР. – Примеч. ред.

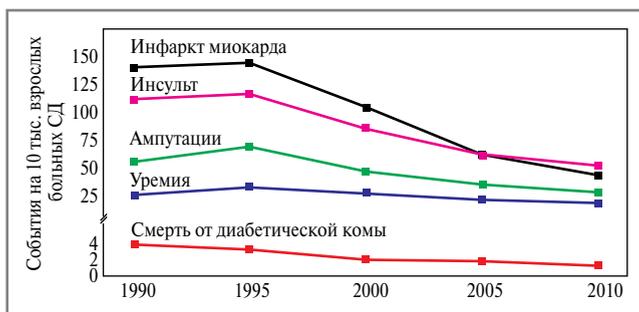


Рис. 1. Динамика сосудистых осложнений у больных СД в США, стандартизированных по возрасту, в период 1990–2010 гг. (адаптировано из: J. Harding и соавт. [14]).

Fig. 1. Trends of vascular complications in patients with diabetes in the United States, standardized by age, for 1990–2010 (adapted from: J. Harding et al. [14]).

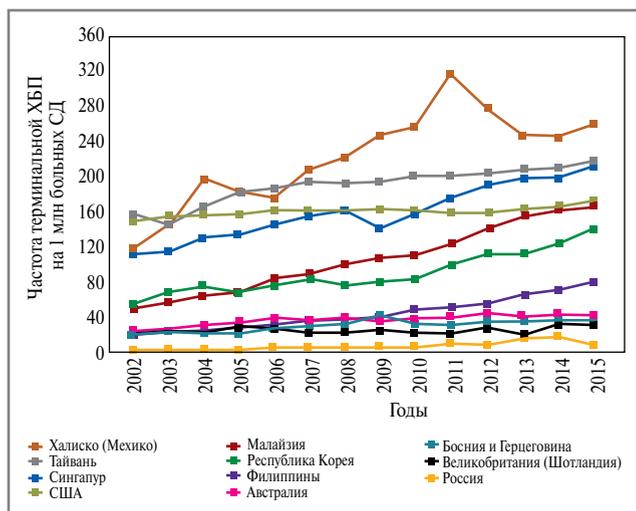


Рис. 3. Мировые тенденции в динамике частоты терминальной стадии ХБП в период 2002–2015 гг. (адаптировано из: J. Harding и соавт. [14]).

Fig. 3. Global trends in the frequency of lower of the terminal stage of CBP for 2002–2015 (adapted from: J. Harding et al. [14]).

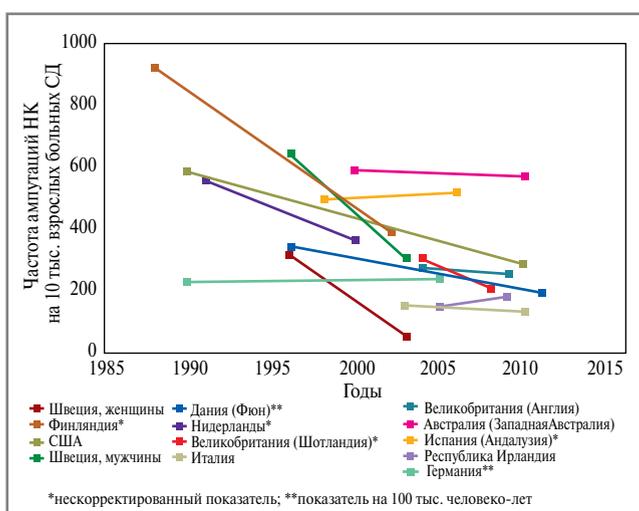


Рис. 2. Мировые тенденции в динамике частоты ампутаций НК в период 1988–2011 гг. (адаптировано из: J. Harding и соавт. [14]).

Fig. 2. Global trends in the frequency of lower limb amputations for 1988–2011 (adapted from: J. Harding et al. [14]).

Получив такие данные, ученые убедились в том, что прогноз ожидаемой продолжительности жизни пациентов с СД (преимущественно больных СД 1) зависит не только от самого факта использования препаратов инсулина, но и от правильного его использования с целью длительного удержания удовлетворительного контроля углеводного обмена. Ранее упомянутый американский профессор Эллиот Джослин еще в 1923 г. так говорил об искусстве применения инсулина: «Инсулин – это лекарство в первую очередь для мудрецов, а не глупцов, будь то пациенты или врачи. Всем известно, что для долгой жизни с диабетом нужен ум, но для успешного использования инсулина требуется еще больше ума» [11]. Им же (профессором Э. Джослином) сформулированы первые принципы обучения пациентов жизни с СД в целом и использования инсулина в частности, иными словами, были заложены основы «терапевтического обучения» больных СД. В наши дни такие «школы диабета» распространены повсеместно, и сейчас обучение пациентов с СД в них является обязательным наряду с применяемыми методами терапии данного заболевания.

Современные тренды развития сосудистых осложнений в мире

Начиная с конца 80-х годов прошлого столетия ОПЖ пациентов с СД 1 стала увеличиваться. В эпидемиологическом исследовании осложнений СД, проведенном в Питтсбурге (США) (Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study), сравнивались 2 когорты пациентов с СД 1, который развился в возрасте до 17 лет: 1-я когорта – с дебютом СД 1 в период с 1950 по 1964 г., 2-я когорта – с дебютом СД 1 в период с 1965 по 1980 г. В итоге авторами констатировано, что ОПЖ у лиц 2-й когорты была на 15 лет больше, чем у пациентов 1-й когорты: 68,8 года против 53,4 года соответственно [12]. Это различие сохранялось независимо от пола или пубертатного статуса на момент постановки диагноза.

Причинами увеличения ОПЖ в 1970–80-х годах по сравнению с 1950–60-ми годами бесспорно являются достижения в лечении СД 1: внедрение «школ диабета», обучение самоконтролю гликемии и правилам использования инсулина, улучшение качества самих препаратов инсулина, снижение частоты острых осложнений СД (диабетического кетоацидоза и комы). Вместе с тем частота поздних микро- и макрососудистых осложнений СД в эти годы только набирала силу и стала изменяться в лучшую сторону гораздо позже: начиная с конца 1990 – начала 2000-х годов (рис. 1) [13].

В настоящее время в развитых странах мира сохраняются позитивные тренды снижения частоты сосудистых осложнений СД [14]. Снижается частота инфарктов миокарда, ишемических инсультов, но наиболее убедительно в динамике за 1988–2015 гг. прослеживается снижение частоты развития ампутаций по причине гангрены НК (рис. 2). Однако продолжает нарастать частота почечных осложнений СД, в частности терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) вследствие ДНП (рис. 3).

Современные тренды развития сосудистых осложнений в России

Колоссальный прорыв в качестве оказания диабетологической помощи населению России осуществлен благодаря государственной поддержке этой отрасли медицины со сто-

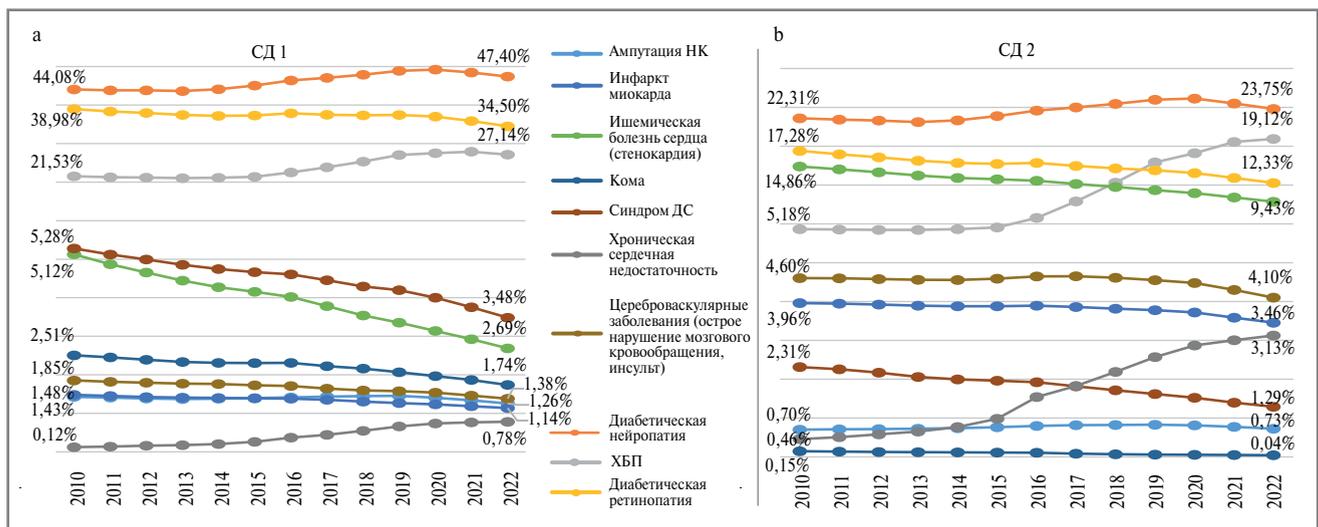


Рис. 4. Динамика частоты осложнений при СД 1 (а) и СД 2 (б) в Российской Федерации за 2010–2022 г. у взрослых пациентов (старше 18 лет) (цит. по: И.И. Дедов и соавт., 2023 г. [17]).

Fig. 4. Trends in the incidence of complications in type 1 diabetes mellitus (a) and type 2 diabetes mellitus (b) in the Russian Federation for 2010–2022 in adult patients (over 18 years) (cited from: I.I. Dedov et al., 2023 [17]).

роны Правительства Российской Федерации в 1996 г., когда была утверждена федеральная целевая программа (ФЦП) «Сахарный диабет», ставшая с 2002 г. подпрограммой ФЦП «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера 2002–2006 и 2007–2012». За годы реализации ФЦП к 2012 г. достигнуты следующие результаты: снижение частоты развития ДНП на 16,1%, ДРП – на 11,4%, высоких и низких ампутаций – на 24 и 28% соответственно [15]. Реализация ФЦП к 2012 г. дала столь мощный толчок развитию диабетологической службы в стране, что в 2015 г. по оценкам Всемирной организации здравоохранения Россия заняла 3-е место в десятке лидеров по борьбе с неинфекционными заболеваниями, и в частности с СД [16]. Эти позитивные тенденции в развитии эндокринологической службы страны под руководством главного внештатного эндокринолога РФ академика РАН И.И. Дедова удается удерживать по настоящее время. По данным Регистра больных СД, который непрерывно ведется с 1996 г., в Российской Федерации, как и в мире в целом, за последние 10 лет наблюдаются тенденции к снижению частоты развития инфаркта миокарда, ишемических инсультов, синдрома ДС (рис. 4). Частота развития ДРП и нейропатии в целом существенно не меняется. Однако, как и во всем мире, отмечается нарастание частоты развития ХБП (в 1,3 раза при СД 1 и в 3,7 раза – при СД 2) и хронической сердечной недостаточности (в 6,4 раза при СД 1 и в 6,8 раза – при СД 2); рис. 4 [17]. Особую тревогу вызывает сохранение высокой частоты ампутаций НК, среди которых доля высоких ампутаций (на уровне голени и бедра) составляет до 45% от общего числа хирургических отсечений НК [17].

В настоящее время Правительством РФ утвержден новый федеральный проект «Борьба с сахарным диабетом (2023–2030 гг.)», где основной фокус внимания сосредоточен на профилактическом направлении – предупреждении развития тяжелых инвалидизирующих осложнений СД. Для этого планируется дооснащение региональных эндокринологических центров современным оборудованием, открытие современных кабинетов ДС и ДРП, придание особого статуса терапевтическому обучению больных СД на регулярной основе в «школах диабета», подготовка квалифицированных кадров – врачей-эндокринологов,

переподготовка терапевтов с акцентом на проблемах СД, расширение диагностических возможностей в ходе диспансеризации населения, лекарственное обеспечение пациентов современными сахароснижающими препаратами с кардио- и нефропротективным действием и мн. др. Нас не покидает уверенность в том, что наша страна сохранит мировые лидерские позиции в борьбе с СД и его осложнениями и обеспечит долгую и качественную жизнь пациентам с СД.

Медаль Джослина как отражение этапов победы над диабетом

Профессор Эллиот Джослин был не только великим врачом и ученым, стоявшим у истоков первого применения инсулина, первых «школ» для больных диабетом, первых клиник «диабетической стопы», но и великим оптимистом, верившим в возможность здоровой и счастливой жизни своих пациентов! Именно поэтому медаль за долгую и мужественную жизнь пациентов с диабетом названа медалью Джослина.

Самые первые медали Джослина, именовавшиеся «Исследователи неведомых морей», вручены больным за 10 лет жизни с диабетом, затем последовала медаль за 25 лет жизни с СД, названная «Победа за четверть века» [18]. Награжденные этими медалями должны были подтвердить то, что за этот срок они не приобрели ДРП, ДНП, гипертонию. В 1970 г. последовало вручение медали «За 50 мужественных лет с диабетом», которой награждали пациентов уже независимо от наличия у них осложнений [18]. В 1996 г. центр Джослина учредил новую награду – за 75 лет жизни с СД, а в мае 2013 г. впервые медалью награжден пациент за 80 лет жизни с СД.

Практика награждения пациентов распространилась из США на все страны мира, и в России также немало людей имеют эту награду. Расширение временных границ этой медали (от 10 до 80 лет) свидетельствует о реальных победах на «поле боя» с СД!

С 2023 г. российские пациенты, живущие с СД 50 и более лет, будут награждаться памятной медалью, выпускаемой ООИИ «Российская Диабетическая ассоциация»!

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Анализ проведен в рамках выполнения Государственного задания Минздрава России (AAAA-B19-419121690050-8).

Funding source. The analysis was carried out as a part of the implementation of the State task of the Ministry of Health of the Russian Federation (AAAA-B19-419121690050-8).

Список сокращений

ДНП – диабетическая нефропатия
ДРП – диабетическая ретинопатия
ДС – диабетическая стопа
НК – нижние конечности

ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни
СД – сахарный диабет
ФЦП – федеральная целевая программа
ХБП – хроническая болезнь почек

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dublin LI. The facts of life from birth to death. New York: Macmillan, 1951.
- Кончаловский М.П., Золотарева Н.П. Сахарная болезнь, ее диагноз и лечение. М.; Л.: Госиздат, 1928 [Konchalovskii MP, Zolotareva NP. Sakharnaia bolezn', ee diagnost i lechenie. Moscow; Leningrad: Gosizdat, 1928 (in Russian)].
- Joslin EP. Chapters VIII and IX. In: Joslin EP, Root HF, White P, Marble A. (eds) The treatment of diabetes mellitus. 7th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1940.
- Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR. Onset, course, complications and prognosis of diabetes mellitus. In: Marble A, Krall LP, Bradley RF, et al. (eds) Joslin's diabetes mellitus. 12th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1985; p. 251-77.
- Benson C, Somisetty S, Martin H. History of diabetic eye related diseases. *J Diabetes Mellit.* 2021;11:354-8. DOI:10.4236/jdm.2021.115028
- Cameron JS. The discovery of diabetic nephropathy: From small print to centre stage. *J Nephrol.* 2006;19 Suppl. 10:S75-87. PMID:16874718
- Kurbanova N, Djumaniyozov R, Omonova D. Invaluable contribution of Avicenna in the study of diabetic problems. *EPRA International Journal of Climate and Resource Economic Review – Peer Reviewed Journal.* 2021;9(4):7-11. DOI:10.36713/epra1213
- Skyler JS. Diabetic complications. The importance of glucose control. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996;25(2):243-54. DOI:10.1016/s0889-8529(05)70323-6
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ.* 2000;321(7258):405-12. DOI:10.1136/bmj.321.7258.405
- Lind M, Pivodic A, Svensson AM, et al. HbA1c level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based cohort study. *BMJ.* 2019;366:14894. DOI:10.1136/bmj.14894
- Joslin EP. The routine treatment of diabetes with insulin. *JAMA.* 1923;80:1581-3. DOI:10.1001/jama.1923.02640490001001
- Miller RG, Secrest AM, Sharma RK, et al. Improvements in the life expectancy of type 1 diabetes: The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study cohort. *Diabetes.* 2012;61(11):2987-92. DOI:10.2337/db11-1625
- Beckman JA, Creager MA. Vascular complications of diabetes. *Circ Res.* 2016;118(11):1771-85. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.115.306884
- Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, et al. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia.* 2019;62(1):3-16. DOI:10.1007/s00125-018-4711-2
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2012 годы)». *Сахарный диабет.* 2013;16(2S):1-48 [Dedov II, Shestakova MV, Suntsov YuI, et al. Federal targeted programme 'Prevention and Management of Socially Significant Diseases (2007–2012)': Results of the 'Diabetes mellitus' sub-programme. *Diabetes Mellitus.* 2013;16(2S):1-48 (in Russian)]. DOI:10.14341/2072-0351-3879
- Российская Федерация вошла в десятку лидеров в борьбе с неинфекционными заболеваниями. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/news/2015/09/28/2551-rossiyskaya-federatsiya-voshla-v-desyatku-liderov-v-borbe-s-neinfektsionnymi-zabolevaniyami>. Ссылка активна на 15.06.2023 [Rossiiskaia Federatsiia voshla v desiattku liderov v bor'be s neinfektsionnymi zabolevaniyami. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/news/2015/09/28/2551-rossiyskaya-federatsiya-voshla-v-desyatku-liderov-v-borbe-s-neinfektsionnymi-zabolevaniyami>. Accessed: 15.06.2023 (in Russian)].
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет.* 2023;26(2):104-23 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(2):104-23 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13035
- Gale EA. How to survive diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(4):559-67. DOI:10.1007/s00125-009-1275-1

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.07.2023



OMNIDOCTOR.RU

Современная антиретровирусная терапия

А.В. Кравченко[✉], В.В. Малеев

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

В статье представлен обзор клинических рекомендаций по современной антиретровирусной терапии. В настоящее время современные предпочтительные схемы антиретровирусной терапии 1-й линии представляют собой комбинации 2 или 3 антиретровирусных препаратов (АРВП) в одной таблетке с кратностью приема 1 раз в сутки и, как правило, включают препараты II поколения (ингибиторы интегразы или нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы). Эти схемы обладают высокой эффективностью и хорошим генетическим барьером при развитии мутаций резистентности ВИЧ. Ингибиторы протеазы ВИЧ используют в качестве альтернативных режимов. Преимущества имеют схемы с наименьшим количеством и спектром побочных эффектов, отсутствием влияния на метаболические процессы и минимальными лекарственными взаимодействиями. Переключение пациентов на инъекционные режимы терапии с кратностью введения препаратов 1 раз в 2 месяца позволяет существенно повысить качество жизни пациентов и, соответственно, приверженность их лечению. Разработка и внедрение в клиническую практику АРВП новых классов обеспечивает подавление репликации ВИЧ у большинства пациентов, имеющих штаммы ВИЧ, устойчивые к препаратам основных групп АРВП (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы протеазы, ингибиторы интегразы).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, современные режимы лечения, причины неэффективности терапии

Для цитирования: Кравченко А.В., Малеев В.В. Современная антиретровирусная терапия. Терапевтический архив. 2023;95(12):1044–1051.

DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202499

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Current antiretroviral therapy: A review

Alexey V. Kravchenko[✉], Viktor V. Maleyev

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Abstract

The article presents an overview of clinical recommendations for current antiretroviral therapy. Currently, the current preferred first-line antiretroviral therapy regimens are combinations of 2 or 3 antiretroviral drugs (ARVs) in one tablet with a frequency of administration 1 time per day and, as a rule, include drugs of the 2nd generation (integrase inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors). These schemes have high efficiency and a good genetic barrier in the development of HIV resistance mutations. HIV protease inhibitors are used as alternative regimens. Schemes with the least number and spectrum of side effects, no effect on metabolic processes and minimal drug interactions have advantages. Switching patients to injectable therapy regimens with a frequency of administration of drugs once every 2 months can significantly improve the quality of life of patients and, accordingly, adherence to their treatment. The development and introduction of new classes of ARVs into clinical practice ensures the suppression of HIV replication in most patients with HIV strains resistant to drugs of the main groups of ARVs (nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, integrase inhibitors).

Keywords: HIV infection, antiretroviral therapy, current treatment regimens, causes of ineffective therapy

For citation: Kravchenko AV, Maleyev VV. Current antiretroviral therapy: A review. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(12):1044–1051.

DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202499

В последние годы в России эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции остается напряженной несмотря на то, что показатель заболеваемости в 2021 г. по сравнению с 2019 г. снизился на 25% (41,72 и 55,65 на 100 тыс. населения соответственно). В 2021 г. диагноз ВИЧ-инфекции впервые установлен у 61 098 граждан России, умерли 34 093 больных ВИЧ-инфекцией, то есть прирост количества людей, живущих с ВИЧ, в России за год составил 27 005 человек.

На диспансерном учете в 2021 г. состояли 803 796 ВИЧ-инфицированных россиян, из которых 82,2% (660 821 человек) получали антиретровирусную терапию (АРТ). При этом у 79,9% больных, получавших АРТ, регистриро-

вали неопределяемый уровень РНК ВИЧ, что свидетельствовало об эффективности лечения [1].

Основной целью АРТ является предотвращение заболеваемости и смертности, обусловленных ВИЧ. Эффективная АРТ позволяет подавить репликацию РНК ВИЧ-1 в плазме крови (вирусная нагрузка) ниже 20–50 копий/мл (порог определения тест-систем) и сохранять неопределяемый уровень РНК ВИЧ-1 в течение многих лет. Стойкое подавление вирусной нагрузки позволяет организму человека постепенно восстанавливать количественные и функциональные параметры иммунной системы, в результате чего улучшается качество жизни пациента, снижается риск

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кравченко Алексей Викторович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. специализированного научно-исследовательского отд. по профилактике и борьбе со СПИДом.
E-mail: alexey-kravtchenko@yandex.ru;
ORCID: 0000-0001-7857-3763

Малеев Виктор Васильевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., советник дир. по науке. ORCID: 0000-0002-8508-4367

[✉]Alexey V. Kravchenko. E-mail: alexey-kravtchenko@yandex.ru;
ORCID: 0000-0001-7857-3763

Viktor V. Maleyev. ORCID: 0000-0002-8508-4367

развития как вторичных, так и сопутствующих заболеваний и увеличивается продолжительность жизни людей, живущих с ВИЧ [2].

Кроме того, в результате эффективной АРТ существенно снижается риск передачи ВИЧ половым партнерам, детям, рожденным ВИЧ-инфицированными женщинами, и медицинским работникам в случае возникновения аварийной ситуации при оказании медицинской помощи больным с ВИЧ-инфекцией. Широкое использование АРТ, ее высокая эффективность позволяют снизить заболеваемость ВИЧ-инфекцией и распространенность вируса в популяции [2].

В настоящее время назначение АРТ показано всем больным ВИЧ-инфекцией вне зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений заболевания, количества CD4+ лимфоцитов и уровня вирусной нагрузки. Чем раньше будет назначена АРТ, тем больше вероятность восстановления иммунной системы и снижения риска прогрессирования вторичных и сопутствующих заболеваний [3–5].

В исследованиях START и TEMPRANO оценивали оптимальное время для начала АРТ [6, 7]. В обоих исследованиях показано, что начало АРТ при количестве CD4+ Т-лимфоцитов более 500 клеток/мкл существенно снижало заболеваемость и смертность среди ВИЧ-инфицированных по сравнению с больными ВИЧ-инфекцией, которые рандомизированы в группу отложенного начала АРТ (до снижения количества CD4-клеток). Как правило, существует прямая корреляционная связь между восстановлением количества CD4+ лимфоцитов и их числом перед началом АРТ, поэтому при их исходном количестве менее 350 клеток/мкл показано незамедлительное начало АРТ [3–5].

В большинстве существующих рекомендаций по АРТ у больных ВИЧ-инфекцией специалисты выделяют схемы первого, второго и так далее ряда (линии) и схемы резерва (схемы спасения) [5].

Среди схем АРТ 1-й линии выделяют предпочтительные, альтернативные схемы и режимы для особых категорий больных [4, 5].

В настоящее время в арсенале врачей имеется более 30 антиретровирусных препаратов (АРВП) с различным механизмом действия.

1. Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы фермента обратной транскриптазы (НИОТ) ВИЧ: абакавир (ABC), диданозин (DDI), зидовудин (ZDV), ламивудин (ЗТС), ставудин (d4T), тенофовир (TDF), тенофовира алафенамид (TAF), фосфазид (ФАЗТ), эмтрицитабин (FTC).
2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ: доравирин (DOR), невирапин (NVP), рилпивирин (RPV), элсульфавирин (ESV), этравирин (ETR).
3. Ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ: атазанавир (ATV), дарунавир (DRV), индинавир (IDV), лопинавир (LPV), нелфинавир (NFV), ритонавир (RTV), саквинавир (SQV), типранавир (TPV), фосампренавир (FPV).
4. Ингибиторы интегразы (ИИ) ВИЧ: биктегравир (BIC), долутегравир (DTG), каботегравир (CAB), ралтегравир (RAL), элвитегравир (EVG).
5. Блокаторы процесса прикрепления ВИЧ к клетке и процесса подтягивания вирусной частицы с последующим слиянием мембран (процесс фузии) и проникновением генетического материала вируса в клетку: маравирик (MVC) – блокатор CCR5-рецепторов, энфувиргид (ENF) – блокатор процесса фу-

зии, ибализумаб (IZB) – моноклональные антитела к CD4-рецептору на поверхности клеток, фостемсавир (FTR) – блокатор gp120, при помощи которого вирус прикрепляется к клетке.

6. Ленакапавир (GS-6207) – ингибитор репликации ВИЧ путем стабилизации и последующего предотвращения функционального расщепления его капсида (внутренняя оболочка вируса вокруг генетического материала) в инфицированных клетках.
7. Ислатравир (MK-8591, EFdA) – первый представитель нового антиретровирусного класса нуклеозидных ингибиторов транслотации обратной транскриптазы (НИОТТ). EFdA прочно связывается с консервативным гидрофобным карманом в обратной транскриптазе ВИЧ-1, препятствует транслотации удлинённого ДНК-праймаера, что приводит к немедленному обрыву цепи. Препарат обладает очень высокой аффинностью к обратной транскриптазе ВИЧ, сниженной чувствительностью к дезаминированию, что обеспечивает длительный период полувыведения препарата из клетки.

Необходимо отметить, что ряд препаратов в настоящее время используют редко либо вовсе не применяют (DDI, d4T, NVP, FPV, IDV, NFV, SQV, ENF), препарат ритонавир назначают только в сочетании с другими ИП (ATV/r, DRV/r, LPV/r, TPV/r) в качестве фармакологического усилителя (бустера). Другим бустерным препаратом является кобицистат (Cobi), который применяют только вместе с ИП (DRV/Cobi) или ИИ (EVG/Cobi). Препараты ибализумаб, фостемсавир, ленакапавир, ислатравир и дарунавир, усиленный кобицистатом, не зарегистрированы на территории Российской Федерации (июнь 2023 г.).

В лечении больных ВИЧ-инфекцией сложилась уникальная ситуация, обусловленная большим количеством АРВП с различным механизмом действия. В настоящее время пациент вынужден принимать препараты в течение всей жизни, поэтому успех АРТ зависит не только от эффективности схемы лечения, но и от количества принимаемых таблеток, кратности их приема, безопасности терапии и в итоге от приверженности пациентов лечению.

В 1980–90-е годы апробированы различные варианты подходов к лечению больных ВИЧ-инфекцией, начиная с монотерапии препаратом ZDV и битерапии (ZDV+DDI, ZDV+ЗТС, другие сочетания препаратов). В конце 1990-х годов доказана высокая эффективность режимов АРТ, состоящих не менее чем из 3 АРВП. При назначении именно таких схем АРТ у большинства больных ВИЧ-инфекцией удалось достичь полного подавления репликации вируса [2]. Определенную аналогию можно провести между терапией больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, для лечения которого используют схемы, включающие 4 и более противотуберкулезных препарата с различным механизмом действия. Разработка и успешное внедрение в клиническую практику схем АРТ позволило создать препараты подобных классов и для других хронических вирусных заболеваний, в частности для хронического вирусного гепатита С. В результате применения терапевтических режимов, состоящих из 2–3 препаратов прямого противовирусного действия, у 95–98% больных хроническим вирусным гепатитом С достигнут устойчивый вирусологический ответ, который в настоящее время приравнивают к полному излечению [8].

Большинству пациентов, впервые начинающих АРТ, как правило, рекомендуют трехкомпонентную схему, включающую 2 препарата из группы НИОТ (TDF+FTC, TDF+ЗТС, TAF+FTC, ABC+ЗТС, ZDV+ЗТС, ЗТС+ФАЗТ) в сочетании с

ННИОТ (DOR, EFV, ESV, RPV), или с ИИ (BIC, DTG, EVG/Cobi, RAL), или с ИП (ATV, ATV/r, DRV/r, DRV/Cobi, LPV/r). При выборе препаратов предпочтение отдают комбинированным формам, включающим 2 или 3 препарата в одной таблетке с кратностью приема 1 раз в сутки [2–5].

В качестве третьего препарата в составе схемы АРТ рекомендуют препараты II поколения ННИОТ (DOR или ESV) или ИИ (BIC или DTG), обладающие хорошим генетическим барьером к развитию мутаций резистентности (табл. 1) [5].

Схемы АРТ, включающие 2 НИОТ+ННИОТ

Первым исследованием, в котором провели прямое сравнение двух схем АРТ, включавших 2 НИОТ+ННИОТ в виде режима в одной таблетке, было исследование Single-Tablet Regimen [9]. Сравнивали эффективность, безопасность и переносимость схем RPV/TDF/FTC и EFV/TDF/FTC у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не принимавших АРТ.

Спустя 96 нед терапии у 77,9% больных, получавших в составе схемы АРТ RPV, и у 72,4%, получавших EFV, уровень РНК ВИЧ был менее 50 копий/мл ($p=0,076$).

В 2017 г. в Российской Федерации зарегистрировали препарат элсульфавирин (ESV) – новый отечественный ННИОТ ВИЧ II поколения [10]. В 2022 г. зарегистрирована комбинированная форма, включающая 3 препарата в 1 таблетке с кратностью приема 1 раз в сутки (ESV/TDF/FTC). Мы провели оценку эффективности и безопасности отечественной схемы АРТ, включающей ФАЗТ+3ТС+ESV, у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших терапии [11, 12].

Неопределяемый уровень РНК ВИЧ (<50 копий/мл) через 24 и 60 нед лечения достигнут у 95,4 и 95,3% пациентов, а прирост медианы количества CD4+-лимфоцитов составил 62 и 190 клеток/мкл соответственно. Ни у одного пациента схема ФАЗТ+3ТС+ESV не отменена из-за неэффективности лечения. Только у 4 пациентов через 24–36 нед схема АРТ изменена частично (у 2 пациентов) или полностью из-за развития нежелательных явлений (НЯ), которые, возможно, связаны с получаемой терапией, при этом во всех случаях эффективность лечения сохранялась [11].

Доравирин (DOR) – ННИОТ II поколения – относят к препаратам с хорошим генетическим барьером. Так, в двух крупных исследованиях DRIVE-FORWARD и DRIVE-HEAD у 747 ранее не получавших лечения больных среди пациентов из групп терапии DOR через 4 года наблюдения неэффективность лечения отмечена у 11,1%, при этом мутации резистентности к DOR выявлены только у 1,6% больных [13].

Таким образом, схемы на основе ННИОТ (которые включают DOR, ESV, EFV или RPV+2 НИОТ) могут быть рекомендованы значительной части пациентов, хотя препараты EFV и RPV имеют низкий барьер резистентности. При исходно высоком уровне РНК ВИЧ комбинация EFV с ABC+3ТС может быть недостаточно эффективной. Среди препаратов данного класса наиболее высокая частота побочных эффектов, связанных с центральной нервной системой (ЦНС), зарегистрирована при применении EFV. В качестве режима терапии в одной таблетке в Российской Федерации зарегистрированы комбинации TDF/FTC/EFV, TDF/3ТС/EFV, TDF/FTC/ESV и DOR/3ТС/TDF. Сочетание RPV/TDF/FTC имеет меньше НЯ, чем TDF/FTC/EFV, и более благоприятное влияние на обмен липидов. Однако у RPV/TDF/FTC более низкая вирусологическая эффективность у пациентов с исходным уровнем РНК ВИЧ более 100 тыс. копий/мл и числом CD4 меньше 200 клеток/мкл. ESV и DOR обладают лучшей переносимостью со стороны

Таблица 1. Предпочтительные, альтернативные и приемлемые препараты для схем АРТ первого ряда

Table 1. Preferred, alternative and acceptable first-line antiretroviral therapy regimens

Градация препаратов	Нуклеозидная основа	Третий препарат
Предпочтительные	TDF (TAF**), или ABC+FTC, или 3ТС	ИИ DTG или BIC ННИОТ DOR или ESV ННИОТ EFV, или RPV, или NVP
Альтернативные*	ФАЗТ, или ZDV+FTC, или 3ТС	ИИ RAL или EVG+Cobi ИП ATV/r, или DRV/r, или LPV/r, ATV
Приемлемые	DDI+FTC или 3ТС	FPV/r, SQV/r

*Для особых групп пациентов альтернативные препараты и схемы могут быть предпочтительными; **в России зарегистрирован для лечения ВИЧ-инфекции только в виде комбинированных препаратов (EVG/Cobi/TAF/FTC и BIC/TAF/FTC).

ЦНС по сравнению с EFV, а DOR – еще и более благоприятным влиянием на профиль липидов крови, чем DRV/r и EFV. DOR также имеет меньше потенциальных лекарственных взаимодействий, чем EFV или RPV, и в отличие от RPV вирусологическая эффективность DOR не снижается у пациентов с высоким уровнем РНК ВИЧ и низким количеством CD4+-лимфоцитов. Использование в схемах АРТ DOR не связано с увеличением массы тела, в отличие от EFV или DRV/r [13].

Схемы АРТ на основе ИП ВИЧ

В настоящее время в международных рекомендациях в качестве схемы АРТ на основе ИП присутствует режим, не зарегистрированный на территории Российской Федерации (июнь 2023 г.) и включающий в одной таблетке DRV/Cobi/FTC/TAF [3, 4]. В рекомендациях Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням им. акад. В.И. Покровского в составе альтернативных режимов указаны схемы АРТ, содержащие ИП (ATV/r, DRV/r, LPV/r или не усиленный ритонавиром ATV) [5]. В настоящее время усиленные ИП обладают максимально высоким генетическим барьером (особенно DRV/r), и при неэффективности режима АРТ устойчивость вируса к препаратам этого класса развивается исключительно редко [14].

Открытое исследование III фазы ARTEMIS посвящено изучению эффективности и безопасности DRV/r по сравнению с LPV/r в составе схемы АРТ 1-й линии [15].

Через 192 нед лечения схема АРТ, включавшая DRV/r, эффективнее схемы, содержащей LPV/r, поскольку доля пациентов с уровнем вирусной нагрузки в плазме менее 50 копий/мл выше в группе DRV/r (68,8% по сравнению с 57,2%; $p=0,002$), иммунологический ответ у пациентов обеих групп сопоставим.

Поскольку в большинстве случаев ИП применяются в сочетании с ритонавиром (комбинации ИП с Cobi в России не зарегистрированы), они существенно влияют на метаболические процессы и имеют высокую частоту лекарственных взаимодействий по сравнению с другими классами АРВП. Пациентам, которым необходимо сроч-

но начать АРТ, DRV/r может быть подходящим выбором, потому что уровень передающейся резистентности к ИП низкий, а DRV/r имеет высокий генетический барьер для вируса. ATV/r, как и DRV/r, относительно мало влияет на метаболические процессы, однако в рандомизированном клиническом исследовании в группе пациентов, получавших ATV/r, чаще регистрировали отмену препарата в связи с НЯ (гипербилирубинемия) по сравнению с пациентами групп DRV/r или RAL [16].

Таким образом, в определенных клинических ситуациях больным ВИЧ-инфекцией в качестве стартового режима можно рекомендовать назначение схемы АРТ на основе ИП (в первую очередь DRV/r) [3–5].

Схемы АРТ на основе ИИ

В настоящее время в большинстве рекомендаций в качестве режима АРТ 1-й линии указаны ИИ II поколения (BIC и DTG), поскольку генетический барьер у этих препаратов выше, чем у ИИ I поколения (EVG/Cobi и RAL). В исследовании ACTG5257 прямое сравнение эффективности схем АРТ, включавших усиленные ИП (ATV/r или DRV/r) или ИИ I поколения (RAL), показало сопоставимую вирусологическую и иммунологическую эффективность всех режимов в течение 144 нед терапии с некоторым преобладанием доли пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ среди больных группы RAL. Вместе с тем при вирусологической неэффективности лечения мутации резистентности вируса в группах пациентов, получавших ИП, регистрировали в 2–3 раза реже, чем среди больных группы RAL. Ни у одного из пациентов не обнаружены мутации резистентности к ИП, что свидетельствует о высоком генетическом барьере современных препаратов этой группы [16].

Схемы АРТ, включающие ИИ II поколения (DTG и BIC), имеют более высокий барьер для резистентности и содержат меньше таблеток, чем схемы, содержащие ИИ I поколения (EVG или RAL). В трех крупных рандомизированных исследованиях более 1000 пациентов получали трехкомпонентную АРТ на основе DTG+2 НИОТ [17–19]. В группах сравнения пациенты получали 2 НИОТ+EFV, RAL или DRV/r соответственно. Через 96 нед терапии неопределяемый уровень РНК ВИЧ (<50 копий/мл) отмечали у 80–81% больных, получавших DTG, тогда как в группах сравнения доля таких пациентов была либо существенно меньше – 72% (EFV; $p<0,05$) и 68% (DRV/r; $p<0,05$), либо сопоставима с основной группой – 76% (RAL).

Эффективность и безопасность препарата BIC (ингибитора ИИ II поколения) вполне соответствовали показателям DTG, что продемонстрировано в течение 144 нед в двух исследованиях III фазы у взрослых пациентов, ранее не получавших лечения. В исследовании 1489 препарат BIC в составе схемы с фиксированной комбинацией (BIC/TAF/FTC) сравнивали с другой комбинацией (ABC/3TC/DTG), а в исследовании 1490 схему BIC/TAF/FTC сравнивали с DTG в сочетании с TAF/FTC [20, 21].

Результаты исследований показали, что схемы на основе BIC (эффективность 91%) не уступают режимам, включающим DTG (93%), а резистентность вируса, возникающую при лечении, регистрировали очень редко при использовании схем тройной терапии. Кроме того, передача вируса, резистентного к BIC и DTG, встречается крайне редко. Учитывая эффективность и хорошую переносимость, а также высокий барьер резистентности схем, содержащих BIC и DTG, эти режимы рекомендуют пациентам, которым АРТ назначают до получения результатов теста

на резистентность (например, при быстром начале АРТ после постановки диагноза).

Одним из новых направлений в стартовых схемах АРТ является упрощение режима терапии до двух препаратов: ИИ+НИОТ (DTG+3TC). В исследованиях GEMINI-1 и GEMINI-2 проведено сравнение эффективности традиционного трехкомпонентного (DTG+TDF/FTC) и двухкомпонентного (DTG+3TC) режимов. Все препараты принимали 1 раз в день. В оба идентичных исследования суммарно включены 1433 взрослых больных ВИЧ-инфекцией, не получавших ранее АРТ [22].

По результатам объединенного анализа через 144 нед исследования схема АРТ, включавшая два препарата (DTG+3TC), не менее эффективна по сравнению с трехкомпонентным режимом (DTG+TDF/FTC). Через 3 года терапии критериям вирусологической неудачи, согласно протоколу исследования, соответствовали 12 пациентов группы DTG+3TC и 9 – группы DTG+TDF/FTC. При этом ни у одного пациента не выявили мутаций резистентности ВИЧ к ИИ и/или НИОТ, возникших во время лечения.

Применение двухкомпонентного режима АРТ, включающего ИИ II поколения (DTG+3TC), в качестве стартовой схемы лечения может быть реализовано только при проведении теста на резистентность до начала терапии (отсутствие главных мутаций резистентности к НИОТ, ННИОТ и ИП), при исходном уровне РНК ВИЧ менее 500 тыс. копий/мл и отсутствии гепатита В. Поскольку в России в рутинной практике до начала лечения тест на резистентность ВИЧ не проводят, применение двухкомпонентного режима АРТ, как правило, рекомендуют для упрощения схемы лечения после достижения неопределяемого уровня РНК ВИЧ [5].

Особый интерес представляет комбинация инъекционных форм нового ИИ каботегавира (САВ) и RPV. В исследовании ATLAS сделано сравнение САВ+RPV, вводимых внутримышечно 1 раз в месяц, и схемы, включавшей DTG+2 НИОТ. Через 96 нед терапии обе схемы одинаково высокоэффективны (более чем у 90% пациентов РНК ВИЧ меньше 50 копий/мл). Большинство НЯ, обусловленных лечением, в группе САВ+RPV связаны с реакциями в местах введения препаратов и, как правило, имели легкую степень тяжести [23]. В продолжение исследования ATLAS проведено исследование ATLAS 2M, в котором показана равная эффективность терапии САВ+RPV при введении препаратов 1 раз в месяц и 1 раз в 2 месяца [24]. Клинические исследования II фазы завершил новый отечественный инъекционный препарат пролонгированного действия VM1500-LAI, созданный на основе элсульфавирина [12].

В настоящее время в завершающую стадию вступили исследования двухкомпонентного режима АРТ, включающего препарат нового класса НИОТТ ислатравир (EFdA) и ННИОТ (DOR).

Критерии неэффективности АРТ

Поскольку все АРВП являются препаратами прямого противовирусного действия, наиболее точный критерий неэффективности (или эффективности) терапии – динамика количества РНК ВИЧ в плазме крови. АРТ считается недостаточно эффективной (или потерявшей эффективность) в следующих случаях [2, 5, 14].

- Вирусологические критерии.

- Отсутствие снижения уровня РНК ВИЧ в сыворотке крови менее 400 копий/мл ($2,6 \lg_{10}$) через 12–16 нед или 50 копий/мл ($1,7 \lg_{10}$) через 24 нед после начала лечения. Необходимо отметить, что при использовании схем АРТ на основе ИИ отмечают быстрое сни-

жение РНК ВИЧ и более чем у 80% пациентов через 12 нед терапии регистрируют неопределяемый уровень РНК ВИЧ.

- Повышение РНК ВИЧ свыше 1000 копий/мл ($3,0 \log_{10}$) в двух повторных исследованиях с интервалом не менее 4 нед, если до этого достигнут неопределяемый уровень.
- Иммунологические критерии.
 - Отсутствие повышения количества CD4+-лимфоцитов более чем на 50 клеток/мкл в течение 1 года лечения. Динамика прироста числа CD4+-лимфоцитов часто зависит от их исходного количества. При количестве CD4+-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл (особенно менее 50 клеток/мкл) прирост числа клеток может быть очень небольшим, несмотря на отсутствие репликации ВИЧ.
 - Снижение количества CD4+-лимфоцитов менее уровня, отмеченного до начала АРТ, или более чем на 50% ниже пикового уровня, достигнутого в ходе лечения.
- Клинические критерии.
 - Появление новых или рецидив ранее отмечавшихся вторичных заболеваний (не ранее чем через 12 нед после начала лечения). Клинический критерий является наименее точным, поскольку при исходно низком количестве CD4+-лимфоцитов от нескольких месяцев до 1-2 лет может сохраняться вероятность развития вторичных заболеваний, несмотря на вирусологическую эффективность лечения. Необходимо помнить о синдроме восстановления иммунной системы в результате вирусологически и иммунологически эффективной терапии.

Не следует рассматривать в качестве достоверных признаков неэффективности АРТ снижение количества CD4+-лимфоцитов и/или повышение уровня РНК ВИЧ, если исследования этих показателей были проведены менее чем через 4 нед после перенесенных инфекционных заболеваний или вакцинации.

При получении лабораторных результатов, свидетельствующих о неэффективности терапии, для их подтверждения исследование следует повторить с интервалом не менее 4 нед.

Причины вирусологической неудачи

Среди причин, приводящих к вирусологической неудаче терапии, как правило, выделяют причины, связанные с пациентом, обусловленные непосредственно вирусом или назначенным режимом АРТ [2–5, 14].

Причины, связанные с пациентом (неполная приверженность терапии):

- наличие сопутствующих заболеваний, которые могут повлиять на приверженность (например, злоупотребление психоактивными веществами, алкоголем, психические расстройства, нейрокогнитивные нарушения);
- социальные факторы (семья, жилье, работа и др.);
- нерегулярные визиты в клинику, прерывание АРТ, отсутствие или недостаточная консультативная поддержка специалистами;
- стоимость и доступность АРВП, в том числе ограниченный выбор современных лекарств, наличие побочных эффектов при приеме препаратов, большое количество таблеток и/или частота приема.

Причины, обусловленные ВИЧ:

- наличие первичной резистентности ВИЧ к ряду лекарственных препаратов при отсутствии возможно-

сти проведения теста на резистентность до начала лечения;

- предшествующая вирусологическая неудача лечения с развитием мутаций резистентности вируса к лекарственным препаратам;
 - высокий уровень РНК ВИЧ (больше 100 тыс. или 500 тыс. копий/мл) до начала лечения (некоторые схемы могут быть менее эффективными при высоких уровнях РНК ВИЧ).
- Причины, связанные с выбором режима АРТ:
- субоптимальная фармакокинетика лекарственных препаратов (например, особенности всасывания в кишечнике, метаболизм или проникновение в резервуары вируса);
 - субоптимальная вирусологическая активность назначенной схемы;
 - отсутствие в схеме АРТ препаратов с высоким генетическим барьером резистентности;
 - снижение эффективности из-за предшествующего применения неоптимальных схем АРТ;
 - требования к приему АРТ-препаратов натощак или вместе с пищей. В отдельных случаях (например, при использовании схемы RPV/TDF/FTC) специально оговаривается калорийность пищи (до 1000 калорий при совместном приеме с АРТ);
 - наличие лекарственных взаимодействий с сопутствующими лекарствами или пищевыми добавками, которые могут снижать концентрацию АРВП в крови;
 - самостоятельное приобретение пациентом несертифицированных лекарственных препаратов, не разрешенных к применению на территории Российской Федерации.

Часто причины вирусологической неудачи можно выявить, но в ряде случаев они не очевидны. Важно определить причины вирусологической неудачи, поскольку подходы к последующей терапии могут отличаться в зависимости от причины.

Ведение пациентов с вирусологической неудачей

При неэффективности или потере эффективности ранее проводимой АРТ рекомендуется выполнение теста на определение резистентности ВИЧ к АРВП. Если это невозможно, рекомендуется смена всех трех препаратов [2–5, 14].

Если в составе схемы АРТ первого ряда пациент получал 2 НИОТ (ABC+3ТС или TDF+FTC либо 3ТС), то при вирусологической неэффективности лечения наиболее часто отмечают развитие мутации резистентности M184V (устойчивость вируса к FTC и 3ТС). В таком случае сохраняется чувствительность вируса к ABC, DDI, ставудину, а к ZDV, ФАЗТ и TDF даже повышается. В качестве 2 НИОТ второго ряда можно использовать сочетания ABC, TDF+ZDV или ФАЗТ, ZDV, ABC+DDI. При использовании в составе схемы АРТ второго ряда препаратов TDF, ZDV или ФАЗТ желательно не отменять 3ТС, поскольку при сохранении мутации M184V чувствительность вируса к этим препаратам возрастает [14].

Для оптимального выбора препаратов в схеме АРТ второго, третьего и последующих рядов целесообразно провести тест на определение резистентности ВИЧ к АРВП. Новая схема АРТ может включать два полностью активных препарата, если хотя бы один из них обладает высоким барьером резистентности, например ИИ II поколения DTG или усиленный ИП DRV/r. ИИ ВІС, который доступен только в комбинированной таблетке с TAF+FTC, также облада-

Таблица 2. Выбор третьего препарата в схемах АРТ второго ряда**Table 2. Selection of the third drug in second-line antiretroviral therapy**

Первоначально применяемые препараты	Препараты замены	
	основные	альтернативные (в порядке приоритетности)
DTG	ATV/r, DRV/r, LPV/r	ННИОТ
EFV	DTG	ИП ATV/r, DRV/r, LPV/r, или ETR, DOR, или ИИ (BIC, RAL либо EVG/Cobi), или MVC
DOR, или ESV, или NVP, или RPV	DTG	ИП ATV/r, DRV/r, LPV/r, или ИИ (BIC, RAL либо EVG/Cobi), или MVC
ATV, или ATV/r, или LPV/r, или FPV/r, или SQV/r	DTG	ННИОТ ESV, DOR, ETR, EFV, NVP, или ИП DRV/r, или ИИ (BIC, RAL либо EVG+Cobi), или MVC
DRV/r	DTG	ННИОТ ESV, DOR, ETR, EFV, NVP, или ИИ (BIC, RAL либо EVG/Cobi), или MVC
RAL или EVG+Cobi	DTG	ННИОТ ESV, DOR, ETR, EFV, NVP. ИП ATV/r, DRV/r, LPV/r, или MVC

ет высоким барьером резистентности. Если один из этих препаратов полностью активен, их можно комбинировать с 2 НИОТ, если хотя бы один из них полностью активен. В качестве альтернативы, если и ИИ II поколения, и усиленный ИП полностью активны, их можно использовать в комбинации, и они будут высокоэффективны у пациентов с вирусологической неудачей без НИОТ. Если отсутствует возможность включить в схему АРТ полностью активный препарат с высоким барьером резистентности, следует включить в схему лечения три полностью активных препарата [2–5, 14].

При невозможности проведения теста на резистентность выбор третьего препарата в схеме АРТ возможен эмпирически на основании знаний о предшествующих режимах терапии. Рекомендации по выбору третьего препарата в схеме АРТ второго ряда представлены в табл. 2 [5, с изменениями, 14].

Препараты группы ИП используются в схемах второго и последующих рядов только в бустированном виде. Все они, кроме ATV/r, применяются не менее 2 раз в сутки. Существуют данные, что DRV/r в режиме 800/100 мг также может применяться однократно у пациентов, ранее получавших терапию и не имеющих мутаций, вызывающих резистентность к DRV.

Не следует добавлять один эффективный АРВП к схеме с вирусологической неудачей, поскольку это редко приводит к полному подавлению репликации ВИЧ, вследствие чего вероятно развитие резистентности ВИЧ уже ко всем препаратам текущей схемы лечения.

Основная цель изменения режима терапии – снижение уровня РНК ВИЧ менее 20–50 копий/мл. У пациентов с вирусологической неудачей крайне важно обеспечить пост-

янную поддержку приверженности до и после изменения режима АРТ.

При смене схемы АРТ у пациента с сочетанной инфекцией вирусом гепатита В/ВИЧ при выборе нового режима терапии следует продолжать прием АРВП, активных в отношении вируса гепатита В. Прекращение приема этих препаратов может привести к реактивации вируса гепатита В и серьезному поражению печени.

Для отдельных пациентов, длительно получавших различные схемы АРТ и имеющих широкую лекарственную устойчивость, полное подавление репликации ВИЧ может быть недостижимо. В таких случаях целесообразно продолжить АРТ с выбором режима с минимальной токсичностью для сохранения количества CD4 и замедления клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции. Также следует рассмотреть вопрос о включении пациента в клиническое исследование препаратов с иным механизмом действия или спектром мутаций резистентности [2–5, 14].

Прекращение или краткосрочное прерывание АРТ может привести к быстрому увеличению уровня РНК ВИЧ, снижению количества CD4+-лимфоцитов и повышению риска клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции, поэтому при вирусологической неудаче подобная стратегия неприемлема.

Появление симптомов нарушений со стороны ЦНС на фоне вирусологически эффективной АРТ (неопределяемый уровень РНК ВИЧ в плазме) может свидетельствовать о ее поражении непосредственно ВИЧ. У пациентов, как правило, выявляют подострую неврологическую симптоматику, нейрокогнитивные нарушения, изменения на магнитно-резонансной томографии и аномальные результаты анализа спинномозговой жидкости (СМЖ) с характерным лимфоцитарным плеоцитозом. Определение содержания РНК ВИЧ в СМЖ показывает более высокие (или определяемые) концентрации в ликворе, чем в плазме. В большинстве случаев обнаруживают наличие мутаций резистентности вируса в СМЖ. Тестирование лекарственной устойчивости ВИЧ в СМЖ может быть использовано для изменения схемы лечения в соответствии с принципами, изложенными выше, с учетом степени проникновения АРВП через гематоэнцефалический барьер [25].

При появлении симптоматики со стороны ЦНС (особенно при количестве CD4+-лимфоцитов меньше 200 клеток/мкл) необходимо исключить вторичные заболевания, при которых также может кратковременно возрастать содержание РНК ВИЧ в ликворе. Возможно случайное обнаружение бессимптомного временного повышения уровня РНК ВИЧ в СМЖ, похожего на вирусологическую вспышку. При таких ситуациях обычно изменение схемы АРТ не требуется [3, 5, 14].

При выборе новой схемы АРТ для пациента с вирусологической неудачей решающее значение для прогнозирования вирусологической эффективности имеет наличие в новом режиме терапии по крайней мере двух полностью активных АРВП (если хотя бы один из них обладает высоким барьером резистентности). Полностью активный препарат, как ожидается, будет обладать бескомпромиссной активностью после рассмотрения анамнеза АРТ пациента, текущих и предыдущих результатов теста на резистентность, а также при наличии АРВП с иным спектром мутаций резистентности (по сравнению с препаратом, который пациент получал ранее) или препарата с новым механизмом действия. К таким препаратам относят ибализумаб (моноклональные антитела к CD4-рецепторам), фостемсавир (блокатор gp120) и ленакапавир (нарушает функцию

капсида вируса). Необходимо отметить, что ленакапавир – препарат пролонгированного действия, который вводят 1 раз в 6 месяцев. Несмотря на довольно высокий генетический барьер развития резистентности у ИИИ II поколения (BIC и DTG), к этим препаратам также возможно появление комплекса мутаций, приводящих к устойчивости вируса [14]. Поэтому при подтвержденной неэффективности схемы АРТ следует провести анализ возможных причин неудачи. Чаще всего она связана с нарушением приверженности пациента к приему препаратов, в связи с чем сначала следует исключить причины, не связанные с устойчивостью вируса к принимаемым препаратам.

Заключение

В настоящее время современные предпочтительные схемы АРТ 1-й линии представляют собой комбинации 2 или 3 АРВП в одной таблетке с кратностью приема 1 раз в сутки и, как правило, включают ИИ или ННИОТ II поколения. Эти схемы обладают высокой эффективностью и хорошим генетическим барьером при развитии мутаций резистентности ВИЧ. ИП используют в качестве альтернативных режимов. Преимущества имеют схемы с наименьшим количеством и спектром НЯ, отсутствием влияния на метаболические процессы и минимальными лекарственными взаимодействиями. Переключение на инъекционные режимы терапии с кратностью введения препаратов 1 раз в 2 месяца позволяет существенно повысить качество жизни пациентов и, соответственно, приверженность их лечению.

Список сокращений

АРВП – антиретровирусные препараты
 АРТ – антиретровирусная терапия
 ИИ – ингибиторы интегразы
 ИП – ингибиторы протеазы
 НИОТ – нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы
 НИОТТ – нуклеозидные ингибиторы транслокации обратной транскриптазы
 ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
 НЯ – нежелательные явления
 СМЖ – спинномозговая жидкость
 ФАЗТ – фосфазид
 ЦНС – центральная нервная система
 АВС – абакавир
 ATV – атазанавир
 BIC – биктегравир
 CAB – каботегравир
 Cobi – кобицистат
 DDI – диданозин
 DOR – доравирин
 DRV – дарунавир
 DTG – долутегравир

Разработка и внедрение в клиническую практику АРВП новых классов обеспечивают подавление репликации ВИЧ у большинства пациентов, имеющих штаммы ВИЧ, устойчивые к препаратам основных групп АРВП (НИОТ, ННИОТ, ИП, ИИ).

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.

ENF – энфувиртид
 ESV – элсульфавирин
 ETR – этравирин
 EVG – элвитегравир
 FPV – фосампренавир
 FTC – эмтрицитабин
 FTR – фостемсавир
 IDV – индинавир
 IZB – ибализумаб
 LPV – лопинавир
 MVC – маравирик
 NFV – нефинавир
 NVP – невирапин
 RAL – ралтегравир
 RPV – рилпивирин
 RTV – ритонавир
 SQV – сакинавир
 TAF – тенофовира алафенамид
 TDF – тенофовир
 TPV – типранавир
 ZDV – зидовудин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=21796. Ссылка активна на 21.11.2023 [О sostoianii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiiia naseleniia v Rossiiskoi Federatsii v 2021 godu. Gosudarstvennyi doklad. Moscow: Federal'naiia sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiiia cheloveka, 2022. Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=21796. Accessed: 21.11.2023 (in Russian)].
- ВИЧ-инфекция и СПИД (Серия «Национальное руководство»). 2-е изд., перераб. и доп. Под ред. В.В. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [ВИЧ-инфекция и СПИД (Серия «Natsional'noe rukovodstvo»). 2-e izd., pererab. i dop. Pod red. VV Pokrovskogo. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)]. DOI:10.33029/9704-3-2020-VIC-1-696
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the NIH Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). March 23, 2023. Available at: www.AIDSinfo.nih.gov. Accessed: 21.11.2023.
- Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe. Version 11.1. October, 2022. European AIDS Clinical Society. Available at: <http://www.eacsociety.org>. Accessed: 21.11.2023.
- Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., и др. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний

- ний, химиофилактике заражения ВИЧ. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2022;12(4):3-107 [Pokrovsky VV, Yurin OG, Kravchenko AV, et al. Recommendations for the treatment of HIV infection and related diseases, chemoprophylaxis of HIV infection. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Issues*. 2022;12(4):3-107 (in Russian)].
6. INSIGHT START Study Group; Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795-807. DOI:10.1056/NEJMoa1506816
 7. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group; Danel C, Moh R, Gabillard D, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373(9):808-22. DOI:10.1056/NEJMoa1507198
 8. European Association for the Study of the Liver; Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. 2020;73(5):1170-218. DOI:10.1016/j.jhep.2020.08.018
 9. Рахманова А.Г., Кравченко А.В. Первый, зарегистрированный в Российской Федерации, комбинированный антиретровирусный препарат с приемом один раз в сутки. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2014;6(3):78-85 [Rakhmanova AG, Kravchenko AV. He first antiretroviral drug combination licensed for STR use in the Russian Federation. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2014;6(3):78-85 (in Russian)]. DOI:10.22328/2077-9828-2014-6-3-78-85
 10. Кравченко А.В., Орлова-Морозова Е.А., Шимонова Т.Е., и др. Эффективность и безопасность нового российского ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы элсульфавирина в первой линии лечения ВИЧ-инфекции в комбинации с двумя нуклеозидными/нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы – исследование 96 недель. *Журнал инфектологии*. 2018;10(2):76-82 [Kravchenko AV, Orlova-Morozova EA, Shimonova TE, et al. Efficacy and safety of novel Russian non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor elvitegravir in combination with 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in first-line HIV treatment – 96-week study. *Journal Infectology*. 2018;10(2):76-82 (in Russian)]. DOI:10.22625/2072-6732-2018-10-2-76-82
 11. Кравченко А.В., Покровская А.В., Куимова У.А., и др. Результаты лечения больных ВИЧ-инфекцией отечественной схемой АРТ в течение 60 недель. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2021;11(3):90-5 [Kravchenko AV, Pokrovskaya AV, Kuimova UA, et al. Results of treatment of patients with HIV infection with the domestic ART scheme for 60 weeks. *Epidemiology and infectious diseases. Current Issues*. 2021;11(3):90-5 (in Russian)]. DOI:10.18565/epidem.2021.11.3.90-5
 12. Кравченко А.В., Юрин О.Г., Покровская А.В. 25 лет применения отечественных оригинальных антиретровирусных препаратов в схемах первой линии терапии ВИЧ-инфекции. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2023;12(2):75-82 [Kravchenko AV, Yurin OG, Pokrovskaya AV. 25 years of the use of domestic original antiretroviral drugs in first-line ART regimens of HIV-infection. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2023;12(2):75-82 (in Russian)]. DOI:10.33029/2305-3496-2023-12-2-75-82
 13. Molina JM, Orkin Ch, Cahn P, et al. Safety and Efficacy of Doravirine in Treatment-Naïve Adults with HIV-1: 4 Years of Experience From the DRIVE-FORWARD and DRVIVE-AHEAD Clinical Trials. 192-week Data. Oral Presentation EACS 2021. Available at: https://natap.org/2021/EACS/EACS_16.htm. Accessed: 21.11.2023.
 14. Кравченко А.В., Кириченко А.А., Киреев Д.Е., Беляева В.В. Резистентность ВИЧ к антиретровирусной терапии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023 [Kravchenko AV, Kirichenko AA, Kireev DE, Belyaeva VV. *Rezistentnost' VICH k antiretrovirusnoi terapii*. Moscow: GEOTAR-Media, 2023 (in Russian)]. DOI:10.33029/9704-7620-8-RAT-2023-1-112
 15. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily Darunavir/Ritonavir compared with Lopinavir/Ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve Patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med*. 2013;14(1):49-59. DOI:10.1111/j.1468-1293.2012.01060.x
 16. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ, et al; ACTG A5257 Team. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med*. 2014;161(7):461-71. DOI:10.7326/M14-1084
 17. Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96-week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV*. 2015;2(4):e127-36. DOI:10.1016/S2352-3018(15)00027-2
 18. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(11):927-35. DOI:10.1016/S1473-3099(13)70257-3
 19. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, et al. Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naïve Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;70(5):515-9. DOI:10.1097/QAI.0000000000000790
 20. Stellbrink HJ, Arribas JR, Stephens JL, et al. Co-formulated bicitgravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2019;6(6):e364-72. DOI:10.1016/S2352-3018(19)30080-3
 21. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, et al. Bicitgravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2019;6(6):e355-63. DOI:10.1016/S2352-3018(19)30077-3
 22. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, et al. Three-year durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral therapy-naïve adults with HIV-1 infection. *AIDS*. 2022;36(1):39-48. DOI:10.1097/QAD.0000000000003070
 23. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine for maintenance of HIV-1 suppression. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1112-23. DOI:10.1056/NEJMoa1904398
 24. Jaeger H, Overton ET, Richmond G, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 96-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet HIV*. 2021;8(11):e679-89. DOI:10.1016/S2352-3018(21)00185-5
 25. Peluso MJ, Ferretti F, Peterson J, et al. Cerebrospinal fluid HIV escape associated with progressive neurologic dysfunction in patients on antiretroviral therapy with well controlled plasma viral load. *AIDS*. 2012;26(14):1765-74. DOI:10.1097/qad.0b013e328355e6b2

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.06.2023



OMNIDOCTOR.RU

Резервы снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний

С.А. Бойцов[✉]

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия; ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье анализируются возможные резервы дальнейшего снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации посредством устранения недоработок и недостатков, внедрения известных, но не использованных возможностей и внедрения новых организационных и медицинских технологий, в том числе с учетом накапливаемого опыта «лучших практик».

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, болезни системы кровообращения, хроническая сердечная недостаточность, ХСН, диспансерное наблюдение

Для цитирования: Бойцов С.А. Резервы снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтический архив. 2023;95(12):1052–1055. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202500

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Ways for reducing mortality from cardiovascular diseases: A review

Sergey A. Boytsov[✉]

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;
Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Ways for reducing mortality from cardiovascular diseases The article analyzes the possible ways to further reduce cardiovascular disease mortality in the Russian Federation by eliminating shortcomings and pitfalls, introducing known but not used opportunities, and new organizational and medical technologies based on the accumulated experience of "best practice".

Keywords: cardiovascular diseases, circulatory system diseases, chronic heart failure, CHF, follow-up

For citation: Boytsov SA. Ways for reducing mortality from cardiovascular diseases: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(12):1052–1055. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202500

Значимым результатом систематизированных действий Минздрава России и субъектов Российской Федерации явилось устойчивое снижение смертности от болезней системы кровообращения (БСК) в допандемийный период на протяжении более 10 лет. В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции в России, как и в абсолютном большинстве стран, наряду с общим уровнем смертности имело место увеличение смертности от БСК. Однако реализация федеральных проектов «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» и «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи» в совокупности с мероприятиями в рамках региональных планов по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями позволили уже в 2022 г. получить положительную динамику показателя смертности от БСК относительно 2019 г. Смертность от БСК в России снизилась за 2022 г. на 11,1% до 570,6 случая на 100 тыс. населения. По сравнению с 2019 г. зафиксировано снижение смертности от болезней, связанных с повышенным кровяным давлением, – на 15,5%, инсультов – на 9% и инфаркта миокарда – на 8,8%.

Залогом сохранения устойчивой тенденции дальнейшего снижения смертности является продолжение неукоснительного выполнения всех запланированных действий плюс поиск новых резервов. Подобными резервами могут стать устранение недоработок и недостатков, внедрение известных, но не использованных возможностей и внедрение новых организационных и медицинских технологий. Именно поиск и реализация резервов являются механизмом так называемых

быстрых побед. Но чтобы «быстрые победы» не превратились в «срывание низко висящих плодов», надо еще раз подчеркнуть, что основу устойчивого долгосрочного эффекта должны составить продолжение планомерных действий по формированию здорового образа жизни населения, обеспечение для этого соответствующих условий в рамках мероприятий программы общественного здоровья с участием всех секторов экономики и слоев общества, а также реализация программ первичной и вторичной профилактики в первичном звене здравоохранения, непрерывное развитие и масштабирование специализированной и высокотехнологической медицинской помощи. Основой успешности повышения эффективности оказания медицинской помощи больным сердечно-сосудистыми заболеваниями является внедрение клинических рекомендаций в практику врачей кардиологов поликлиник и стационаров, врачей-терапевтов терапевтических отделений и врачей-терапевтов участковых, а также в работу врачей анестезиологов-реаниматологов городских и районных больниц в части оказания неотложной помощи при неотложных кардиологических заболеваниях при обязательном контроле качества применения клинических рекомендаций с использованием возможностей вертикально-интегрированной медицинской информационной системы и систем поддержки принятия врачебных решений.

Указанные меры требуют не только правильного планирования, закрепленного в региональных планах по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и непрерывного

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Бойцов Сергей Анатольевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: prof.boytsov@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6998-8406

[✉]Sergey A Boytsov. E-mail: prof.boytsov@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6998-8406

организационно-методического сопровождения. Данная задача может успешно решаться силами создаваемых на базе республиканских, краевых, областных больниц или кардиологических диспансеров координационно-методических центров оказания медицинской помощи больным сердечно-сосудистыми заболеваниями в субъектах РФ в соответствии с приказом Минздрава России от 21.01.2022 №19н «Об утверждении типового положения о краевой (республиканской, областной, окружной) больнице».

Амбулаторно-поликлиническая помощь

Как известно, базисом всей системы оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов системы кровообращения является первичное звено, где важнейшим механизмом служит диспансерное наблюдение. Исследование профессора ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» А.М. Калининой, проведенное около 35 лет назад, доказало, что правильное диспансерное наблюдение больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (контроль + многофакторная профилактика) дает устойчивый многолетний эффект снижения смертности. Показано, что на терапевтических участках через 5 лет в группе наблюдения по сравнению с группой контроля смертность оказалась меньше на 51%, и, что важно, разница в смертности сохранялась через 10 лет (-34%) и 15 лет (-15%). В наши дни сотрудниками ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» А.М. Щиновой и С.И. Проваторовым показано, что наблюдаемая в течение более 700 дней смертность среди пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) и находившихся на диспансерном наблюдении, составила 5,9%, а среди не находившихся под наблюдением врача – 12,8%.

Порядок организации диспансерного наблюдения в последней редакции (приказ Минздрава России №168н от 15.03.2022) детально прописывает объем и кратность диагностических исследований, выполняемых кардиологами и врачами-терапевтами участковыми по всем основным видам сердечно-сосудистой патологии. По итогам 2022 г. охват диспансерным наблюдением между федеральными округами колебался в диапазоне от 57 до 69%, что является вполне удовлетворительным результатом, но в случае увеличения до 70% в абсолютном большинстве регионов страны позволил бы добиться большего эффекта.

Основным процессным показателем качества диспансерного наблюдения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в соответствии с требованиями клинических рекомендаций является достижение целевых значений уровня артериального давления и холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). В качестве аргумента можно также представить результаты исследования J. Emberson и соавт. (2004 г.), в котором показано, что одновременное снижение уровня артериального давления и ХС ЛПНП на 10% сопровождается снижением 10-летнего сердечно-сосудистого риска на 45% [1]. Широкое применение комбинированной терапии артериальной гипертензии с использованием гипотензивных препаратов длительного действия, по данным регистровых исследований, позволило добиться увеличения доли лиц, достигших целевых уровней артериального давления в нашей стране, до 45–47%. Но эта доля должна быть увеличена до 65–70%, что может достигаться в том числе за счет внедрения технологии дистанционного мониторинга артериального давления у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском, которая в настоящее время апробируется в рамках федерального проекта «Персональные медицинские помощники».

Также очень важной, но пока в меньшей степени выполняемой является задача достижения целевых уровней

ХС ЛПНП. Существующие гиполипидемические средства позволяют в большинстве случаев добиться значений ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л. Однако проведенный с помощью аналитической программы системы поддержки принятия врачебных решений анализ амбулаторных карт пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца показал в ряде поликлиник Центрального федерального округа, что в течение полугодия наблюдения уровень ХС ЛПНП колебался в диапазоне 2,7–2,86 ммоль/л. При этом только 40% амбулаторных карт содержали достаточную информацию о динамике данного параметра. Активно внедряемая вертикально-интегрированная медицинская информационная система должна будет обеспечить постоянный контроль качества диспансерного наблюдения.

Еще одним убедительным доказательством возможной успешности диспансерного наблюдения являются результаты анализа эффективности льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) пациентов, перенесших ОКС, острое нарушение мозгового кровообращения, а также интервенционные и кардиохирургические вмешательства, в соответствии с требованиями приказа Минздрава России от 29 сентября 2022 г. №639н. По данным Ф.Н. Палева (ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»), годовичная смертность пациентов, получавших бесплатно препараты по программе ЛЛО (анализ 8578 событий с 01.01.2021 по 30.06.2021, 4 субъекта РФ, население – 7 447 814 человек), составила 3,53%, тогда как у пациентов, не получавших по каким-либо субъективным обстоятельствам препараты, она равнялась 7,56%. Следует отметить, что существует возможность дальнейшего повышения эффективности ЛЛО за счет увеличения назначаемых пациентам дозировок статинов и увеличения длительности приема антиагрегантов после имплантации стентов пациентам с ОКС, необходимость чего выявляется при анализе этих процессов. Реальным резервом является также повышение приверженности пациентов приему препаратов, в том числе в рамках школ с привлечением пациентских организаций.

Значительная часть населения РФ проживает в сельской местности или в малых городах, где штатная структура поликлиник и районных больниц (менее 20 тыс. прикрепленного населения) не предполагает наличие кардиологов. Подобный дефицит специализированной кардиологической помощи помимо выездных мероприятий кардиологов областных, краевых, республиканских поликлиник или кардиологических диспансеров может в значительной степени восполняться регулярным телемедицинским консультированием в системе «кардиолог – врач-терапевт участковый» или «кардиолог – врач-терапевт участковый – пациент», что с успехом продемонстрировано, например, опытом Тульской области и Красноярского края. В поликлиниках, обслуживающих менее 20 тыс. взрослого населения, одновременно с описанными практиками успешным также является опыт организации кабинетов высокого риска, где пациенты, подлежащие наблюдению у кардиолога, могут обслуживаться главным образом у врача-терапевта участкового, прошедшего тематическое усовершенствование по кардиологии. По данным главных внештатных кардиологов Центрального, Уральского, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов, подобные кабинеты уже имеются в 25–30% поликлиник.

Большую роль в оказании первичной медико-санитарной помощи играют фельдшерско-акушерские пункты (ФАП) и фельдшерские пункты (ФП), которые в целом ряде регионов обеспечивают ее для 1/4 проживающего населения. Традиционно функционал ФАП и ФП рассматривался главным образом как оказание некоторых видов неотложной и акушерской помощи, а в последнее десяти-

летие – еще и обеспечение прохождения I этапа диспансеризации или профилактических осмотров. Вместе с тем, учитывая вполне достаточный объем знаний и практических навыков в плане умения проводить опрос, осмотр и физикальное обследование пациента, а также возможность забора анализов крови, мочи, регистрации и передачи электрокардиограммы для ее расшифровки, фельдшер под дистанционным руководством врача-терапевта участкового или врача-терапевта врачебной амбулатории вполне может принимать участие в диспансерном наблюдении пациентов, в том числе с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Этому будет способствовать тот факт, что в последние годы произошли практически полное обновление зданий ФАП и ФП, их переоснащение и подключение к широкополосному Интернету. Подобная практика уже вполне успешно апробируется в нескольких регионах Центрального и Сибирского федеральных округов. Безусловно, в развитии данного опыта потребуются активное участие медицинских колледжей, в учебных программах которых должен появиться акцент на вопросах диспансерного наблюдения.

Оказание медицинской помощи при ОКС

В РФ в период с 2008 по 2012 г. создана система оказания медицинской помощи больным при ОКС. К настоящему времени так называемая система сосудистых центров, или «инфарктная сеть», насчитывает 215 региональных сосудистых центров (РСЦ) и 541 первичное сосудистое отделение – ПСО, из которых 33 оснащены рентгеноангиографическими установками. В совокупности в стране имеется 248 центров, где пациентам с ОКС могут оказываться чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), что соответствует наличию одного ЧКВ-центра на 625 тыс. человек.

По данным мониторинга Минздрава России (АСММС), к настоящему времени достигнут высокий уровень профильности госпитализации пациентов с ОКС в ПСО или РСЦ. В течение последних 3 лет этот показатель возрос с 90 до 93%, из них 27% пациентов с ОКС госпитализируются в ПСО, а 73% – в РСЦ. При этом 17% поступивших в ПСО в последующем переводятся в РСЦ в силу тяжести состояния или для выполнения ЧКВ. Существенным резервом повышения качества лечения больных с ОКС является дальнейшее повышение профильности госпитализации (до 97%) и уменьшение доли поступления пациентов в ПСО, не оснащенных ангиографическими установками, – до 10%.

Как известно, при лечении ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) основная задача заключается в скорейшей реперфузии миокарда с приоритетом первичного ЧКВ перед тромболитической терапией (ТЛТ). По данным АСММС, среди всех пациентов с ОКСпST 51,2% подвергаются первичному ЧКВ в течение 12 ч после начала симптомов; 6,4% – после 12 ч; у 13,3% применяется фармако-инвазивная стратегия – ЧКВ в течение 24 ч после ТЛТ; 9,5% получают ТЛТ без последующего ЧКВ. И, к сожалению, пока весьма у большой доли пациентов – 19,6% – не проводится никакая реперфузия. В течение последних 4 лет имеет место весьма значимая позитивная динамика по всем перечисленным позициям, но резервы для улучшения еще, безусловно, есть. В частности, доля первичного ЧКВ должна возрасти до 70%, а доля весьма значимой для нашей страны в силу большого числа регионов с низкой плотностью населения фармако-инвазивной стратегии – до 20%. При этом ТЛТ не менее чем в 90% случаев должна выполняться на догоспитальном этапе. Сейчас это происходит в 76% случаев. В течение последних лет наблюдается очень хороший прогресс – данный показатель улучшился практически в 2 раза.

Аргументом для дальнейшего совершенствования практики ТЛТ является тот факт, что, по данным регистра больных с инфарктом миокарда «РЕГИОН-ИМ», при догоспитальном варианте проведения ТЛТ интервал «ЭКГ-ТЛТ» в среднем составляет 29 мин, а при госпитальном – 120 мин [2]. Доли пациентов, получивших ТЛТ без ЧКВ и не получивших никакого варианта реперфузионного лечения, должны сократиться до 5% каждая. Большим резервом, способствующим сохранению жизнеспособного миокарда и снижению не только летальности, но и смертности пациентов с ОКСпST, выписанным из стационара, является сокращение интервала времени «симптом-ЭКГ». По данным регистра больных с инфарктом миокарда «РЕГИОН-ИМ», этот показатель составляет 8 ч 36 мин [2], тогда как в европейских странах, по данным регистра ACVC-EAPCI EORP STEMI, – 3 ч 41 мин [3].

Не меньшее значение в плане влияния на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний имеет совершенствование оказания медицинской помощи больным с ОКС без подъема сегмента ST, поскольку эти пациенты старше, имеют чаще многосудистый характер поражения коронарного русла, сахарный диабет и почечную недостаточность. Известно, что смертность через 6 мес после выписки из стационара у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST составляет 12%, а больных с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST – 13% [4]. В первую очередь это касается пациентов с ОКС без подъема сегмента ST высокого риска (GRACE > 140 баллов). В связи с этим наша задача – увеличить долю ЧКВ в течение 24 ч у данной категории пациентов с 54 до 80%.

В настоящее время в абсолютном большинстве РСЦ, располагающихся на базе областных, краевых, республиканских больниц и кардиологических диспансеров, имеются все возможности, включая уровень подготовки специалистов, организации центров для лечения кардиогенного шока. По данным главного внештатного кардиолога г. Москвы, в течение года продемонстрировано снижение летальности таких больных до 52%, включая больных с рефрактерным к терапии шоком, требующим применения экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Оказание медицинской помощи в стационарах

В 2022 г. в РФ на 10 тыс. населения приходилось 3,2 койки кардиологического профиля и 6,9 койки терапевтического профиля. При этом до 1/2 терапевтических коек занято для лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. На койках терапевтических отделений районных и городских больниц в основном проходят лечение пациенты с артериальной гипертонией, хроническими формами ишемической болезни сердца, фибрилляцией предсердий и декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН). Причем от общего числа госпитализируемых больных с ХСН в терапевтических отделениях получают медицинскую помощь до 50% таких пациентов.

Во многих районных больницах в свое время ПСО создавались путем преобразования кардиологических отделений. При этом предполагалось, что в этих отделениях помимо больных с ОКС будут получать медицинскую помощь пациенты с неотложными кардиологическими состояниями, что закреплено в Порядке оказания медицинской помощи больным сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако далеко не всегда это положение реализуется на практике, и пациенты с декомпенсацией ХСН и пароксизмами фибрилляции предсердий поступают в терапевтические отделения. Устранение такой практики, безусловно, является резервом

повышения качества оказания медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях. Кроме того, если терапевтическое отделение достаточно большое (30 коек и больше) и анализ показывает, что значительная часть коек занята кардиологическими пациентами, целесообразно выделение из состава таких отделений самостоятельных кардиологических подразделений. Кадровый вопрос может быть решен путем профессиональной переподготовки врачей-терапевтов из этих же отделений. Наиболее целесообразны такие преобразования в крупных районных больницах, в которых могут создаваться межрайонные кардиологические отделения.

В течение последних лет практически во всех регионах страны получила распространение практика создания центров для лечения ХСН. Основным их ядром является кабинет врача-кардиолога поликлиники, в котором концентрируется большая часть больных с ХСН, прикрепленных к данной поликлинике, с формированием локального регистра таких пациентов. Регистры создаются для обеспечения более эффективного диспансерного наблюдения. Своевременному выявлению больных с ХСН способствует внедрение системы учета больных с ХСН посредством обязательного кодирования кодом I50 всех случаев ХСН как осложнения основного заболевания и последующего анализа в масштабе каждой медицинской организации. Оптимальным вариантом является наличие организационной связи кабинетов ХСН со специализированными отделениями для лечения больных с декомпенсацией кровообращения. В нормативных документах данная практика пока не закреплена, но методическая база с учетом накопленного опыта уже создана и достаточно быстро внедряется.

Масштабирование внедренных видов высокотехнологичной медицинской помощи больным сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также продвижение новых высоких технологий является одной из основных составляющих для успешного решения задачи снижения смертности. В каждом субъекте РФ должен осуществляться непрерывный мониторинг и оценка объемов оказания различных видов высокотехнологичной медицинской помощи больным сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе оказываемой в федеральных центрах.

Значимым резервом обеспечения необходимого уровня оказания специализированной медицинской помощи больным сердечно-сосудистыми заболеваниями в ПСО, а также в кардиологических и терапевтических отделениях районных больниц является создание системы круглосуточного телемедицинского сопровождения оказания кардиологической помощи в соответствии с клиническими рекомендациями. Данная задача в части лечения больных с ОКС и другими неотложными состояниями может быть решена силами РСЦ, а в отношении плановых ситуаций оптимальным является создание специальных подразделений с использованием кадрового потенциала сотрудников кардиологических отделений областных, краевых, республиканских больниц и кардиодиспансеров.

Как показывает накопленный российский опыт и опыт других стран, правильно спланированное соединение в единый комплекс взаимосвязанных мер по формированию здорового образа жизни, обеспечению для этого необходимых условий в плане физической активности, здорового питания, здоровой городской среды, мер первичной и вторичной медицинской профилактики, а также по обеспечению доступности необходимого качества специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, позволит не только сохранить позитивный тренд снижения смертности, но и добиться поставленной цели по увеличению ожидаемой продолжительности жизни граждан нашей страны.

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

БСК – болезни системы кровообращения
ЛЛО – льготное лекарственное обеспечение
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ОКС – острый коронарный синдром
ОКСнST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
ПСО – первичное сосудистое отделение
РСЦ – региональные сосудистые центры

ТЛТ – тромболитическая терапия
ФАП – фельдшерско-акушерские пункты
ФП – фельдшерские пункты
ХС – холестерин
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Emberson J, Whincup P, Morris R, et al. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2004;25:484-91. DOI: 10.1016/j.ehj.2003.11.012
- Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д., и др. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН-ИМ – Российский РЕГИстр Острого ИНфаркта миокарда. *Кардиология*. 2021;61(6):41-51 [Boytsov SA, Shakhnovich RM, Erlikh AD, et al. Registry of Acute Myocardial Infarction. REGION-MI – Russian Registry of Acute Myocardial Infarction. *Kardiologiya*. 2021;61(6):41-51 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.6.n1595
- Zeymer U, Ludman P, Danchin N, et al. Reperfusion therapies and in-hospital outcomes for ST-elevation myocardial infarction in Europe: the ACVC-EAPCI EORP STEMI Registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2021;42(44):4536-49. DOI:10.1093/eurheartj/ehab342
- Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J*. 2010;31:2755-64. DOI:10.1093/eurheartj/ehq326

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

Проблемы аутоиммунитета в ревматологии

Е.А. Насонов[✉]

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Аутоиммунитет и аутовоспаления, взаимопотенцирующие патологические процессы, их развитие рассматривают в рамках «иммуно-воспалительного» континуума (непрерывность при многообразии элементов), отражающего тесную взаимосвязь между врожденным и приобретенным типами иммунного ответа. Аутоиммунитет – ведущий механизм патогенеза большой группы хронических воспалительных заболеваний человека, определяющихся как аутоиммунные болезни, частота которых в популяции превышает 10%. Достижения молекулярной биологии, фармакогенетики и биоинформатики создали предпосылки для индивидуализации терапии системных аутоиммунных ревматических заболеваний в рамках концепции «персонифицированной» (personalized) медицины. Изучение механизмов иммунопатогенеза, совершенствование диагностики, расшифровка природы молекулярной таксономии, разработка подходов к профилактике и персонифицированной терапии системных аутоиммунных ревматических заболеваний относятся к числу приоритетных направлений медицины XX в.

Ключевые слова: аутоиммунитет, системные аутоиммунные ревматические болезни, аутовоспаление, аутоантитела, генно-инженерные биологические препараты

Для цитирования: Насонов Е.А. Проблемы аутоиммунитета в ревматологии. Терапевтический архив. 2023;95(12):1056–1063. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202501

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Autoimmunity in rheumatology: A review

Evgeny L. Nasonov[✉]

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Autoimmunity and autoinflammation, co-potentiating pathological processes, are considered within the "immune-inflammatory" continuum (continuity with a variety of elements), reflecting the close relationship between the innate and acquired immune responses. Autoimmunity is the leading pathogenetic mechanism for a specific type of human chronic inflammatory disorders – autoimmune diseases, affecting more than 10% of people in the general population. Advances in molecular biology, pharmacogenetics, and bioinformatics provided the background for individualizing therapy for systemic autoimmune rheumatic diseases within personalized medicine. Studying the immunopathogenesis mechanisms, improving diagnostics, interpreting the molecular taxonomy, and developing approaches to the prevention and personalized therapy of systemic autoimmune rheumatic diseases are the priority issues of modern medicine.

Keywords: autoimmunity, systemic autoimmune rheumatic diseases, autoinflammation, autoantibodies, genetically engineered biological agents

For citation: Nasonov EL. Autoimmunity in rheumatology: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(12):1056–1063.

DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202501

Воспаление относится к числу фундаментальных защитных механизмов организма млекопитающих, направленных на поддержание гомеостаза, функциональной и структурной целостности органов и тканей [1]. Однако длительное воздействие потенциально вредных факторов (инфекция, ксенобиотики, стрессорные воздействия, нарушение питания, дисбиоз и др.) может индуцировать неконтролируемую активацию клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы, приводя к хронизации воспаления, составляющего патогенетическую основу широкого круга патологических состояний, определяемых как «воспалительные» заболевания (inflammatory disease) или иммуно-(опосредованные) воспалительные (immune-mediated inflammatory disease) заболевания [2, 3]. Недавние исследования в области палеогеномики свидетельствуют о том, что начиная с периода постнеолита наблюдается

«положительная» естественная селекция мутаций генов врожденного иммунитета (*TYK2*, *LBP*, *TLR*, *IL23R*) в направлении резистентности к инфекции, но нарастанию «чувствительности» к развитию воспалительных заболеваний [4]. В 2022 г. шведский биолог Сванте Пэабо, которого считают отцом палеогенетики, стал лауреатом Нобелевской премии по физиологии и медицине.

Среди механизмов хронического воспаления центральное место занимают 2 фундаментальных патологических процесса: аутоиммунитет и аутовоспаление [2, 3]. Аутоиммунитет – патологический процесс, связанный с нарушением иммунологической толерантности к нормальным белкам тканей (аутоантигенам), ассоциируется с преобладанием активации приобретенного (адаптивного) иммунитета и проявляется гиперпродукцией аутоантител. В свою очередь аутовоспаление рассматривается как патологический

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Насонов Евгений Львович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: nasonov@irramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

✉ **Evgeny L. Nasonov**. E-mail: nasonov@irramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

процесс, в основе которого лежит генетически детерминированная (или индуцированная) активация врожденного иммунитета. Следует особо подчеркнуть, что аутоиммунитет и аутовоспаления – не взаимоисключающие, а взаимопотенцирующие патологические процессы, эволюцию которых рассматривают в рамках «иммуновоспалительного» континуума (непрерывность при многообразии элементов), отражающего тесную патогенетическую взаимосвязь между врожденным и приобретенным типами иммунного ответа [3, 5]. У истоков концепции аутоиммунитета и аутовоспаления стоят лауреаты Нобелевской премии Пауль Эрлих (антитела, концепция «страха самоотравления»), Илья Мечников (роль макрофагов в развитии воспаления), удостоенные Нобелевской премии в 1908 г., и Фрэнк Макфарлейн Бернет (клонально-селекционная теория иммунитета, иммунологическая толерантность) – в 1960 г.

Одной из фундаментальных характеристик иммунной системы является состояние иммунной (иммунологической) толерантности (*immune tolerance*), контролирующей реактивность Т- и В-клеток против аутоантигенов [6]. Развитие аутоиммунной патологии, связанное с нарушением иммунологической толерантности, определяется комплексным сочетанием генетически детерминированных, эпигенетических и иммунометаболических дефектов и, как следствие, «дисбалансом» регуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные («триггерные») факторы внешней среды [5, 7–9].

Аутоиммунные заболевания включают более 100 нозологических форм, представленных во всех разделах клинической медицины [8]. Согласно общепринятой классификации в рамках континуума аутоиммунной и аутовоспалительной патологии выделяют следующие основные группы заболеваний и синдромов [2, 3]: моногенные аутовоспалительные заболевания; полигенные аутовоспалительные заболевания; полигенные иммуновоспалительные заболевания со «смешанным паттерном» (*mixed pattern*); полигенные аутоиммунные заболевания (органонеспецифические и органоспецифические); моногенные аутоиммунные заболевания. К классическим прототипам аутоиммунной патологии человека относятся системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ): ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия, синдром Шегрена, идиопатические воспалительные миопатии (полимиозит/дерматомиозит), антифосфолипидный синдром (АФС) и системные васкулиты, связанные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), а органоспецифических аутоиммунных заболеваний – сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит и др. Привлекают внимание заболевания со «смешанным паттерном», имеющие черты как аутоиммунной, так и аутовоспалительной патологии. К ним, в частности, можно отнести так называемые *major histocompatibility complex, class I* (главный комплекс гистосовместимости, класс I), ассоциирующиеся с носительством HLA класса I и активацией оси интерлейкина (ИЛ)-17/ИЛ-23 (псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилоартрит, болезнь Бехчета, увеит) [10]. Поскольку гиперпродукция патогенетически значимых аутоантител нередко выявляется при аутовоспалительных болезнях (или «серонегативных» субтипах САРЗ), а черты аутовоспалительной патологии (полиморфизм генов врожденного иммунитета, активация инфламасом и др.) присутствуют при различных САРЗ, спектр заболеваний со «смешанным паттерном» («аутоиммунно-аутовоспалительная» патология) неуклонно расширяется [11, 12].

Аутоиммунные заболевания представляют собой фенотипически гетерогенные клинико-иммунологические состояния (синдромы), для которых характерны развитие как уникальных, так и общих (частично перекрещивающихся) клинических и патологических проявлений, разнообразие вариантов течения, «ответа» на противовоспалительную терапию и тяжести «коморбидной» патологии [13, 14]. Важное направление в изучении аутоиммунных заболеваний связано с разработкой концепции стадийности аутоиммунного патологического процесса, в рамках которого выделяют несколько фаз: генетическая предрасположенность, «доброкачественный» (латентный) аутоиммунитет, преклинический аутоиммунитет (*pre-clinical autoimmunity*), аутоиммунные заболевания, постклинический аутоиммунитет [15, 16]. Клинической манифестации аутоиммунных заболеваний предшествует бессимптомный период, проявляющийся развитием субклинического (*low grade*) воспаления, спектра специфических («аутоиммунных») и неспецифических клинико-лабораторных нарушений, в первую очередь гиперпродукции аутоантител. В некоторых случаях дополнительно выделяют состояние, определяемое как «неполное» аутоиммунное заболевание, при котором набор клинических проявлений недостаточен для постановки диагноза «достоверного» аутоиммунного заболевания, соответствующего классификационным критериям [17]. Изучение стадийности аутоиммунитета представляет особый интерес, связанный с расшифровкой «триггерных» этиологических факторов и «ранних» механизмов потери иммунологической толерантности к аутоантигенам. Одной из характерных черт аутоиммунной патологии является «полиаутоиммунитет» (*polyautoimmunity*), суть которого заключается в склонности к развитию нескольких аутоиммунных заболеваний – так называемый очевидный (*overt*) полиаутоиммунитет или гиперпродукция аутоантител с различной специфичностью в отсутствие клинических проявлений – латентный (*latent*) полиаутоиммунитет у одного больного [18].

В течение последнего десятилетия отмечена тенденция к нарастанию частоты аутоиммунной патологии в популяции [19]. По данным широкомасштабного эпидемиологического исследования ($n=22\ 009\ 375$), общая частота 19 наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний в популяции составила 10,2% (13,1% – у женщин и 7,4% – у мужчин), у 1/3 пациентов одновременно выявляется более одного аутоиммунного заболевания [20]. Наряду с высокой распространенностью социальная значимость аутоиммунных заболеваний определяется неблагоприятным жизненным прогнозом, связанным с быстрым необратимым нарушением функции жизненно важных органов и развитием коморбидной патологии. Аутоиммунные заболевания – ведущая причина преждевременной летальности у женщин моложе 65 лет. В целом затраты на лечение пациентов с аутоиммунной патологией сопоставимы со стоимостью онкологических и кардиоваскулярных заболеваний.

При аутоиммунных заболеваниях идентифицировано более 100 генетических локусов, ассоциирующихся в большей степени с развитием аутоиммунной патологии в целом, чем с конкретным аутоиммунным заболеванием [21]. Центральную роль в реализации генетической предрасположенности к аутоиммунитету играет система HLA, участвующая в презентации аутоантигенов Т-клеткам антиген-презентирующими клетками (АПК). Полагают, что «чувствительность» к аутоиммунитету соответствует «мультигенной» модели, в рамках которой взаимодействие нескольких генетических компонентов оказывает глобальное влияние на презентацию

аутоантигенов, активацию приобретенного и врожденного иммунитета, синтез и сигнализацию медиаторов воспаления. Мутации одного гена также могут ассоциироваться с развитием САРЗ. Например, дефицит С1q и С4А компонентов комплемента связан с развитием СКВ. Изучается значение генов, кодирующих ферменты (ДНКаза), участвующих в деградации нуклеиновых кислот (НК), дефекты которых способствуют накоплению ДНК и РНК и последующему взаимодействию с цитоплазматическими «сенсорами» НК, индуцирующих синтез антинуклеарных (ядерных) аутоантител. Мутации генов интерферона (ИФН) 1-го типа ассоциируются с развитием моногенной интерферопатии 1-го типа, спектр клинических проявлений при которой напоминает СКВ. Дополнительную роль могут играть эпигенетические нарушения (метилирование ДНК, модификация гистона) и микроРНК, модифицирующие экспрессию генов, предрасполагающих к развитию аутоиммунитета.

Поскольку большинство аутоиммунных заболеваний чаще развивается у женщин, чем у мужчин, пол представляет собой наиболее значимый фактор риска аутоиммунитета [22]. Известно, что эстрогены обладают способностью стимулировать инфекционный и поствакцинальный иммунный ответ. Кроме того, поскольку у мужчин в клетках содержится одна X-хромосома, а у женщин – две X-хромосомы, полагают, что неполная инактивация второй X-хромосомы у женщин может способствовать удвоению копий генов, участвующих в развитии аутоиммунитета.

Этиологическая (или «триггерная») роль инфекционных агентов в развитии аутоиммунитета реализуется за счет нескольких механизмов, включающих как специфический, так и неспецифический компонент [23]: «молекулярная» мимикрия, случай (bystander) активация, расширение (spreading) эпитопа. Механизм «молекулярной мимикрии» связан со структурным сходством аутоантигенов и иммуногенных вирусных и бактериальных пептидов, что создает предпосылки для повреждения собственных тканей в процессе защитного антиинфекционного иммунного ответа. Другой механизм заключается в неспецифической («суперантиген») стимуляции иммунной системы. Курение является одним из важных факторов развития аутоиммунных заболеваний, в первую очередь РА. У носителей определенных аллелей HLA-DR (так называемый shared epitope) курение существенно увеличивает риск развития РА. Полагают, что курение, индуцируя цитруллинирование белков в легких, стимулирует синтез антител к цитруллинированным белкам. Обсуждается роль дефицита витамина D, метаболит которого 1,25(OH)₂D₃ (1,25-dihydroxivitamin D₃) является стероидным гормоном, модулирующим врожденный и приобретенный иммунитет. Гиповитаминоз 25(OH)D₃ ассоциируется с риском развития САРЗ. Согласно материалам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования VITAL (n=25 871) прием витамина D (2000 МЕ/сут) и в меньшей степени – омега-3-жирных кислот (1000 мг/сут) в течение 5 лет приводил к снижению частоты аутоиммунных заболеваний на 22% в общей популяции пациентов – мужчин и женщин старше 65 лет [24].

Большое значение придают патологии микробиоты (все микроорганизмы, присутствующие в человеческом теле), которая представляет собой важный источник аутоантигенов. Нарушение состава микробиоты способствует развитию дефектов гомеостатических функций иммунной системы, в том числе в направлении аутореактивности, а кишечные бактерии могут транслоцироваться в кровяное русло, локализоваться в тканях и формировать «гнездо» микроорганизмов, индуцирующих синтез аутоантител [25].

Система комплемента – центральный компонент врожденного иммунного ответа против вирусных и бактериальных инфекций, неконтролируемая активация которой рассматривается как одно из ведущих звеньев тромбовоспаления при САРЗ. Мутации генов регуляторных белков комплемента с потерей функции (loss of function mutation), ограничивающие их цитотоксические эффекты, или приобретение функции (gain of function mutation), вызывающей резистентность к их ингибиторным эффектам, ассоциируются с развитием генерализованного микроотембола, в частности при катастрофическом АФС [26].

Нарушения В-клеточного иммунитета, проявляющиеся гиперпродукцией аутоантител, играют центральную роль в патогенезе САРЗ. В-клетки осуществляют связь между врожденным и приобретенным иммунитетом [27]. Привлекает внимание роль так называемых ассоциированных с возрастом В-клеток (Age-associated B cells), накапливающихся в кровяном русле и в тканях у пациентов с САРЗ, и дефекты В-регуляторных клеток, участвующих в поддержании периферической иммунологической толерантности. Характерным для аутоиммунной патологии нарушением В-клеточного иммунитета является активация экстрафолликулярного пути В-клеточного иммунного ответа, ассоциирующегося с тяжелым течением СКВ [28]. В контексте участия В-клеток в патогенезе аутоиммунной патологии привлекает внимание семейство В-клеточных цитокинов, в первую очередь BAFF (B cell activating factor belonging to the TNF family), являющееся важным медиатором «цитокиновой» регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток и мишенью для «антицитокиновой» терапии СКВ [29].

Т-клеточный иммунный ответ начинается с распознавания Т-клеточными рецепторами «процессированных» пептидных антигенов, представленных на мембране АПК (дендритные клетки, В-клетки и макрофаги) совместно с молекулами главного комплекса гистосовместимости. В настоящее время идентифицировано несколько субпопуляций CD4+ Т-клеток, каждая из которых занимает определенное место в спектре физиологических механизмов иммунной защиты от инфекционных агентов или иммунопатологических состояний, таких как воспаление, аутоиммунитет, аллергия, канцерогенез [30]. Оптимальное формирование Т-клеточного иммунного ответа зависит от баланса между дополнительными костимуляторными и коингибиторными сигналами – «иммунные контрольные точки» (immune checkpoints – ИКТ), опосредованными мембранными молекулами, экспрессирующимися на Т-клетках и АПК. Дисбаланс активации Т-клеток в рамках ИКТ рассматривается как фундаментальный механизм аутоиммунной патологии и нарушения противоопухолевого иммунитета и может развиваться на фоне лечения пациентов со злокачественными новообразованиями моноклональными антителами (mAT) к «негативным» регуляторам ИКТ (CTLA4, PD1 и PD1L). Важное значение имеют Т_H17 (фолликулярные Т-хелперные клетки), дисрегуляция гомеостаза которых ассоциируется с развитием аутоиммунитета и гиперпродукцией аутоантител.

Нейтрофилы – гетерогенная группа клеток миелоидного происхождения, которые формируют 1-ю линию защиты организма от патогенов за счет выработки активных форм кислорода, фагоцитоза и разрушения микробов и погибших клеток. Нейтрофилы, секретировав цитокины и хемокины, участвуют в рекрутировании и активации клеток иммунной системы, формируют специализированные структуры, получившие название Neutrophil extracellular

traps (NETs) – внеклеточные нейтрофильные ловушки, которые позволяют нейтрофилам уничтожать внеклеточные патогены при минимальном повреждении клеток «хозяина» [31, 32]. Основными компонентами NETs являются ДНК, гистоны, ферменты и пептиды нейтрофильных гранул и др. Процесс образования NETs, получивший название нетоз (NETosis), индуцируется компонентами бактерий, активированными тромбоцитами, белками системы комплемента, аутоантителами, «провоспалительными» цитокинами (ИЛ-1, ИЛ-18), связанными с активацией инфламмасом, и рассматривается как важный механизм тромбовоспаления. При САРЗ NETs, с одной стороны, являются источником ядерных аутоантигенов, а с другой – индуцируют синтез «провоспалительных» цитокинов, в свою очередь стимулирующих синтез аутоантител.

Патогенетические механизмы САРЗ тесно связаны с нарушениями регуляции синтеза ИФН 1-го типа (ИФН- α и ИФН- β), который имеет критическое значение для поддержания баланса между оптимальной защитой от вирусных инфекций и минимизацией коллатеральных органических повреждений, связанной с гиперактивацией иммунной системы [33]. При СКВ и некоторых других САРЗ (так называемые ИФН 1-го типа опосредованные аутоиммунные заболевания) имеет место пролонгированная гиперпродукция ИФН 1-го типа, связанная с нарушением клиренса НК, высвобождающихся из подвергнутых апоптозу и нетозу клеток, приводящая к образованию «интерфероногенных» иммунных клеток. Комплекс данных, полученных в процессе фундаментальных и клинических исследований, послужил основанием для разработки нового подхода к фармакотерапии СКВ, связанного с использованием мАТ, блокирующих активность рецепторов ИФН 1-го типа, в первую очередь анифролумаба [34].

Гиперпродукция «патогенных» аутоантител – «визитная карточка» аутоиммунной патологии [35], однако аутоантитела нередко присутствуют в сыворотках здоровых людей при инфекциях, злокачественных новообразованиях, сердечно-сосудистой патологии (атеросклеротическое поражение сосудов, миокардит), неврологических и нейродегенеративных заболеваниях, ожирении и других болезнях, связанных с нарушением метаболизма, широком круге хронических болевых синдромов (фибромиалгия и синдром хронической усталости), синдроме Дауна, саркопении, врожденных ошибках иммунитета (inborn errors of immunity), ранее определявшихся как первичные иммунодефициты. Аутоантитела разделяются на 2 основные категории: естественные (natural) аутоантитела, присутствующие в сыворотках здоровых людей, уровень и частота которых нарастает с возрастом и у лиц женского пола; потенциально «патогенные» аутоантитела, участвующие в развитии воспалительной деструкции тканей [36]. Полагают, что «естественные» аутоантитела, связываясь с различными компонентами микроорганизмов, функционируют как 1-я линия защиты против инфекций, способствуют формированию В-клеточного репертуара и поддержанию иммунного гомеостаза. Привлекают внимание аутоантитела к цитокинам, синтез которых может, с одной стороны, приводить к снижению тяжести аутоиммунного заболевания, но с другой – ассоциироваться с увеличением риска инфекционных осложнений, имитируя первичные иммунодефициты.

Клиническое и патогенетическое значение аутоантител определяется их следующими основными характеристиками:

- Аутоантитела – основной диагностический биомаркер аутоиммунных заболеваний, входит в число классификационных критериев САРЗ.

- Определение аутоантител имеет значение для ранней диагностики, характеристики клинико-лабораторных субтипов (фенотипов), прогнозирования исходов и эффективности терапии САРЗ.
- Аутоантитела могут выявляться до развития клинических проявлений САРЗ (латентный аутоиммунитет).
- Аутоантитела могут выполнять как «протективную», так и «патогенную» функцию.
- Для некоторых аутоиммунных заболеваний характерен синтез аутоантител, обладающих «провоспалительными» характеристиками, связанными с нарушениями гликозилирования Fc и Fab фрагментов иммуноглобулина.
- Эффекторная функция аутоантител опосредуется образованием иммунных клеток, вызывающих системную активацию комплемента, а при связывании с Fc рецепторами иммунных клеток – индукцию комплемент-зависимой и антитело-зависимой цитотоксичности.
- У пациентов с САРЗ синтезируются аутоантитела к широкому спектру аутоантигенов с различной эпипотной специфичностью (полиаутоиммунитет).
- Гиперпродукция аутоантител может ассоциироваться с развитием спектра клинических проявлений, наблюдаемых у пациентов с генетическими мутациями.

По эпипотной специфичности аутоантитела разделяются на следующие основные категории: аутоантитела к внутриклеточным молекулам (белки, ферменты, РНК- и ДНК-связывающие белки и др.), аутоантитела к внеклеточным и секретируемым белкам (экзопротеом). При САРЗ, в первую очередь РА, особый интерес привлекают аутоантитела, реагирующие с белками с измененной конформационной структурой, индуцированной цитруллинированием и/или другими формами посттрансляционной модификации (карбамилирование, ацетилирование, модифицирование малондиальдегидом) [37].

В последние годы для определения аутоантител быстро развивается новое направление молекулярно-биологических исследований, получившее название «аутоантигеномика», сочетающая классические серологические подходы с «омиксными» технологиями, основанными на использовании белковых микрочипов, мультиплексного анализа, библиотеки пептидов, фагового дисплея, проточной цитофлюориметрии, масс-спектрометрии и других [38], использование которых позволяет существенно расширить спектр заболеваний, в развитии которых патогенетическое значение могут иметь аутоиммунные механизмы.

Органная коморбидная патология, развитие которой нередко патогенетически связано с механизмами самих аутоиммунных заболеваний, может определять неблагоприятный прогноз у пациентов. К наиболее часто встречающимся и прогностически значимым формам коморбидности при САРЗ относятся сердечно-сосудистая патология, интерстициальные заболевания легких, остеопоротические переломы, саркопения, нейропсихические расстройства, инфекции и злокачественные новообразования [39]. Важным механизмом развития коморбидной патологии при САРЗ является возрастное воспаление (inflammaging), определяющееся как комплексный процесс ремоделирования иммунной системы, связанный со старением. Особое внимание привлекает ускоренное развитие атеросклеротического поражения сосудов, которое в свою очередь рассматривается как аутоиммунная и аутовоспалительная патология [40]. Данные широкомасштабного эпидемиологического исследования, включающего 22 009 375 человек (в том числе 446 449 пациентов с 19 аутоиммунными заболеваниями, 2 102 830 – группы контроля),

свидетельствуют о том, что риск кардиоваскулярной патологии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями в 1,4–3,6 раза выше, чем у лиц без них (такой же, как и при сахарном диабете 2-го типа), особенно у людей моложе 45 лет, связан с традиционными кардиоваскулярными факторами риска (возраст, пол, социально-экономический статус, масса тела, артериальная гипертензия), увеличивает потребность в госпитализации и летальность [20]. В целом IR (incidence rate) сердечно-сосудистой патологии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями составил 23,2 случая на 1 тыс. пациентов/год, а без аутоиммунных заболеваний – 15 случаев на 1 тыс. пациентов/год. Риск прогрессивно увеличился по мере нарастания числа аутоиммунных заболеваний: отношение рисков (ОР) 1,41 при наличии одного аутоиммунного заболевания, ОР 2,63 – при наличии двух и ОР 3,79 – при наличии 2 и более аутоиммунных заболеваний. У лиц молодого возраста (<45 лет) ОР 2,33 кардиоваскулярных заболеваний оказался выше, чем у лиц среднего возраста (55–64 года) – ОР 1,76 – и пожилого возраста (>75 лет) – ОР 1,30. Примечательно, что кардиоваскулярный риск ассоциировался не только с кардиоваскулярными осложнениями атеросклероза, но и кардиоваскулярной патологией в целом.

Пандемия COVID-19 (coronavirus disease 2019), этиологически связанная с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), привлекла внимание медицинского сообщества к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека, в том числе к роли аутоиммунитета и аутовоспаления [41, 42]. Обсуждается существование общих патогенетических механизмов тромбовоспаления при COVID-19 (COVID-19-ассоциированная коагулопатия) и САРЗ, связанных с комплексным синергическим взаимодействием «провоспалительных» цитокинов (и других медиаторов воспаления), аутоантител, компонентов системы комплемента, формированием NETs, индуцирующих активацию/повреждение эндотелиальных клеток (эндотелиопатия/эндотелиит), тромбоцитов (тромбопатия) [43]. Это позволило предположить «триггерную» роль вируса SARS-CoV-2 (концепция «аутоиммунного» вируса) как потенциального этиологического фактора аутоиммунной патологии при COVID-19 [44]. Эта концепция получила определенное подтверждение в эпидемиологических исследованиях. При анализе базы данных TriNetX (887 455 пациентов, перенесших COVID-19) отмечено увеличение риска развития РА (ОР 2,98), СКВ (ОР 2,99), васкулитов (ОР 1,96), а также воспалительных заболеваний кишечника (ОР 1,78) и сахарного диабета 1-го типа (ОР 2,68) [45]. В сыворотках пациентов с COVID-19 обнаружен широкий спектр (более 50 типов) органоспецифических и органонеспецифических аутоантител, некоторые из которых «уникальны» для COVID-19, другие встречаются при различных аутоиммунных заболеваниях [5].

Проблемы фармакотерапии САРЗ являются предметом интенсивных исследований [46, 47]. Для лечения САРЗ в начале XX в. специально разработано более 20 инновационных генно-инженерных биологических препаратов – мАТ и рекомбинантные белки, блокирующие активность провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 6, 17, 23) и ИФН- α , патологическую активацию В-клеток, стимуляцию Т-клеток, а в последние годы – группа синтетических «таргетных» препаратов, блокирующих сигнализацию цитокинов, участвующих в развитии воспаления: ингибиторы JAK (Janus kinase). Следует подчеркнуть, что многие препараты, разрабатываемые для лечения РА (например, ингибиторы ИЛ-17 и ИЛ-1), в последующем репозиционированы для лечения других воспалительных ревматических и

неревматических заболеваний, что позволило получить новые данные, касающиеся механизмов развития аутоиммунитета, аутовоспаления и регуляции иммунной системы в целом. Наряду с созданием новых препаратов и поиском новых «мишеней» большое внимание уделяется разработке стратегии лечения САРЗ в рамках концепции «Лечение до достижения цели» (Treat To Target), направленной на достижение ремиссии.

Учитывая данные о фундаментальной роли патологической активации В-клеток в развитии аутоиммунной патологии, разработка препаратов, специфически модулирующих функцию или вызывающих истощение (depletion) В-клеток и плазматических клеток (ПК), представляет особый интерес [48]. К ним относятся мАТ к CD20: ритуксимаб (РТМ) и другие; мАТ к другим В-клеточным мембранным молекулам; мАТ, блокирующие активность цитокинов, регулирующих функцию В-клеток; мАТ к ПК и др. РТМ зарегистрирован для лечения РА и АНЦА-ассоциированных васкулитов и с успехом применяется в клинической практике (off-label) при широком спектре САРЗ. Важным достижением фармакотерапии СКВ (а возможно, и других аутоиммунных заболеваний) явилась разработка препарата белимумаб, представляющего собой человеческие мАТ к ВАФЕ, разработанные для лечения СКВ [29]. Критическим компонентом патогенеза СКВ являются длительно живущие аутореактивные ПК, резистентные к стандартной иммуносупрессивной терапии. Селективный подход к элиминации ПК связан с применением мАТ к CD38 (мембранный белок ПК) – даратумумаба (daratumumab), который вызывает деплецию злокачественных ПК у пациентов с множественной миеломой. Эффективность терапии даратумумабом, ассоциирующаяся с выраженной деплецией длительно живущих ПК, продемонстрирована у пациентов с критическим течением СКВ и АФС.

Новое направление лечения аутоиммунных заболеваний связано с использованием Chimeric antigen receptor T cell (CAR-T)-клеточной терапии [49]. Напомним, что химерный антигенный рецептор состоит из высокоаффинного антиген-связывающего домена мАТ, реагирующего с антигеном-мишенью, и Т-клеточного домена, индуцирующего трансдукционный сигнал, для элиминации клеток-мишеней, не экспрессирующих молекулы главного комплекса гистосовместимости. В отличие от РТМ, вызывающего деплецию CD20 В-клеток, в качестве мишени для CAR-T-клеточной терапии выбран CD19, который экспрессируется на В-клетках, находящихся на всех стадиях созревания (от про-В-клеток до ранних плазмобластов). Недавно представлены данные об успешном применении CD19 CAR-T-клеточной терапии при тяжелой рефрактерной СКВ.

С расшифровкой эффектов блокирования ИФН 1-го типа и некоторых других цитокинов связано расширение показаний к применению ингибиторов JAK [50]. Демонстрирована эффективность ингибиторов JAK при моногенных интерферопатиях (синдроме Aicardi–Goutieres, ознобленной – chilblain – волчанке) и положительной динамике клинических проявлений у пациентов с СКВ.

Расширяются показания для применения при САРЗ препарата абатацепт, блокирующего стимуляцию Т-клеток, первоначально разработанного для лечения РА [51]. Предварительные результаты свидетельствуют об определенной эффективности абатацепта при СКВ, дерматомиозите, системной склеродермии, АНЦА-ассоциированном системном васкулите и особенно первичном синдроме Шегрена.

При развитии тяжелого тромбовоспаления, связанного с активацией системы комплемента, все шире используют-

ся гуманизированные мАТ иммуноглобулин G2/4k антитела экулизумаб, блокирующие C5a компонент комплемента и образование мембрано-атакующего комплекса [52], а также препарат авасоран (авасоран), представляющий собой пероральный низкомолекулярный антагонист C5a-рецепторов, который продемонстрировал эффективность при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах.

Аутоиммунные заболевания представляют собой одну из центральных проблем биологии и медицины XX в., а аутоиммунитет является одним из важнейших механизмов широкого спектра хронических воспалительных заболеваний человека и характеризуется универсальными «триггерными» факторами, генетической предрасположенностью и механизмами патогенеза, затрагивающими активацию как приобретенного, так и врожденного иммунитета. В рамках таксономии иммуновоспалительных (аутоиммунных) заболеваний особое место занимает COVID-19, гипервоспаление при котором является ярким примером тяжелых последствий при сочетании развитии аутоиммунного и аутовоспалительного патологических процессов. Достижения молекулярной биологии, иммунологии, генетики и биоинформатики создали предпосылки для индивидуализации терапии САРЗ в рамках концепции «персонализированной» (personalized) медицины [53–56]. Расшифровка механизмов иммунопатогенеза, совершенствование диагностики, молекулярной таксономии, разработки подходов к профилактике, поиск новых «мишеней» терапии аутоиммунных заболеваний человека на основе технологий искусственного интеллекта относятся к числу

приоритетных направлений биологии и медицины XX в. Учитывая данные о высокой частоте коморбидных заболеваний, нередко определяющей прогноз у пациентов, очевидно, что профилактика и лечение кардиоваскулярной патологии и интерстициальных заболеваний легких должны стать интегральным компонентом ведения пациентов с САРЗ и разработки программ скрининга для проведения превентивной терапии.

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.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Автор подтверждает, что получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

Disclosure of interest. The authors declare that he has no competing interests. The author confirms receiving fees for scientific and pedagogical consulting (educational services, scientific articles, expert boards, research participation, etc.).

Список сокращений

АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
 АПК – антиген-презентирующие клетки
 АФС – антифосфолипидный синдром
 ИКТ (immune checkpoints) – иммунные контрольные точки
 ИЛ – интерлейкин
 ИФН – интерферон
 мАТ – моноклональные антитела

НК – нуклеиновые кислоты
 ОР – отношение рисков
 ПК – плазматические клетки
 РА – ревматоидный артрит
 РТМ – ритуксимаб
 САРЗ – системные аутоиммунные ревматические заболевания
 СКВ – системная красная волчанка

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med.* 2019;25(12):1822–32. DOI:10.1038/s41591-019-0675-0
- McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3(8):e297. DOI:10.1371/journal.pmed.0030297
- Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, et al. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(10):585–95. DOI:10.1038/s41584-021-00652-9
- Kerner G, Neehus AL, Philippot Q, et al. Genetic adaptation to pathogens and increased risk of inflammatory disorders in post-Neolithic Europe. *Cell Genom.* 2023;3(2):100248. DOI:10.1016/j.xgen.2022.100248
- Насонов Е.Л. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(4):397–420 [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(4):397–420 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2023-397-420
- Bluestone JA. Mechanisms of tolerance. *Immunol Rev.* 2011;24(1):5–19. DOI:10.1111/j.1600-065X.2011.01019.x
- Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest.* 2015;125(6):2228–33. DOI:10.1172/JCI78088
- Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med.* 2015;278(4):369–95. DOI:10.1111/joim.12395
- Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nat Rev Nephrol.* 2023;1-16. DOI:10.1038/s41581-023-00720-1
- McGonagle D, Aydin SZ, Gül A, et al. 'MHC-I-opathy'-unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(12):731–40. DOI:10.1038/nrrheum.2015.147
- Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Дибров Д.А. Ревматоидный артрит как клинико-иммунологический синдром: фокус на серонегативный субтип заболевания. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(3):276–91 [Nasonov EL, Avdeeva AS, Dibrov DA. Rheumatoid arthritis as a clinical and immunological syndrome: focus on the seronegative subtype of the disease. *Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(3):276–91 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2023-276-291
- Lenti MV, Rossi CM, Melazzini F, et al. Seronegative autoimmune diseases: A challenging diagnosis. *Autoimmun Rev.* 2022;21(9):103143. DOI:10.1016/j.autrev.2022.103143
- Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs. *N Engl J Med.* 2021;385(7):628–39. DOI:10.1056/NEJMra1909094
- van Wesemael TJ, Huizinga TWJ, Toes REM, an der Woude D. From phenotype to pathophysiology – placing rheumatic diseases in an immunological perspective. *Lancet Rheumatol.* 2022. DOI:10.1016/S2665-9913(21)00369-6
- Bieber K, Hundt JE, Yu X, et al. Autoimmune pre-disease. *Autoimmun Rev.* 2023;22(2):103236. DOI:10.1016/j.autrev.2022.103236

16. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):277-94 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: evolution of the disease. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-94 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-277-294
17. Насонов Е.Л., Попкова Т.В., Панафидина Т.А. Проблемы ранней системной красной волчанки в период пандемии COVID-19. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):119-28 [Nasonov EL, Popkova TV, Panafidina TA. Problems of early diagnosis of systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):119-28 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-119-128
18. Rojas M, Ramírez-Santana C, Acosta-Ampudia Y, et al. New insights into the taxonomy of autoimmune diseases based on polyautoimmunity. *J Autoimmun*. 2022;126:102780. DOI:10.1016/j.jaut.2021.102780
19. Miller FW. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: an urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention. *Curr Opin Immunol*. 2023;80:102266. DOI:10.1016/j.coi.2022.102266
20. Conrad N, Misra S, Verbakel JY, et al. Incidence, prevalence, and occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2023;401(10391):1878-90. DOI:10.1016/S0140-6736(23)00457-9
21. David T, Ling SF, Barton A. Genetics of immune-mediated inflammatory diseases. *Clin Exp Immunol*. 2018;193(1):3-12. DOI:10.1111/cei.13101
22. Cutolo M, Straub RH. Sex steroids and autoimmune rheumatic diseases: state of the art. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(11):628-44. DOI:10.1038/s41584-020-0503-4
23. Sundaresan B, Shirafkan F, Ripperger K, Rattay K. The Role of Viral Infections in the Onset of Autoimmune Diseases. *Viruses*. 2023;15(3):782. DOI:10.3390/v15030782
24. Hahn J, Cool NR, Alexander EK, et al. Vitamin d and marine 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ*. 2022;376:e066452/bmj-2021-066452. DOI:10.1136/bmj-2021-066452
25. Shaheen WA, Quraishi MN, Iqbal TH. Gut microbiome and autoimmune disorders. *Clin Exp Immunol*. 2022;209(2):161-74. DOI:10.1093/cei/uxac057
26. Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J Thromb Haemost*. 2021;19(3):607-16. DOI:10.1111/jth.15082
27. Rubin SJS, Bloom MS, Robinson WH. B cell checkpoints in autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(5):303-15. DOI:10.1038/s41584-019-0211-0
28. Jenks SA, Cashman KS, Woodruff MC, et al. Extrafollicular responses in humans and SLE. *Immunol Rev*. 2019;288(1):136-48. DOI:10.1111/imr.12741
29. Насонов Е.Л., Попкова Т.В., Лила А.М. Белimumаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):367-83 [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):367-83 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-367-383
30. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):626-35. DOI:10.1016/j.jaci.2014.11.001
31. Воробьева Н.В., Черняк Б.В. NETosis: молекулярные механизмы, роль в физиологии и патологии. *Биохимия*. 2020;85:1383-97 [Vorobyeva NV, Chernyak BV. NETosis: molecular mechanisms, role in physiology and pathology. *Biochemistry*. 2020;85:1383-97 (in Russian)]. DOI:10.31857/S0320972520100061
32. Wigerblad G, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps in systemic autoimmune and autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(5):274-88. DOI:10.1038/s41577-022-00787-0
33. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452-61 [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: new evidence. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-61 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2019-452-461
34. Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Попкова Т.В. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):537-46 [Nasonov EL, Avdeeva AS, Popkova TV. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: Prospects for the use of anifrolumab (monoclonal antibodies to type I interferon receptor). *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):537-46 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-537-546
35. Suurmond J, Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: specificity and pathogenicity. *J Clin Invest*. 2015;125(6):2194-202. DOI:10.1172/JCI78084
36. Burbelo PD, Iadarola MJ, Keller JM, Warner BM. Autoantibodies Targeting Intracellular and Extracellular Proteins in Autoimmunity. *Front Immunol*. 2021;12:548469. DOI:10.3389/fimmu.2021.548469
37. Sokolova MV, Schett G, Steffen U. Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis: Historical Background and Novel Findings. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;63(2):138-51. DOI:10.1007/s12016-021-08890-1
38. Moritz CP, Paul S, Stoevesandt O, et al. Autoantigenomics: Holistic characterization of autoantigen repertoires for a better understanding of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2020;19(2):102450. DOI:10.1016/j.autrev.2019.102450
39. Гордеев А.В., Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):362-5 [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):362-5 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2014-362-365
40. Roy P, Orecchioni M, Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(4):251-65. DOI:10.1038/s41577-021-00584-1
41. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):123-32 [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Rheumatologist's thoughts. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123-32 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-123-132
42. Knight JS, Caricchio R, Casanova JL, et al. The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *J Clin Invest*. 2021;131(24):e154886. DOI:10.1172/JCI154886
43. Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Решетняк Т.М., и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):353-67 [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: at the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):353-67 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2020-353-367
44. Nasonov EL, Samsonov MY, Lila AM. Coronavirus Infection 2019 (COVID-19) and Autoimmunity. *Her Russ Acad Sci*. 2022;92(4):398-403. DOI:10.1134/S1019331622040062
45. Chang R, Yen-Ting Chen T, Wang SI, et al. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *EclinicalMedicine*. 2023;56:101783. DOI:10.1016/j.eclinm.2022.101783
46. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):175-87. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211555
47. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409-19 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: new strategy, new targets. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-19 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-409-419
48. Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Ананьева Л.П., и др. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*.

- 2019;57:1-40 [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, et al. Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57:1-40 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2019-3-40
49. Orvain C, Boulch M, Bouso P, et al. Is there a place for chimeric antigen receptor-T cells in the treatment of chronic autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(11):1954-65. DOI:10.1002/art.41812
50. Насонов Е.Л., Ли́ла А.М. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8-16 [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: New opportunities and prospects. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2019-8-16
51. Насонов Е.Л. Абатацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(5):522-41 [Nasonov EL. Abatacept for rheumatoid arthritis: a novel formulation, new mechanisms, new possibilities. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):522-41 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2015-522-541
52. Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Алекберова З.С. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):4-14 [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Alekberova ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: the relationship of thrombosis and autoimmunity. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(5):4-14 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.05.000697
53. Насонов Е.Л., Ли́ла А.М., Галушко Е.А., Амيرджанова В.Н. Стратегия развития ревматологии: от научных достижений к практическому здравоохранению. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):339-43 [Nasonov EL, Lila AM, Galushko EA, Amirdzhanova VN. Strategy for development of rheumatology: from scientific achievements to practical healthcare. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):339-43 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-339-343
54. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. *Вестник РАМН*. 2015;70(2):169-82 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune Rheumatic Diseases – Problems of Immunopathology and Personalized Treatment. *Vestnik RAMN*. 2015;70(2):169-82 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn.v70i2.1310
55. Laigle L, Chadli L, Moingeon P. Biomarker-driven development of new therapies for autoimmune diseases: current status and future promises. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(3):305-14. DOI:10.1080/1744666X.2023.2172404
56. Felten R, Mertz P, Sebbag E, et al. Novel therapeutic strategies for autoimmune and inflammatory rheumatic diseases. *Drug Discov Today*. 2023;28(7):103612. DOI:10.1016/j.drudis.2023.1

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.09.2023



OMNIDOCOR.RU

Воспалительные заболевания кишечника: трансформация представлений

И.В. Маев^{✉1}, И.Г. Бакулин², М.И. Скалинская², Е.В. Сказываева²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Глобальное бремя воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) значительно и продолжает расти в связи повышением распространенности язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК), с увеличением затрат на диагностику и лечение, а также из-за высокого уровня инвалидизации, что обуславливает поиск факторов риска и предикторов агрессивного течения, развития внекишечных проявлений (ВКП). По последним данным, распространенность ЯК в России составляет 16,6 на 100 тыс. населения, ежегодный регистрируемый прирост – 11,3%, распространенность БК – 5,6 на 100 тыс. населения, а прирост – 13,7%. В российской популяции пациентов с ВЗК средний возраст дебюта заболевания составляет 35,3 года для ЯК и 31,2 года – для БК. При этом у 89,3% пациентов с ЯК для верификации диагноза потребовался период не менее 2 лет, а при БК в течение 2 лет от момента начала клинических симптомов диагноз установлен только у 72,6% пациентов. Одна из доминирующих характеристик ВЗК – их мультисистемность, что приводит к развитию ВКП, которые могут отмечаться у 50–60% больных, причем до 25% пациентов с ВЗК имеют несколько ВКП, и наиболее частыми вариантами являются поражения суставов. Большая частота ВКП отмечается при БК (до 45% пациентов), у пациентов женского пола, курильщиков и при большей продолжительности заболевания. Для прогноза клинической ремиссии имеют значение уровень фекального кальпротектина и С-реактивного белка, потребность в глюкокортикостероидах, для прогноза эндоскопической ремиссии – уровень фекального кальпротектина, а для прогноза гистологической ремиссии имеет значение эндоскопический индекс Шредера ≤ 1 баллу. Абсолютный риск развития колоректального рака при ВЗК остается относительно низким, составляя от 1,1 до 5,4% через 20 лет заболевания. Основными факторами риска при ВЗК считаются тотальное поражение кишки, высокая активность воспаления, стриктурирующий фенотип БК и наличие первичного склерозирующего холангита.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, эпидемиология, осложнения, факторы риска, внекишечные проявления, прогноз

Для цитирования: Маев И.В., Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. Воспалительные заболевания кишечника: трансформация представлений. Терапевтический архив. 2023;95(12):1064–1074. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202507

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Inflammatory bowel diseases: Transformation of representations. A review

Igor V. Maev^{✉1}, Igor G. Bakulin², Maria I. Skalinskaya², Ekaterina V. Skazyvaeva²

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

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The global burden of inflammatory bowel disease (IBD) is currently significant and continues to grow due to the increasing prevalence of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), the increasing costs of diagnosis and treatment, and the high level of disability in patients with this disease. Categories, which leads to the search for risk factors and predictors of aggressive course and extraintestinal manifestations. According to the latest data, the prevalence of UC in Russia is 16.6 per 100 000 population, the annual registered increase is 11.3%; the prevalence of CD is 5.6 per 100 000 population, and the increase is 13.7%. In the Russian population of patients with IBD, the average age of disease onset is 35.3 years for UC and 31.2 years for CD. Moreover, in 89.3% of patients with UC, it took at least 2 years to verify the diagnosis, and in CD, within 2 years from the onset of clinical symptoms, the diagnosis was established in only 72.6% of patients. One of the dominant characteristics of IBD is its multisystem nature, which leads to the development of extraintestinal manifestations (ECM), which can be observed in 50–60% of patients, while up to 25% of patients with IBD have several EMC and the most common variants are joint lesions. A higher frequency of extraintestinal manifestations is observed in CD (up to 45% of patients), in female patients, in smokers and with a longer duration of the disease. To predict clinical remission, the level of fecal calprotectin and CRP, the need for glucocorticosteroids are important, to predict endoscopic remission – the level of fecal calprotectin, and to predict histological remission, an endoscopic Schroeder index value of ≤ 1 is important. The absolute risk of developing colorectal cancer in IBD remains relatively low, ranging from 1.1 to 5.4% after 20 years of disease. The main risk factors for IBD are total intestinal damage, high inflammatory activity, the stricturing phenotype of CD and the presence of primary sclerosing cholangitis.

Keywords: inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, epidemiology, complications, risk factors, extraintestinal manifestations, prognosis

For citation: Maev IV, Bakulin IG, Skalinskaya MI, Skazyvaeva EV. Inflammatory bowel diseases: Transformation of representations. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(12):1064–1074. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202507

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: igormaev@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6114-564X

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

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

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

Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника

Глобальное бремя воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) в настоящее время является значительным и продолжает расти, это мнение как российских, так и зарубежных экспертов. Указывается, что распространенность и язвенного колита (ЯК), и болезни Крона (БК) значительно увеличилась [1]. Так, в 2020 г. опубликованы результаты мультицентрового метаанализа данных 195 стран (1990–2017 гг.), свидетельствующие об увеличении числа больных с ВЗК с 79,5 до 84,3 на 100 тыс. населения [2], с одной стороны. С другой стороны, с учетом увеличения средней продолжительности жизни и старения населения в целом распространенность ВЗК будет продолжать увеличиваться из-за хронического течения заболевания [3].

Вопросы эпидемиологии продолжают активно изучаться. Так, Т. Hammer и соавт. (2020 г.) по результатам эпидемиологического исследования пришли к выводу о том, что в настоящий момент в мире примерно 3,9 млн женщин и почти 3,0 млн мужчин страдают ВЗК [4]. При этом в Европе распространенность БК варьирует от 1,5 до 213 случаев на 100 тыс. населения, а распространенность ЯК – от 2,4 до 294 на 100 тыс. человек. В целом приблизительно у 0,3% населения Европы диагностировано ВЗК, что соответствует общему количеству 2,5–3 млн человек [5]. В Северной Америке распространенность ВЗК достигла 0,5% населения, и по прогнозам к 2030 г. она составит примерно 4 млн человек [6]. По данным канадских исследователей, распространенность ВЗК составила 725 на 100 тыс. населения в 2018 г., а к 2030 г. эта цифра, по их оценкам, вырастет уже до 981 на 100 тыс. человек [6].

Заболеваемость ВЗК значительно варьирует и динамически колеблется как внутри географических регионов, так и между ними. Самая высокая заболеваемость ВЗК обнаружена в Новой Шотландии и Восточной Канаде, но годовой уровень заболеваемости как БК, так и ЯК снизился значительно – с 27,4 до 17,7 и с 21,4 до 16,7 на 100 тыс. человеко-лет в период с 1996 по 2009 г. соответственно [7].

В Дании заболеваемость БК выросла с 5,2 до 9,1 на 100 тыс. населения, а частота ЯК увеличилась с 10,7 до 18,6 на 100 тыс. человек с 1980 по 2013 г. Аналогично, во Франции заболеваемость БК и ЯК увеличилась с 4,2 и 1,6 на 100 тыс. до 9,5 и 4,1 на 100 тыс. населения с 1988–1990 по 2009–2011 гг. соответственно. В Голландии уровень заболеваемости БК и ЯК увеличился с 5,9 и 11,7 на 100 тыс. населения в 1991 г. до 17,5 и 21,5 в 2010 г., т.е. возрос на 5,97 и 3,79% соответственно [5, 8].

В Азии распространенность ВЗК несколько ниже, чем на Западе, но активно растет. Так, в период с 2001 по 2015 г. распространенность БК и ЯК на Тайване увеличилась с 0,6 и 2,1 до 3,9 и 12,8 на 100 тыс. человек соответственно [4]. В 2014 г. в Гонконге сообщалось о распространенности ЯК и БК на уровне 24,5 и 18,6 на 100 тыс. населения [4]. Исследования, проведенные в Южной Корее, показали аналогичную тенденцию к увеличению распространенности ЯК, которая выросла с 7,6 на 100 тыс. населения в 1997 г.

до 30,9 – в 2005 г. [4, 10]. В обзорном исследовании, проведенном в Японии, обнаружены гораздо более высокие показатели распространенности ЯК и БК на 100 тыс. человек составили 172,9 и 55,6 соответственно, и это практически в 10 раз больше, чем в предыдущем исследовании, проведенном 25 лет назад [4, 9].

В отличие от западных стран в Азии 20 лет назад ВЗК считались редкими заболеваниями. Однако в Корее заболеваемость БК в период с 1986 по 2005 г. увеличилась с 0 до 1,68 на 100 тыс. населения; в то же время зафиксировано увеличение распространенности ЯК с 0,22 до 3,62 на 100 тыс. населения [10]. Подобные тенденции наблюдались и в других регионах Азии. На юге Китая уровень заболеваемости ВЗК утроился: с 1,0 до 3,1 на 100 тыс. человек с 1993 по 2013 г., а прирост уровня заболеваемости ВЗК в Тайване составил 4% для БК и 4,8% для ЯК в период 1998–2008 гг. [11]. Сегодня самая высокая заболеваемость ВЗК в Азиатско-Тихоокеанском регионе зарегистрирована в Индии – 9,31 на 100 тыс. человеко-лет [12].

Данные по Российской Федерации о распространенности и заболеваемости ВЗК по-прежнему ограничены и представлены частичными данными из региональных регистров, которые в значительной степени отличаются друг от друга [1, 13]. По опубликованным сведениям можно судить о том, что заболеваемость ВЗК в Московской области составляет 5,1 на 100 тыс. населения, а распространенность – 60,7 на 100 тыс. человек [1, 14]. В Иркутске распространенность ВЗК равна 74,9 на 100 тыс. населения, а в Республике Татарстан – 40 на 100 тыс. человек [15].

Ориентировочно распространенность ЯК в России составляет 16,6 на 100 тыс. населения, ежегодный регистрируемый прирост – 11,3%; распространенность БК составляет 5,6 на 100 тыс. населения, а ежегодный прирост заболевших – 13,7% [1, 14]. Продолжается организация и проведение всероссийских исследований и проектов национального регистра пациентов с ВЗК, поскольку в таких реализованных проектах, как ESCApe, ESCApe-2, INTENT, не получено данных от всех регионов страны [1, 14].

Современные авторы все чаще используют по отношению к ВЗК эпидемиологическую стадийную классификацию, отражающую концепцию эпидемиологического перехода А. Омрана (1971 г.): появление, ускорение заболеваемости и усугубление распространенности. Возникновение ВЗК представлено спорадическими сообщениями о случаях заболевания [16]. Ускорение заболеваемости ВЗК выражается в неуклонном росте данного показателя в течение нескольких десятилетий при достаточно низкой распространенности [17]. Этап усугубления распространенности отражает устойчивый рост численности населения, живущего с ВЗК, несмотря на стабилизацию или даже снижение заболеваемости [6].

Во многом переход от одного эволюционного этапа ВЗК к другому является результатом воздействия факторов окружающей среды, урбанизации населения, достижений в науке и здравоохранении, в том числе способствующих росту продолжительности жизни населения планеты.

Информация об авторах / Information about the authors

Скалинская Мария Игоревна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-0769-8176

Сказываева Екатерина Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-8563-6870

Maria I. Skalinskaya. ORCID: 0000-0003-0769-8176

Ekaterina V. Skazyvaeva. ORCID: 0000-0002-8563-6870

Факторы риска развития ВЗК

Современные гипотезы предполагают значительный вклад в ускорение роста заболеваемости ВЗК факторов окружающей среды, поскольку генетические факторы риска неизменны на протяжении десятков лет [18]. Ранее продемонстрировано то, что употребление безалкогольных напитков увеличивало риск ЯК [2, 19]. Напротив, высокий уровень витамина D, физическая активность связаны с низким риском развития БК, с одной стороны. С другой стороны, высокий уровень фолиевой кислоты, грудное вскармливание и инфекция *Helicobacter pylori*, по данным литературы, в целом снижают риск возникновения и ВЗК, и ЯК, и БК [2, 19]. Механизмы установленных как негативных, так и протективных ассоциаций факторов внешней среды до сих пор не определены [19].

Влияние курения, как одного из наиболее известных экологических факторов риска, на развитие ВЗК широко изучалось на западных популяциях, где обнаружены ассоциации с вероятностью и негативным прогнозом БК, но не ЯК. Эффект курения у пациентов с БК не воспроизведен в популяциях за пределами Запада, вероятно, указывая на зависимость влияния фактора риска от этнической принадлежности и генетических факторов [19, 20].

Авторы многих эпидемиологических исследований делают акцент на том, что возникновение ВЗК в индустриальных регионах совпадает с вестернизацией пищевых привычек, потенциально меняющих микробиотический состав желудочно-кишечного тракта, что является вмешательством в иммунное равновесие [23]. Для «западной» диеты характерно преобладание насыщенных жиров, животного белка, рафинированного сахара, пищевых добавок в сочетании с низким потреблением фруктов и овощей, клетчатки и сырых продуктов [23]. G. Cui (2018 г.) в результате метаанализа данных более 1700 исследований пришел к выводу о том, что «западные» диетические привычки увеличивают риск ВЗК и в Китае [22], в то время как использование для питья водопроводной воды, потребление чая и кофе защищает от ЯК [21, 22].

За последние годы накопились данные о том, что физическая активность выполняет протективную роль в отношении развития БК как в странах Европы, так и Азии [19, 24]. Авторы китайского систематического обзора сообщают о том, что можно вести речь о снижении риска возникновения не только БК, но и ЯК у физически активных людей [22].

Грудное вскармливание как в европейской, так и в азиатской популяции выявило дозозависимый защитный эффект против возникновения БК и ЯК [24], с наиболее благоприятным эффектом при его продолжительности не менее 12 мес [21].

Одним из дискуссионных факторов, влияющих на развитие ВЗК, является использование антибиотиков в детстве, что связывают с повышенным риском БК у детей [25, 26]. Тем не менее Азиатско-Тихоокеанское эпидемиологическое исследование ВЗК (ACCESS) обнаружило протективный эффект применения антибиотиков в возрасте до 15 лет на развитие как БК, так и ЯК [21].

Возрастные пики заболеваемости и сроки верификации диагноза при ВЗК

ВЗК являются преимущественно заболеваниями молодых, и примерно у 25% пациентов симптомы появляются в возрасте до 20 лет, но дебют заболевания может возникнуть в любом возрасте. Пик заболеваемости ВЗК детского возраста приходится на подростковый период, но приблизительно у 20% детей ВЗК проявляются в возрасте до 10 лет, а у 5% – в возрасте до 5 лет [27]. Результаты европейских и азиатских

исследований свидетельствуют о том, что как при БК, так и при ЯК пик заболеваемости приходится на возрастную интервал от 20 до 30 лет; при этом часть авторов указывают на второй пик при ЯК в возрасте 60–79 лет [5].

В российской популяции пациентов с ВЗК, по опубликованным данным, средний возраст дебюта заболевания составляет 35,3 года для ЯК и 31,2 года – для БК. Детальный анализ показал, что средние сроки от начала симптомов до установления диагноза составляют 2,9 года (34,8 мес) при БК и 1,1 года (13,2 мес) – при ЯК [1, 33].

По данным Северо-Западного регистра пациентов с ВЗК, у 89,3% пациентов с ЯК период для установления диагноза при наличии симптомов занял 2 года и менее. Однако у 6,2% больных эти сроки составили от 3 до 5 лет, у 3,2% – 6–10 лет, у 1,3% – более 10 лет. При БК у 72,6% пациентов диагноз установлен в течение 2 лет от начала проявления клинических симптомов, у 14,3% – через 2–3 года, у 16,7% – через 3–5 лет, у 16,4% – через 6–10 лет, у 6,7% на это потребовалось 10 лет [34, 35].

Обращает на себя внимание то, что у пациентов с БК только в 36,9% случаев диагноз устанавливался в течение 1-го года (для сравнения: у пациентов с ЯК – в 72% случаев в 1-й год), что отчасти может быть связано с поздней обращаемостью, в том числе и в специализированные центры [35].

Как обновилась представления о клинической картине при ВЗК

Согласно Российским клиническим рекомендациям к классическим симптомам ЯК относятся следующие синдромы: кишечный, эндотоксемии, метаболических расстройств и внекишечные проявления (ВКП) [37]. К кишечным проявлениям ЯК относят диарею с кровью, тенезмы, а также запоры при проктитах. Нередко среднетяжелая и тяжелая атаки сопровождаются лихорадкой, проявлениями общей интоксикации с возможным снижением веса, развитием отеков вследствие гипопроteinемии и других симптомов при развитии электролитных нарушений и дефицита витаминов [37]. ВКП представляют собой большой спектр поражений – как связанных, так и не связанных с активностью заболеваемости ЯК, а также обусловленных длительным системным воспалением [37].

Ранее пациентоориентированными исходами при ЯК считались купирование ректального кровотечения и нормализация частоты стула. В настоящее время авторы обращают внимание на персонализацию представлений пациента о критериях положительной динамики [40]. Большинство экспертов указывают, что купирование ректального кровотечения и диареи при ЯК значительно снижает риски колэктомии (КЭ) и долгосрочных осложнений оперативного вмешательства, поскольку эти симптомы коррелируют с эндоскопической активностью [39].

У части больных, даже при достижении клинической ремиссии, сохраняются нарушения стула и болевой абдоминальный синдром. K. Fairbrass и соавт. указывают, что при наличии клинической ремиссии примерно у 32,5% пациентов встречаются СРК-подобные симптомы [42]. В свою очередь, при достижении эндоскопической и гистологической ремиссий также можно ожидать проявлений СРК-подобных симптомов – в 23,5 и 25,8% случаев соответственно [42], что требует персонализированного подхода к пациентам данной категории.

Частота госпитализаций и смертность при ВЗК

Частота госпитализаций при ВЗК варьирует в зависимости от эпидемиологической стадии каждого регио-

на. Страны, находящиеся в эпидемиологической стадии усугубляющейся распространенности заболевания, демонстрируют достаточно стабильные показатели [43, 44]. Напротив, отмечается быстрый темп роста уровня госпитализаций в странах, находящихся на стадии ускорения заболеваемости [16, 45]. Примечательно, что 1-й год после установления диагноза ВЗК связан с самым высоким риском госпитализации по поводу данного заболевания [46].

По отдельным данным, приблизительно 25% пациентов с ЯК нуждаются в экстренной или неотложной помощи в течение всего срока заболевания. За 5-летний срок наблюдения в исследовании Eri-IBD отмечено, что 6% больным с ЯК выполнена КЭ, а частота госпитализаций составила 23% [1, 36, 38].

Последние десятилетия продемонстрировали снижение смертности при ВЗК. Так, в начале XX в. смертность при ЯК достигала 75% в 1-й год от начала заболевания со снижением до 17–20% к 3-му году и свыше длительности болезни пациента [47, 48]. Применение глюкокортикостероидов (ГКС) и внедрение в клиническую практику терапии с применением таргетных иммуносупрессоров и генно-инженерных биологических препаратов в целом привело к снижению потребности в стационарном лечении и хирургическом вмешательстве у пациентов с ВЗК [46, 49]. Однако необходимость в оперативном лечении пациентов с ВЗК по-прежнему остается на высоком уровне, нередко подчеркивая недостаточную эффективность медикаментозного лечения в случае осложненных форм, включая молниеносный колит, перфорацию, стриктуры, кровотечение, развитие дисплазии или злокачественных новообразований и других осложнений [48].

Внекишечные проявления

Одной из доминирующих характеристик ВЗК является их мультисистемность, т.е. вовлечение в иммуновоспалительный процесс не только кишечника, но часто и органов, не относящихся к пищеварительной системе.

Публикации ряда авторов и данные Северо-Западного регистра пациентов с ВЗК свидетельствуют о том, что ВКП могут отмечаться у 50–60% больных [50, 51]. Большая частота ВКП отмечается при БК [52, 53], у пациентов женского пола [54, 55], курильщиков [60] и при большей продолжительности заболевания [60]. По данным исследователей группы SIBDCS, у 26% пациентов ВКП будут проявлять себя до диагностирования ВЗК (среднее время – 5 мес до постановки диагноза ВЗК), и в 74% случаев первые симптомы проявятся после верификации ВЗК (медиана 92 мес) [56].

Суставные проявления. Вовлечение суставов при ВЗК является наиболее частым ВКП с распространенностью 6–46%. В процесс могут вовлекаться как осевые, так и периферические суставы. Среди аксиальных воспалительных артропатий принято различать анкилозирующий спондилит, характеризующийся воспалительной болью в спине и, при проведении магнитно-резонансной томографии, наличием признаков сакроилеита/спондилита (частота выявления при ВЗК составляет 1–12%), и изолированный сакроилеит (частота выявления при ВЗК – 16–46%) [57, 60].

В настоящее время нет никаких доказательств ассоциации применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и обострения ЯК, но потенциально существует взаимосвязь с обострением при БК [60]. Тем не менее решение о применении НПВП принимается в каждом отдельном случае, а препаратами предпочтения являются селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 [60].

Кожные проявления. По литературным данным, приблизительно 20% пациентов с ВЗК когда-либо указывают на появление «кожных» симптомов. Наиболее частый из

них – это узловая эритема с частотой выявления 1–15% при ВЗК, несколько чаще – при БК [55]. Распространенность узловой эритемы колеблется от 5 до 15% при БК и от 2 до 10% при ЯК [58]. В исследовании S. Vavricka и соавт. наличие узловой эритемы не было ассоциировано с активностью течения БК, она выявлялась у 6,8% пациентов в ремиссии и практически в 3 раза реже (2,4%) – у пациентов в обострении; в свою очередь, при ЯК поражения кожи диагностировались в 2,5 раза чаще у пациентов с активным воспалительным процессом (4,7%) [58]. Гангренозная пиодермия возникает реже, частота при ВЗК достигает 0,8–5,0% случаев; при ЯК встречается чаще (0,9–8%) по сравнению с БК (0,7–3,5%).

Гнойный гидраденит имеет распространенность до 23% у пациентов с ВЗК (0,4–15,0% при БК и 0,1–6,1% – при ЯК) по сравнению с 0,1–4,0% в общей популяции [59, 60]. Примечательно, что у пациентов с гнойным гидраденитом и БК чаще выявлялось распространенное поражение – илеоколит (отношение шансов – ОШ 8,3, 95% доверительный интервал – ДИ 2,9–23,8; $p < 0,01$) и перианальное поражение (ОШ 2,9, 95% ДИ 1,19–6,8; $p < 0,01$) [60].

Псориаз также рассматривается как заболевание, ассоциированное с ВЗК, и встречается у 2,7–8,3% пациентов с ВЗК с более высокой распространенностью при БК (2,8–3,3%), чем при ЯК (2,1–2,9%). Из различных форм псориаза наиболее распространенным при ВЗК подтипом является вульгарный псориаз или хронический бляшечный псориаз [60]. У пациентов с ВЗК важной формой псориаза является парадоксальный псориаз, который может быть вызван лечением анти-ФНО агентами [60].

Среди лекарственно-индуцированных состояний, связанных с вовлечением кожного покрова, следует отметить повышенную восприимчивость к кожным инфекциям при терапии тиопуринами (включая хроническую инфекцию вирусными бородавками, связанными с вирусами папилломы человека, и рецидивирующим вирусом простого герпеса). Прием тиопуринов повышает риски возникновения меланомы и немеланомного рака кожи (НМРК) [60]. Терапия сульфасалазином может быть связана с тяжелыми кожными реакциями, включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, а также DRESS-синдром (реакция лекарственной гиперчувствительности). Кожные реакции на метотрексат включают алопецию и образование язв в полости рта [60].

Редкими ВЗК-ассоциированными кожными проявлениями являются синдром Свита, метастатическая БК, орофациальный гранулематоз с хейлитом Мишера, эритема Гаммела и буллезный эпидермолиз. Большинство из них связаны с активностью воспалительного процесса в кишке (за исключением «метастатической» БК) [60].

Вовлечение слизистой ротовой полости. Согласно недавнему систематическому обзору уровень распространенности проявлений в полости рта колеблется от 0,7 до 37,0% среди взрослого населения с ВЗК [61, 62]. Чаще ротовая полость вовлекается в процесс у пациентов с БК – у 10% больных, при ЯК – у 4%.

Афтозный стоматит является наиболее частым реактивным ВКП при ВЗК в ротовой полости и встречается у 20% взрослых и 47% детей [61]. Другие проявления в ротовой полости включают пародонтит, вегетативный пиостоматит, образование камней на слизистой оболочке и орофациальный гранулематоз (синдром Мелькерсона–Розенталя/гранулематозный хейлит Мишера) [60, 61, 63].

Офтальмологические проявления. Орган зрения находится на 3-м месте после суставов и кожи по предраспо-

ложенности к аутоиммунному воспалению в сочетании с ВЗК. По мировым литературным данным, до 7% пациентов с ВЗК когда-либо имели поражение глаз, самыми частыми из них были эписклериты, склериты и передние увеиты [60]. Намного реже отмечаются васкулит сетчатки, папиллит, инфильтраты роговицы, миозиты и поражение зрительного нерва [60].

Проявления со стороны ЦНС. Есть предположения о том, что некоторые заболевания центральной нервной системы (ЦНС) могут быть ассоциированы с ВЗК, поскольку распространенность их выше у пациентов с ВЗК, чем в общей популяции [60, 64]. Речь идет о тромбозах венозного синуса, инсультах и демиелинизирующих заболеваниях ЦНС [60].

Распространенность неврологических проявлений или осложнений ВЗК неоднородна и колеблется в пределах 0,2–36,0% [60]. Есть данные об ассоциации ВЗК с другими иммуноопосредованными заболеваниями, например рассеянным склерозом [64]. Описана также возможная связь ВЗК с эпилепсией [60, 65].

Головные боли, периферические полиневропатии в 2–5 раз чаще встречаются при ВЗК по сравнению с общей популяцией, что может быть связано как с основным заболеванием, так и побочными эффектами лекарств [60, 66]. Хорошо известна связь между периферической нейропатией и метронидазолом [67], связь между демиелинизацией ЦНС и применением анти-ФНО- α -препаратов [68], использование которых не рекомендовано при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС или подозрении на них [60].

Кроме того, необходимо проводить дифференциальную диагностику в случаях периферической нейропатии при ВЗК с проявлениями дефицитов витаминов или минералов (В₁₂, В₉, D и E, тиамин и никотинамид, медь), возникших в силу имеющегося нарушения всасывания в вовлеченной в воспалительный процесс тонкой кишке.

ВЗК и заболевания печени. А. Beheshti Maal и соавт. (2023 г.) в систематическом обзоре с метаанализом данных более чем 1,7 млн пациентов указывают, что у 3,5% пациентов с ВЗК могут наблюдаться печеночные проявления различного характера [69].

Гепатобилиарные проявления могут опережать диагностику ВЗК либо развиваться позднее, могут быть бессимптомными либо появляться в сочетании с неспецифическими симптомами, такими как усталость, тошнота и анорексия. К этой группе ВКП относят первичный склерозирующий холангит (ПСХ), аутоиммунный гепатит (АИГ), IgG4-ассоциированный холангит, гранулематозный гепатит и др.

У пациентов с ВЗК риск развития иммунозависимых заболеваний печени, включая ПСХ и АИГ, составляет 5%, причем заболеваемость выше у детей [60, 70].

По литературным данным, ПСХ является классическим ВКП, ассоциированным с ВЗК, но не связанным с активностью воспалительного процесса в кишке. Среди пациентов с ВЗК ПСХ обнаруживается у 2–8% пациентов с ЯК и у 1–3% пациентов с БК. С другой стороны, у 60–80% пациентов с ПСХ отмечается ассоциация ПСХ с ВЗК, причем чаще с ЯК – более чем в 75–80% случаев, оставшиеся 20–25% приходятся на долю БК или неклассифицируемого колита (примерно 5%) [71].

Анализ данных 45 698 пациентов с ВЗК показал, что распространенность АИГ в данной когорте 0,51%. АИГ является редким ВКП при ВЗК; однако у некоторых пациентов АИГ может встречаться одновременно с ПСХ.

Группа испанских исследователей Н. Rocha и соавт. (2021 г.) опубликовали данные динамического исследова-

ния 54 пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени и ВЗК, большинство из которых – пациенты с ЯК и ПСХ (64,5%). Ретроспективный анализ, проведенный исследователями, продемонстрировал ассоциацию предшествующего диагноза АИГ и дебюта ВЗК *de novo* после трансплантации печени у этих больных (ОШ 7,1, 95% ДИ 1,2–42,4; $p=0,012$) [72]. В литературе есть сведения о более частом синдроме перекреста АИГ и ПСХ у пациентов с ВЗК, который чаще наблюдается у пациентов с ЯК, чем у пациентов с БК [60].

Распространенность ПСХ среди пациентов с ВЗК, по данным метаанализа А. Beheshti Maal (2023 г.), составила 1,67%. Эти результаты сопоставимы с исследованием В. Barberio и соавт. (2021 г.), в котором сообщается о распространенности ПСХ – 2,16% из 776 700 пациентов [69, 73].

По результатам последних исследований, распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с ВЗК составляет от 21 до 32% [69]. Так, в очень крупном метаанализе М. Zamaní и соавт. (2022 г.) с включением данных 14 947 пациентов из 18 разных стран значение распространенности НАЖБП при ВЗК составило 30,7% [74].

Бронхопульмональные ВКП. Поражение бронхов и легких при ВЗК является редким осложнением, при котором может поражаться любой сегмент дыхательной системы. К бронхопульмональным проявлениям относятся заболевания дыхательных путей, интерстициальное поражение и гранулематоз легких, имитирующий саркоидоз. Интерстициальные заболевания в основном ассоциированы с ЯК, а гранулематоз – с БК [75]. Бронхопульмональные ВКП могут развиваться даже после КЭ, выполненной в связи с осложнениями ЯК. По данным ряда исследований, функциональные легочные тесты при ВЗК часто бывают бессимптомно изменены, и латентно протекающие интерстициальные заболевания легких могут встречаться у 20–55% пациентов с ВЗК [76].

В отдельную группу легочных поражений относят лекарственно-индуцированные поражения после терапии препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) и иммуносупрессорами, которые могут протекать как интерстициальное или гранулематозное поражение [76]. Для верификации осложнений используются диагностические критерии: анамнез приема лекарственного препарата; изменения в легких, появившиеся после терапии; исключение других причин; улучшение после отмены препарата; возвращение симптомов после возобновления терапии [76].

Сосудистые поражения при ВЗК. У пациентов с ВЗК имеется повышенный риск венозных тромбозов, особенно глубоких вен нижних конечностей, внутренних органов и легочной артерии [60]. В патогенез тромбоемболий вносят вклад эндотелиальная дисфункция, активация тромбоцитов и нарушение процессов фибринолиза. Общий риск венозных эмболий при ВЗК повышен в 3 раза по сравнению с общей популяцией. Его увеличивают прием некоторых препаратов, например блокаторов JAK-киназ, активное воспаление в кишке и госпитализации по поводу обострения ВЗК [60].

Тромбоз воротной вены как ВКП при ВЗК возникает очень редко, но может иметь жизнеугрожающие последствия. Пациенты с ВЗК имеют повышенные риски развития данного состояния. Так, по исследованиям клиники Мейо, порталный или мезентериальный тромбоз встречался у 1,3% пациентов с ВЗК и имел 50% летальность [60].

В патогенезе участвует ряд факторов: воспаление, длительная иммобилизация, протяженность поражения кишки, объем хирургического вмешательства, установка центральных катетеров, прием ГКС и курение [60, 77]. Более того, у

пациентов с ВЗК изначально имеются нарушения в коагуляционной системе: увеличенное количество тромбоцитов; повышенный уровень факторов V, VIII и фибриногена; сниженный уровень антитромбина III. Препаратом выбора для терапии является низкомолекулярный гепарин [76, 77].

По современным представлениям, ВКП считаются результатом антиген-специфического иммунного ответа кишечника на клетки вне кишки либо независимого воспалительного события, которое инициируется в результате наличия генетических факторов риска и/или факторов риска окружающей среды. Особый вклад в патогенез многих ВКП при ВЗК вносит нарушение микробиома кишки при повышенной эпителиальной проницаемости.

Целостность кишечного барьера (КБ) имеет важное значение для лимитирования контакта патогенных антигенов с иммунными клетками собственной соединительнотканной пластинки слизистой оболочки, а эпителиальные клетки кишки способны к эндочитозу бактерий, могут изолировать и нейтрализовать токсины и обнаруживать патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, секретировать факторы, способствующие восстановлению эпителия. Регулируемый КБ необходим также для контролируемого транспорта антигена к резидентным иммунным клеткам в ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани, тем самым поддерживая обучение иммунной системы [78]. Нарушение КБ приводит к хроническому воспалению кишки и чрезмерной стимуляции иммунной системы слизистой оболочки [78].

Современные научные обзоры об эпителиальной проницаемости при ВЗК фокусируются на изменениях функции плотных контактов, однако КБ может быть нарушен на любом уровне гистона, а тесные взаимодействия элементов КБ приводят к формированию замкнутой цепи, взаимно потенцируя и усугубляя увеличение проницаемости. Количество, структура и состав плотных контактов при повреждении или воспалении модулируются, неизбежно влияя на микробиом и каскад иммунных реакций в подслизистом слое [79].

Изменение представлений о ВЗК при появлении методов прогнозирования

Для прогнозирования достижения клинической ремиссии, по данным литературы, имеют значение уровень фекального кальпротектина и С-реактивного белка, потребность в ГКС [80]. Предиктором ремиссии является значение фекального кальпротектина менее 75 мкг/г [80], в то время как рост С-реактивного белка и потребность в ГКС являлись неблагоприятными факторами [79, 80].

В стратегии STRIDE претерпела изменения интерпретация эндоскопической ремиссии, т.е. таковая стала рассматриваться как отсутствие каких-либо признаков воспаления (индекс Шкалы Мейо=0, а не 1, как ранее) [80]. «Ужесточение» критериев эндоскопического заживления связано с результатами исследований, свидетельствующими о значимо более частых обострениях ЯК при сохранении даже минимальных эндоскопических изменений (36,6% против 9,4%; $p<0,001$ и 19,3% против 41%; $p=0,022$) [80, 82], а также большим риске госпитализации и применения КЭ [84].

Гистологическая ремиссия, согласно последним представлениям, по-прежнему является не обязательной, но желательной целью [80]. В то же время ремиссия на гистологическом уровне во многих исследованиях показала свои преимущества перед эндоскопическим заживлением в снижении риска обострений и развития осложнений ЯК [80, 84]. Так, даже при эндоскопическом заживлении сохранение гистологической активности ЯК ассоциировано с рецидивом

заболевания через 18 мес ($p=0,0005$), более коротким периодом клинической ремиссии ($p=0,0006$) [81]. Гистологическая активность также повышает риск развития колоректальных неоплазий (ОШ 1,7, 95% ДИ 1,3–2,2) [83].

В литературе активно обсуждаются вопросы прогнозирования стероидозависимости, развития ВКП, а также увеличения протяженности воспаления в толстой кишке при ЯК. Показано, что после первой инициации ГКС стероидозависимости развивается у 17–22% пациентов в течение 1-го года [86].

В исследованиях, направленных на поиск предикторов ВКП, показано, что чаще ВКП развиваются у женщин (в 2,6–4,2 раза), при тяжелом течении ВЗК – в 2,5–3,5 раза, панколите – в 3,3 раза, при потребности в приеме системных ГКС – в 3,2 раза [58].

Что касается увеличения протяженности воспаления при ЯК, показано, что ЯК прогрессировал по протяженности у более чем 1/2 наблюдаемых пациентов (52%) через 5 лет от начала симптомов [38]. Риск увеличения площади поражаемых сегментов прогрессирует с 18% через 5 лет заболевания до 31% – через 10 лет [88].

Хирургические вмешательства при ВЗК

Частота операций на протяжении всей жизни обычно составляет 50% при БК и 20–30% – при ЯК. По наблюдениям С. Bernstein и соавт. (2006 г.), совокупная частота хирургических вмешательств увеличивается по мере длительности заболевания и составляет 10–35%, 21–59% и 37–61% через 1, 5 и 10 лет после постановки диагноза соответственно [101]. Однако уже с 2011 г. стала отмечаться тенденция к снижению частоты хирургических вмешательств в Восточной Европе (21,3% в течение 5 лет после постановки диагноза) [93, 97].

Частота применения КЭ при ЯК, по данным метаанализа С. Fradet и соавт., включавшем работы с 2006 по 2017 г., варьировала от 6 до 56%, что сильно зависело от характера течения болезни (рефрактерность к терапии, наличие тяжелого течения) и длительности наблюдения. У пациентов, не получавших ранее биологическую терапию, частота применения КЭ составляла от 9 до 29,8% при времени наблюдения от 1,6 года до 9 лет [94].

В другом метаанализе 2023 г., авторы которого анализировали исследования с 1946 по 2021 г., включив в него данные 294 тыс. пациентов, показано, что частота применения КЭ составила 3% на 1-м году после установления заболевания, 5% – в течение 5 лет, 10% – в течение 10 лет соответственно [95]. При сравнении частоты хирургических вмешательств в «добиологическую» эру (до 2004 г.) и в биологическую эру указывается, что риск применения КЭ снизился в настоящее время в 1,41 раза (ОР 0,7, 95% ДИ 0,56–0,9; $p<0,01$) в течение 5 лет после установления заболевания [95].

С. Pavel и соавт. (2022 г.) в исследовании выявили достаточно низкий уровень хирургических вмешательств, который составил 10,4%, наблюдая всех пациентов с ВЗК в период с 2017 по 2021 г., проходивших лечение в клинике по поводу ВЗК ($n=540$) [102]. Авторы исследования сообщают, что обычной практикой их клиники было предпочтительное раннее начало биологической терапии у пациентов с большей распространенностью и эндоскопической активностью ВЗК, что предполагает потенциально более агрессивное течение.

По данным D. King и соавт., в Великобритании и Северной Ирландии у экстренно госпитализированных больных с ЯК частота применения хирургического вмешательства – КЭ – за 10-летний период (2007–2017 гг.) снизилась на 15%,

синхронно с 4-кратным увеличением использования биологической терапии [103]. Авторы обращают внимание на то, что частота оперативных вмешательств в 1-й год установления диагноза остается высокой, достигая 50% от всех хирургических вмешательств для больных с ВЗК. Факторами, ассоциированными с высоким риском хирургического лечения в исследованной ими когорте, являлись молодой возраст постановки диагноза, поражение подвздошной кишки, признаки стенозирования [105].

Примечательно, что опубликованы и кардинально иные результаты исследований. Так, А. Charagго и соавт. (2021 г.) продемонстрировали только 6-процентную частоту оперативных вмешательств в 1-й год после диагностирования ВЗК [104], предположительно связывая такие данные с ранней диагностикой заболевания среди наблюдаемых пациентов.

Есть публикации, в которых проанализирована взаимосвязь более длительного периода верификации ВЗК и риска хирургического лечения. Так, R. Zaharie и соавт. показали, что длительная задержка диагностики БК повышает риски стриктур кишки в 3,8 раза и хирургического вмешательства по поводу ВЗК – почти в 2 раза [105].

Один из самых крупных анализов S. Lowe и соавт. с изучением более 1 млн 795 тыс. случаев госпитализаций по поводу ВЗК за 8-летний период продемонстрировал стабильную долю срочных операций по поводу БК (25%) и тенденцию к снижению срочных оперативных вмешательств при ЯК с 21 до 14%. Авторами отмечено, что несмотря на увеличение ежегодного числа госпитализаций больных ВЗК, происходит статистически значимое снижение доли больных с ВЗК, перенесших операцию, с 10 до 8,8% ($p < 0,001$) для БК и с 7,7 до 7,5% ($p < 0,001$) для ЯК соответственно [106].

Внекишечный рак

Имеющиеся данные исследований не свидетельствуют о более высоком общем риске солидных внекишечных опухолей при ВЗК. Однако некоторые локализации все же с большей частотой встречаются у больных с ВЗК по сравнению с общей популяцией. К этим локализациям относятся холангиокарцинома, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), рак поджелудочной железы (РПЖ), НМРК, репродуктивный рак, урологические злокачественные новообразования, респираторные злокачественные новообразования и рак щитовидной железы [89].

Несколько исследований и метаанализов последних лет показали повышение риска холангиокарциномы при ВЗК в 2,3 раза по сравнению с популяционным (отношение рисков – ОР 2,6; $p < 0,01$), особенно при ЯК (ОР 3,4; $p < 0,01$) [89, 90].

Риск развития ГЦК, которая является самым распространенным внекишечным раком при ВЗК, выше в 2,6 раза (ОР 2,6; $p < 0,01$) [91]. Известен факт, что основным фактором риска ГЦК считается наличие ПСХ, который, в свою очередь, ассоциирован с ВЗК [92]. Другие факторы риска – пожилой возраст, мужской пол, продолжительность ВЗК, колоректальный рак (КРР) в анамнезе или дисплазия толстой кишки [60]. Еще несколько исследований демонстрируют высокие показатели риска ГЦК у пациентов с очень ранним дебютом ВЗК (SIR 15,3; $p < 0,01$) [93, 97].

Отдельные исследования демонстрируют ассоциации между ВЗК и РПЖ (ОР 1,43; $p < 0,01$), особенно у пациентов с ВЗК и ПСХ (ОР 7,6; $p < 0,01$) [98].

Е. Yuan и соавт. провели популяционное исследование «случай-контроль» для изучения связи между аутоиммунными заболеваниями и риском РПЖ у пациентов в

возрасте ≥ 66 лет в рамках программы (SEER-Medicare) и обнаружили связь ПСХ с аденокарциномой протоков поджелудочной железы (ОШ 1,4; $p < 0,01$) и ассоциацию ЯК с повышенным риском нейроэндокринного РПЖ (ОШ 1,8; $p < 0,01$) [97].

Риск развития рака кожи принято считать более высоким для пациентов с ВЗК, получающих терапию тиопуринами [98]. Однако несколько популяционных исследований выявили связь между ВЗК и НМРК (ОР 1,5; $p < 0,01$) [98].

Несколько эпидемиологических исследований показали повышенный риск развития гематологических раков у пациентов с ВЗК по сравнению с общей популяцией [100]. Как демонстрируют наблюдения, наиболее частым гематологическим злокачественным заболеванием у пациентов с ВЗК является лимфома, в частности неходжкинская лимфома. Так, В. Lo и соавт. в метаанализе, опубликованном в 2021 г., включившем 15 популяционных исследований, обнаружили значительно повышенный риск гематологических злокачественных новообразований (ОР 2,4, 95% ДИ 1,8–3,2), особенно лимфом (ОР 1,9, 95% ДИ 1,1–3,3) среди пациентов с БК [99].

Между тем считается, что абсолютный риск развития гематологических злокачественных опухолей у пациентов с ВЗК остается относительно низким, а общая заболеваемость по-прежнему считается редкой [98]. Роль медикаментозной терапии, включая применение тиопуринов и ингибиторов ФНО- α как фактора риска развития гематологических злокачественных опухолей, остается неясной.

Колоректальный рак

Последние данные свидетельствуют о снижении частоты ВЗК-ассоциированного КРР за последние 20 лет [60, 93]. Тем не менее по-прежнему существует более чем 2-кратный риск КРР у пациентов и с ЯК [60, 93], и с БК по сравнению с общей популяцией.

Развитие новообразований толстой кишки с малигнизацией является одним из главных осложнений ЯК, а риск КРР увеличивается по мере увеличения продолжительности болезни. Так, по данным J. Eaden и соавт., через каждые 10 лет данный риск прогрессивно увеличивается: 2% – через 10 лет, 8% – через 20 лет, 18% – через 30 лет [92].

Современные представления о пациентах с КРР, ассоциированным с ВЗК, включают следующие особенности: более частая встречаемость у мужчин (ОШ 1,10, 95% ДИ 1,05–1,16), значительно худшая общая выживаемость по сравнению с пациентами без ВЗК (ОР 1,33; 95% ДИ 1,20–1,47) [98], большая частота низкой дифференцировки (ОШ 2,02, 95% ДИ 1,6–2,6), муцинозных или перстневидноклеточных карцином (ОШ 2,43, 95% ДИ 1,3–4,4), синхронных опухолей (ОШ 3,2, 95% ДИ 2,3–4,5), правостороннего КРР (ОШ 1,6, 95% ДИ 1,1–2,1), меньшая частота радикальных резекций (ОШ 0,6, 95% ДИ 0,4–0,8). Пациенты с КРР, развившемся в результате ЯК, имеют более благоприятную общую выживаемость, чем при БК (ОР 0,79; 95% ДИ 0,7–0,9).

Основными факторами риска КРР при ВЗК считаются тотальное поражение кишки (тотальный колит), высокая воспалительная «нагрузка» (интенсивность и длительность), стриктурирующий фенотип БК и наличие ПСХ. Абсолютный риск развития КРР при ВЗК остается относительно низким, составляя от 1,1 до 5,4% через 20 лет заболевания [60].

Следует также помнить, что КРР при ВЗК связан с риском смерти, т.е. плохим прогнозом (ОР 1,45, 95% ДИ 1,3–1,6), худшей 5-летней выживаемостью у лиц до 50 лет по сравнению со спорадическим КРР [60].

Заключение

ВЗК относятся к иммуноопосредованным заболеваниям, которые обычно манифестируют в молодом возрасте, требуют пожизненной патогенетической терапии. Несмотря на достижения фармакотерапии, отмечается рост заболеваемости и распространенности ВЗК с сохранением потребности в хирургических вмешательствах, что сопровождается снижением трудоспособности, нарушением качества жизни и социальной дезадаптацией пациентов, что, по мнению как российских, так и зарубежных экспертов, приводит к росту глобального бремени ВЗК.

Изменения в представлениях развиваются в изучении факторов риска ВЗК. Выявлены различные факторы риска и для ЯК, и для БК, однако механизмы реализации установленных как негативных, так и протективных ассоциаций факторов внешней среды до сих пор не определены.

В последнее время изменились представления о клинических проявлениях, которые стали делить на типичные для ВЗК симптомы и на внекишечные симптомы, часто сохраняющиеся в период ремиссии (недомогание, слабость, подавленное настроение, снижение трудоспособности, сексуальные нарушения, СРК-подобные симптомы и др.), что изменило терапевтические подходы и представления о необходимости контролировать при ВЗК только «адресные» симптомы.

Изменения в представлениях о ВЗК за последние 10–20 лет характеризуются также пониманием мультисистемности поражений с развитием ВКП, которые развиваются примерно у 25% пациентов с ЯК и у 45% – с БК; при этом до 25% пациентов с ВЗК имеют несколько ВКП (до пяти), но наиболее частыми вариантами являются ВКП со стороны суставов. Предикторы развития ВКП – женский пол, курение, длительный анамнез.

Следует подчеркнуть, что за последние годы несколько раз менялись представления о целях при терапии ВЗК. Так, ранее целями терапии считались достижение ремиссии, профилактика осложнений и оперативных вмешательств, в дальнейшем стали указывать на необходимость достижения эндоскопической ремиссии и обеспечение качества жизни пациентов. Однако в настоящее время возможной целью считают достижение гистологической (полной) ремиссии, что ассоциируется с меньшим риском госпитализаций, оперативных вмешательств, меньшим риском развития КРР. Самым последним тезисом явился термин «устранение болезни» (disease clearance), в первую

очередь в отношении ЯК, что подразумевает под собой полное купирование симптомов, эндоскопическое и гистологическое заживление с последующим восстановлением специфических сигнальных путей на молекулярном уровне, что требует не только теоретического обоснования и экспериментальных доказательств такого положения, но и проверки клинической практикой существующих вариантов лечения и новых терапевтических подходов.

Вместе с тем за последние годы пришло понимание того, что существующие проблемы при курации больных с ВЗК (трудности как ранней, так и дифференциальной диагностики, недостаточная приверженность пациентов терапии и многое другое) значимо лучше решаются в специализированных центрах ВЗК, где уменьшается число лабораторных, эндоскопических и других инструментальных исследований, снижается число случаев госпитализаций как в плановом порядке, так и по неотложным показаниям, что, безусловно, приводит не только к снижению финансовых затрат, но и более эффективному и качественному уровню оказания помощи пациентам данной категории.

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
 БК – болезнь Крона
 ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
 ВКП – внекишечные проявления
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
 ДИ – доверительный интервал
 КБ – кишечный барьер
 КРР – колоректальный рак
 КЭ – колэктомия

НМРК – немеланомный рак кожи
 ОР – отношение рисков
 ОШ – отношение шансов
 ПСХ – первичный склерозирующий холангит
 РПЖ – рак поджелудочной железы
 СРК-подобные симптомы – симптомы типа синдрома раздраженного кишечника
 ФНО – фактор некроза опухоли
 ЦНС – центральная нервная система
 ЯК – язвенный колит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Белоусова Е.А., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., и др. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа национального регистра. *Колoproктология*. 2023;1(83):65-82 [Belousova EA, Shelygin YuA, Achkasov SI, et al. Clinical and demographic features and treatment approaches for inflammatory bowel diseases (Crohn's disease, ulcerative colitis) in the Russia. The primery results of the analysis of the National Register. *Koloproktologia*. 2023;22(1):65-82 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82
2. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in

- 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(1):17–30. DOI:10.1016/S2468-1253(19)30333-4
3. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2017;152(2):313–21.e2. DOI:10.1053/j.gastro.2016.10.020
4. Hammer T, Langholz E. The epidemiology of inflammatory bowel disease: Balance between East and West? A narrative review. *Dig Med Res.* 2020;3:48. DOI:10.21037/dmr-20-149
5. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL; ECCO-EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis.* 2013;7(4):322–37. DOI:10.1016/j.crohns.2013.01.010
6. Coward S, Clement F, Benchimol EI, et al. Past and future burden of inflammatory bowel diseases based on modeling of population-based data. *Gastroenterology.* 2019;156(5):1345–53.e4. DOI:10.1053/j.gastro.2019.01.002
7. Ghione S, Sarter H, Fumery M, et al. Dramatic Increase in Incidence of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease (1988–2011): A Population-Based Study of French Adolescents. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(2):265–272. DOI:10.1038/ajg.2017.228
8. van den Heuvel TRA, Jeuring SFG, Zeegers MP, et al. A 20-Year temporal change analysis in incidence, presenting phenotype and mortality, in the dutch IBD cohort—can diagnostic factors explain the increase in IBD incidence? *J Crohns Colitis.* 2017;11(10):1169–79. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjx055
9. Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba MS, et al. Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2014: An analysis of a nationwide survey. *J Gastroenterol.* 2019;54(12):1070–7. DOI:10.1007/s00535-019-01603-8
10. Kim HJ, Hann HJ, Hong SN, et al. Incidence and natural course of inflammatory bowel disease in Korea, 2006–2012: A nationwide population-based study. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(3):623–30. DOI:10.1097/MIB.0000000000000313
11. Ng SC, Tang W, Ching JY, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology.* 2013;145(1):158–165.e2. DOI:10.1053/j.gastro.2013.04.007
12. Ng SC, Kaplan GG, Tang W, et al. Population density and risk of inflammatory bowel disease: A prospective population-based study in 13 countries or regions in Asia-Pacific. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(1):107–15. DOI:10.1038/s41395-018-0233-2
13. Князев О.В., Шкурко Т.В., Фадеева Н.А., и др. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;3(139):4–12 [Knyazev OV, Shkurko TV, Fadeyeva NA, et al. Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease. Yesterday, today, tomorrow. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya.* 2017;3(139):4–12 (in Russian)].
14. Белоусова Е.А., Халиф И.Л., Абдулганиева Д.И., 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, Halif IL, Abdulganieva DI, et al. Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: Results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(5):445–63 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463
15. Князев О.В., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., и др. Реальная практика лекарственной терапии среднетяжелых и тяжелых форм воспалительных заболеваний кишечника в России, Республике Беларусь и Республике Казахстан. Промежуточные результаты исследования INTENT. *Альманах клинической медицины.* 2021;49(7):443–54 [Knyazev OV, Belousova EA, Abdulganieva DI, et al. Real world practice of medical treatment for moderate and severe inflammatory bowel diseases in Russian Federation, Republic of Belarus and Republic of Kazakhstan: Intermediate results of the INTENT study. *Almanac of Clinical Medicine.* 2021;49(7):443–54 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2021-49-061
16. Kaplan GG, Ng SC. Globalisation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(4):307–16. DOI:10.1016/S2468-1253(16)30077-2
17. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012;142(1):46–54.e42; quiz e30. DOI:10.1053/j.gastro.2011.10.001
18. Rogler G, Biedermann L, Scharl M. New insights into the pathophysiology of inflammatory bowel disease: Microbiota, epigenetics and common signalling pathways. *Swiss Med Wkly.* 2018;148:w14599. DOI:10.4414/sm.w.2018.14599
19. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, et al. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: An umbrella review of meta-analyses. *Gastroenterology.* 2019;157(3):647–659.e4. DOI:10.1053/j.gastro.2019.04.016
20. Thomas T, Chandan JS, Li VSW, et al. Global smoking trends in inflammatory bowel disease: A systematic review of inception cohorts. *PLoS One.* 2019;14(9):e0221961. DOI:10.1371/journal.pone.0221961
21. Ng SC, Tang W, Leong RW, et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: A population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut.* 2015;64(7):1063–71. DOI:10.1136/gutjnl-2014-307410
22. Cui G, Yuan A. A systematic review of epidemiology and risk factors associated with Chinese inflammatory bowel disease. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:183. DOI:10.3389/fmed.2018.00183
23. Altajar S, Moss A. Inflammatory bowel disease environmental risk factors: Diet and gut microbiota. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020;22(12):57. DOI:10.1007/s11894-020-00794-y
24. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(3):380–9. DOI:10.1111/jgh.14872
25. Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut.* 2011;60(1):49–54. DOI:10.1136/gut.2010.219683
26. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(11):1728–38. DOI:10.1038/ajg.2014.246
27. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *JAMA Pediatr.* 2015;169(11):1053–60. DOI:10.1001/jamapediatrics.2015.1982
28. Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, et al. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2018;24(25):2741–63. DOI:10.3748/wjg.v24.i25.2741
29. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, et al. Twenty-first century trends in the global epidemiology of pediatric-onset inflammatory bowel disease: Systematic review. *Gastroenterology.* 2022;162(4):1147–59.e4. DOI:10.1053/j.gastro.2021.12.282
30. Lakatos L, Kiss LS, David G, et al. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002–2006. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(12):2558–65. DOI:10.1002/ibd.21607
31. Rönblom A, Holmström T, Tanghøj H, et al. Low colectomy rate five years after diagnosis of ulcerative colitis. Results from a prospective population-based cohort in Sweden (ICURE) diagnosed during 2005–2009. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(11):1339–44. DOI:10.1080/00365521.2016.1200141
32. Su HY, Gupta V, Day AS, Geary RB. Rising incidence of inflammatory bowel disease in Canterbury, New Zealand. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(9):2238–44. DOI:10.1097/MIB.0000000000000829
33. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колoproktologia.* 2023;3(85):10–49 [Shelygin YA, Ivashkin VT, Achkasov SI, et al. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologia.* 2023;22(3):10–49 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49
34. Бакулин И.Г., Жигалова Т.Н., Латария Э.Л., и др. Опыт внедрения Федерального регистра пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Санкт-Петербурге. *Фарматека.* 2017;55:56–9 [Bakulin IG, Zhigalova TN, Latariya EL, et al. Experience of introduction of the Federal Registry of patients with inflammatory bowel diseases in Saint Petersburg. *Pharmateca.* 2017;55:56–9 (in Russian)].
35. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказыбаева Е.В. Северо-Западный регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: достижения и уроки. *Колoproktologia.* 2022;21(1):37–49

- [Bakulin IG, Skalinskaya MI, Skazyvaeva EV. North-Western register of patients with inflammatory bowel diseases: Achievements and lessons learned. *Koloproktologia*. 2022;21(1):37-49 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2022-1-37-49
36. Маев И.В., Шельгин Ю.А., Скалинская М.И., и др. Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(1):27-35 [Maev IV, Shelygin YuA, Skalinskaya MI, et al. The pathomorphosis of inflammatory bowel diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(1):27-35 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn1219
 37. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А., и др. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колoproktologia*. 2023;22(1):10-44 [Shelygin YuA, Ivashkin VT, Belousova EA, et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(1):10-44 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44
 38. Burisch J, Katsanos KH, Christodoulou DK, et al. Natural disease course of ulcerative colitis during the first five years of follow-up in a European population-based inception cohort-an Epi-IBD study. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):198-208. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjy154
 39. Dragasevic S, Sokic-Milutinovic A, Stojkovic Lalošević M, et al. Correlation of Patient-Reported Outcome (PRO-2) with endoscopic and histological features in ulcerative colitis and Crohn's disease patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2020;2020:2065383. DOI:10.1155/2020/2065383
 40. Wong D, Travis SPL. Patient-reported goals in inflammatory bowel disease: What's the problem? *J Crohns Colitis*. 2022;16(3):339-40. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjab156
 41. Irving P, Burisch J, Driscoll R, et al. IBD2020 global forum: Results of an international patient survey on quality of care. *Intest Res*. 2018;16(4):537-45. DOI:10.5217/ir.2018.00041
 42. Fairbrass KM, Costantino SJ, Gracie DJ, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(12):1053-62. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30300-9
 43. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(1):56-66. DOI:10.1038/s41575-020-00360-x
 44. Ananthakrishnan AN, Kaplan GG, Ng SC. Changing global epidemiology of inflammatory bowel diseases: Sustaining health care delivery into the 21st century. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(6):1252-60. DOI:10.1016/j.cgh.2020.01.028
 45. 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 [published correction appears in *Lancet*. 2020 Oct 3;396(10256):e56]. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-78. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32448-0
 46. Buie MJ, Quan J, Windsor JW, et al. Global hospitalization trends for Crohn's disease and ulcerative colitis in the 21st century: A systematic review with temporal analyses. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(9):2211-21. DOI:10.1016/j.cgh.2022.06.030
 47. Viscido A, Papi C, Latella G, Frieri G. Has infliximab influenced the course and prognosis of acute severe ulcerative colitis? *Biologics*. 2019;13:23-31. DOI:10.2147/BTT.S179006
 48. Candido FD, Fiorino G, Spadaccini M, et al. Are surgical rates decreasing in the biological era in IBD? *Curr Drug Targets*. 2019;20(13):1356-62. DOI:10.2174/1389450120666190426165325
 49. Dheri AK, Kuenzig ME, Mack DR, et al. Shifting health care use from hospitalizations and surgeries to outpatient visits in children with inflammatory bowel disease: A population-based cohort study from Ontario, Canada. *J Crohns Colitis*. 2021;15(12):1991-2000. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjab095
 50. Walldorf J, Twarz M, Schober C, et al. High frequency of secondary, but not primary ocular manifestations of inflammatory bowel disease in patients treated at a tertiary care center. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(12):1502-6. DOI:10.1097/MEG.0000000000001248
 51. Karmiris K, Avgerinos A, Tavernaraki A, et al. Prevalence and characteristics of extra-intestinal manifestations in a large cohort of Greek patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(4):429-36. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjv232
 52. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(4):1116-22. DOI:10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x
 53. van Erp SJ, Brakenhoff LK, van Gaalen FA, et al. Classifying back pain and peripheral joint complaints in inflammatory bowel disease patients: A prospective longitudinal follow-up study. *J Crohns Colitis*. 2016;10(2):166-75. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjv195
 54. Severs M, Spekhorst LM, Mangen MJ, et al. Sex-related differences in patients with inflammatory bowel disease: Results of 2 prospective cohort studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(6):1298-306. DOI:10.1093/ibd/izy004
 55. Roth N, Biedermann L, Fournier N, et al. Occurrence of skin manifestations in patients of the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210436. DOI:10.1371/journal.pone.0210436
 56. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, et al. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1794-800. DOI:10.1097/MIB.0000000000000429
 57. Sepriano A, Rubio R, Ramiro S, et al. Performance of the ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis: A systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):886-90. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-210747
 58. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(1):110-19. DOI:10.1038/ajg.2010.343
 59. Yadav S, Singh S, Edakkanambeth Varayil J, et al. Hidradenitis suppurativa in patients with inflammatory bowel disease: A population-based cohort study in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):65-70. DOI:10.1016/j.cgh.2015.04.173
 60. Gordon H, Burisch J, Ellul P, et al. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2023;jjad108. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjad108
 61. Lauritano D, Boccalari E, Di Stasio D, et al. Prevalence of oral lesions and correlation with intestinal symptoms of inflammatory bowel disease: A systematic review. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(3):77. DOI:10.3390/diagnostics9030077
 62. Ribaldone DG, Brigo S, Mangia M, et al. Oral manifestations of inflammatory bowel disease and the role of non-invasive surrogate markers of disease activity. *Medicines (Basel)*. 2020;7(6):33. DOI:10.3390/medicines7060033
 63. Durgin JS, Rodriguez O, Sollecito T, et al. Diagnosis, clinical features, and management of patients with granulomatous cheilitis. *JAMA Dermatol*. 2021;157(1):112-4. DOI:10.1001/jamadermatol.2020.4383
 64. Benjaminsen E, Myhr KM, Grytten N, Alstadhaug KB. Comorbidity in multiple sclerosis patients from Nordland County, Norway - validated data from the Norwegian Patient Registry. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;48:102691. DOI:10.1016/j.msard.2020.102691
 65. Chen M, Lee G, Kwong LN, et al. Cerebral white matter lesions in patients with Crohn's disease. *J Neuroimaging*. 2012;22(1):38-41. DOI:10.1111/j.1552-6569.2010.00538.x
 66. Moisset X, Bommelaer G, Boube M, et al. Migraine prevalence in inflammatory bowel disease patients: A tertiary-care centre cross-sectional study. *Eur J Pain*. 2017;21(9):1550-60. DOI:10.1002/ejp.1056
 67. Goolsby TA, Jakeman B, Gaynes RP. Clinical relevance of metronidazole and peripheral neuropathy: A systematic review of the literature. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(3):319-25. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2017.08.033
 68. Fromont A, De Seze J, Fleury MC, et al. Inflammatory demyelinating events following treatment with anti-tumor necrosis factor. *Cytokine*. 2009;45(2):55-7. DOI:10.1016/j.cyto.2008.11.002
 69. Beheshti Maal A, Shahrabaf MA, Sadri B, et al. Prevalence of hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: A GRADE assessed systematic review and meta-analysis on more than 1.7 million patients. *J Crohns Colitis*. 2023;jjad157. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjad157
 70. Saich R, Chapman R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14(3):331-7. DOI:10.3748/wjg.14.331
 71. Palmela C, Peerani F, Castaneda D, et al. Inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis: A review of the phenotype and associated specific features. *Gut Liver*. 2018;12(1):17-29. DOI:10.5009/gnl16510
 72. Rocha HC, Vilela EG. Clinical aspects and prognosis of patients with inflammatory bowel disease associated with autoimmune liver diseases. *Gastroenterol Hepatol*. 2022;45(2):83-90. DOI:10.1016/j.gastrohep.2021.03.011

73. Barberio B, Massimi D, Cazzagon N, et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2021;161(6):1865-77. DOI:10.1053/j.gastro.2021.08.032
74. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Singh S, et al. Meta-analysis: Prevalence of, and risk factors for, non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(8):894-907. DOI:10.1111/apt.16879
75. Eliadou E, Moleiro J, Ribaldone DG, et al. Interstitial and granulomatous lung disease in inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis*. 2020;14(4):480-9. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjz165
76. Harbord M, Anness V, Vavricka SR, et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239-54. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjv213
77. Sinagra E, Aragona E, Romano C, et al. The role of portal vein thrombosis in the clinical course of inflammatory bowel diseases: Report on three cases and review of the literature. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:916428. DOI:10.1155/2012/916428
78. Скалинская М.И., Деев Р.В., Пресняков Е.В., и др. Гистион эпителиального кишечного барьера при воспалительных заболеваниях кишечника: морфофункциональная характеристика и клиническое значение. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(5):292-9 [Skalinskaya MI, Deev RV, Presnyakov EV, et al. Histone of the intestinal epithelial barrier in inflammatory bowel diseases: Morphofunctional characteristics and clinical significance. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(5):292-9 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2023-7-5-7
79. Park J, Kang SJ, Yoon H, et al. Histologic evaluation using the robarts histopathology index in patients with ulcerative colitis in deep remission and the association of histologic remission with risk of relapse. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(11):1709-16. DOI:10.1093/ibd/izab340
80. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining therapeutic goals for treatment strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-83. DOI:10.1053/j.gastro.2020.12.031
81. Kirchgessner J, Svrcek M, Le Gall G, et al. Nancy index scores of chronic inflammatory bowel disease activity associate with development of colorectal neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:150-7.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2019.05.002
82. Yoon H, Jangi S, Dulai PS, et al. Incremental benefit of achieving endoscopic and histologic remission in patients with ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;159:1262-75.e7. DOI:10.1053/j.gastro.2020.06.043
83. Danese S, Roda G, Peyrin-Biroulet L. Evolving therapeutic goals in ulcerative colitis: Towards disease clearance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(1):1-2. DOI:10.1038/s41575-019-0211-1
84. Ernández-Rocha C, Nayeri S, Turpin W, et al. Combined histo-endoscopic remission but not endoscopic healing alone in ulcerative colitis is associated with a mucosal transcriptional profile resembling healthy mucosa. *J Crohns Colitis*. 2022;16:1020-9. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjac001
85. Manuc M, Ionescu EM, Milanese E, et al. Molecular signature of persistent histological inflammation in ulcerative colitis with mucosal healing. *J Gastrointest Liver Dis*. 2020;29(2):159-66. DOI:10.15403/jgld-576
86. Ho GT, Chiam P, Drummond H, et al. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: Analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(2):319-30. DOI:10.1111/j.1365-2036.2006.02974.x
87. Singeap AM, Girleanu I, Diculescu M, et al. Risk factors for extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases – data from the Romanian National Registry. *J Gastrointest Liver Dis*. 2021;30(3):346-57. DOI:10.15403/jgld-3818
88. Wang Z, Zhang H, Yang H, et al. The incidence rate and risk factors of malignancy in elderly-onset inflammatory bowel disease: A Chinese Cohort Study From 1998 to 2020. *Front Oncol*. 2021;11:788980. DOI:10.3389/fonc.2021.788980
89. Huai JP, Ding J, Ye XH, et al. Inflammatory bowel disease and risk of cholangiocarcinoma: Evidence from a meta-analysis of population-based studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(8):3477-82. DOI:10.7314/apjcp.2014.15.8.3477
90. Trivedi PJ, Crothers H, Mytton J, et al. Effects of primary sclerosing cholangitis on risks of cancer and death in people with inflammatory bowel disease, based on sex, race, and age. *Gastroenterology*. 2020;159(3):915-28. DOI:10.1053/j.gastro.2020.05.049
91. Jung YS, Han M, Park S, et al. Cancer risk in the early stages of inflammatory bowel disease in Korean patients: A Nationwide Population-based Study. *J Crohns Colitis*. 2017;11(8):954-62. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjx040
92. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut*. 2001;48(4):526-35. DOI:10.1136/gut.48.4.526
93. Dai N, Haidar O, Askari A, et al. Colectomy rates in ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2023;55(1):13-20. DOI:10.1016/j.dld.2022.08.039
94. Fradet C, Kern J, Atanasov P, et al. Impact of surgery and its complications in ulcerative colitis patients in clinical practice: A systematic literature review of real-world evidence in Europe. *Int J Surg Open*. 2019;22:22-32. DOI:10.1016/j.ijso.2019.11.010
95. Lu C, Schardey J, Zhang T, et al. Survival outcomes and clinicopathological features in inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2022;276(5):e319-30. DOI:10.1097/SLA.0000000000005339
96. Everhov ÅH, Erichsen R, Sachs MC, et al. Inflammatory bowel disease and pancreatic cancer: A Scandinavian Register-Based Cohort Study 1969–2017. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(1):143-54. DOI:10.1111/apt.15785
97. Yuan F, Pfeiffer RM, Julián-Serrano S, et al. Autoimmune conditions and pancreatic cancer risk in older American adults. *Int J Cancer*. 2023;152(2):172-82. DOI:10.1002/ijc.34235
98. Massano A, Bertin L, Zingone F, et al. Extraintestinal cancers in inflammatory bowel disease: A literature review. *Cancers*. 2023;15(15):3824. DOI:10.3390/cancers15153824
99. Lo B, Zhao M, Vind I, Burisch J. The risk of extraintestinal cancer in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(6):1117-38.e19. DOI:10.1016/j.cgh.2020.08.015
100. Russo MF, Diddoro A, Iodice A, et al. Incidence of lymphomas in inflammatory bowel disease: Report of an emblematic case, systematic review, and meta-analysis. *Front Med*. 2023;10:1172634. DOI:10.3389/fmed.2023.1172634
101. Bernstein CN, Nabalamba A. Hospitalization, surgery, and readmission rates of IBD in Canada: A population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(1):110-18. DOI:10.1111/j.1572-0241.2006.00330.x
102. Pavel C, Diculescu M, Constantinescu G, et al. Surgery for inflammatory bowel disease in the era of biologic therapy: A multicenter experience from Romania. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(2):337. DOI:10.3390/medicina59020337
103. King D, Rees J, Mytton J, et al. The outcomes of emergency admissions with ulcerative colitis between 2007 and 2017 in England. *J Crohns Colitis*. 2020;14(6):764-72. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjz185
104. Chaparro A, Garre A, Ortiz AN, et al. Incidence, clinical characteristics and management of inflammatory bowel disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. *J Clin Med*. 2021;10(13):2885. DOI:10.3390/jcm10132885
105. Zaharie R, Tantau A, Zaharie F. Diagnostic delay in Romanian patients with inflammatory bowel disease: Risk factors and impact on the disease course and need for surgery. *J Crohns Colitis*. 2015;10(3):306-14. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjv215
106. Lowe SC, Sauk JS, Limketkai BN, Kwaan MR. Declining rates of surgery for inflammatory bowel disease in the era of biologic therapy. *J Gastrointest Surg*. 2021;25(1):211-9. DOI:10.1007/s11605-020-04832-y

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

Современные тенденции в диагностике и лечении иммуновоспалительных заболеваний почек: трансляция фундаментальных открытий в клиническую практику

Н.М. Буланов[✉], С.В. Моисеев

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

Аннотация

Гломеруло- и тубулоинтерстициальные нефриты – не ведущая причина развития хронической болезни почек в популяции, но сложности их диагностики и лечения, а также более быстрые по сравнению с сахарным диабетом и артериальной гипертензией темпы прогрессирования почечной дисфункции обосновывают актуальность решения этой проблемы для внутренней медицины. Благодаря фундаментальным открытиям в области морфологии и патофизиологии, а также внедрению различных методов лабораторного и инструментального обследования во второй половине XX в. стал возможным существенный прогресс в диагностике и лечении этой группы заболеваний. Современные стандарты диагностики подразумевают комплексную оценку клинико-лабораторных и гистологических данных с целью верификации нозологической формы заболевания. Накопление знаний о патогенезе этой группы нозологий привело к очередному переосмотру подхода к классификации гломерулонефритов, в основе которого должен лежать патогенетический принцип с выделением фенотипов, ассоциированных с инфекциями, аутоиммунными, аутовоспалительными и аллоиммунными реакциями, а также моноклональной гаммапатией, с обязательной оценкой активности иммунного воспаления и склеротических изменений (хронизация) в ткани почки. Стал возможным персонализированный выбор оптимальной тактики лечения на основании не только нозологической формы, но и тяжести течения заболевания, а также индивидуальных особенностей пациента. При этом ведущими тенденциями становятся рациональное применение глюкокортикостероидов (стероид-сберегающие схемы) и неселективных цитостатиков, в первую очередь циклофосфамида, а также внедрение мультитаргетных схем лечения, в том числе с использованием биологических препаратов и малых молекул, избирательно подавляющих В-лимфоциты или различные пути активации системы комплемента. Помимо иммуносупрессивной терапии обязательным компонентом лечения стала нефропротективная терапия, основанная на применении не только традиционных антагонистов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, но и антагонистов эндотелиновых рецепторов, а также ингибиторов натрийглюкозного котранспортера 2-го типа. Не меньшее значение придается немедикаментозным компонентам нефропротективной стратегии. Рациональная комбинация этих подходов позволяет оптимизировать подходы к ведению пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями почек, однако требует от врача глубокой подготовки и приверженности зафиксированным в рекомендациях принципам.

Ключевые слова: гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, иммуносупрессивная терапия, нефропротективная терапия, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Буланов Н.М., Моисеев С.В. Современные тенденции в диагностике и лечении иммуновоспалительных заболеваний почек: трансляция фундаментальных открытий в клиническую практику. Терапевтический архив. 2023;95(12):1075–1082.

DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202502

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Проблема хронической болезни почек (ХБП) остается одной из наиболее актуальных во внутренней медицине ввиду высокой и неуклонно нарастающей распространенности, сложности своевременной диагностики и верификации ее причин, а также ассоциированных с ХБП рисков сердечно-сосудистых осложнений и летального исхода. По оценкам некоторых авторов, в 2017 г. ХБП страдали примерно 11,1% населения планеты (~843 млн человек), а доля ассоциированных с ХБП летальных исходов, по данным проекта Global Burden of Disease, увеличилась с 1990 по 2017 г. на 41,5% [1–3]. По сведениям отечественных авторов, распространенность ХБП в российской популяции может составлять приблизительно 8% [4]. Согласно открытым статистическим отчетам в 2019 г. заболевания почек

(коды N00–N07, N17–N19, N25–N27 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) заняли 8-е место, а в 2022 г. – 9-е место в структуре причин летальных исходов в США [5, 6]. В России заболевания почек не входят в число ведущих причин летальных исходов, однако, как и в остальном мире, в последнее десятилетие отмечен рост этого показателя [7].

По данным крупных исследований, ведущими этиологическими факторами ХБП остаются сахарный диабет – СД (27,7%) и артериальная гипертензия (27,6%), в то время как третьей по частоте причиной являются гломерулонефриты – ГН (6,4%) [8]. Однако, принимая во внимание объективные сложности диагностики, а также недостаточную информированность врачей первичного звена в отношении иммуновоспалительных заболеваний почек (ИВЗП),

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Буланов Николай Михайлович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Клиники ревматологии, нефрологии и нефропатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3. E-mail: bulanov_n_m@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-3989-2590

Моисеев Сергей Валентинович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, дир. Клиники ревматологии, нефрологии и нефропатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3. ORCID: 0000-0002-7232-4640

[✉]Nikolay M. Bulanov. E-mail: bulanov_n_m@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-3989-2590

Sergey V. Moiseev. ORCID: 0000-0002-7232-4640

State-of-the-art trends in the treatment of immune-mediated inflammatory kidney diseases: Translation of the fundamental science into clinical practice. A review

Nikolay M. Bulanov[✉], Sergey V. Moiseev

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

Abstract

Immune-mediated kidney diseases like glomerulonephritis and tubulointerstitial nephritis are not the most common cause of chronic kidney disease in the population, however the difficulties in their management, as well as a more rapid deterioration of kidney function, compared to diabetes mellitus and hypertension, justify the importance of this problem for internal medicine. Due to the fundamental discoveries in pathology and to the introduction of various methods of laboratory and instrumental investigation in the second half of the XX century substantial progress was made in the diagnostic approaches and treatment of these conditions. State-of-the-art diagnostic approach requires complex evaluation of the clinical, laboratory and morphological data to identify the nosological form of the disease. The accumulation of knowledge in the field of diseases' pathogenesis led to the revision of the current classification of glomerulonephritis that should be based on the immunopathogenesis of these conditions. The following phenotypes were suggested: autoimmunity-related, autoinflammation-related, alloimmunity-related, infections-related, and monoclonal gammopathy-related. The assessment of disease activity and chronicity in the kidney tissue should be mandatory. Personalized selection of the optimal treatment modality on the basis of the diagnosis, severity, and individual features of the patient is currently possible. The leading trends include rational prescription of glucocorticoids (steroid-sparing regimens) and cytotoxic agents, e.g. cyclophosphamide, as well as the introduction of multitarget regimens that include biologic agents or small molecules selectively suppressing B-cells or various complement pathways. Another mandatory component of treatment on par with immune suppression is nephroprotective therapy, which currently comprises not only traditional renin-angiotensin-aldosterone antagonists, but also endothelin receptor antagonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. Current guidelines emphasize the importance of the non-pharmacological interventions for the implementation of the nephroprotective strategy. Rational combination of the aforementioned approaches allows for the optimization of the management of patients with immune-mediated kidney diseases, although it requires high competencies and strict adherence to the principles of the evidence-based medicine from the healthcare providers.

Keywords: glomerulonephritis, tubulointerstitial nephritis, immune suppressive therapy, nephroprotection, chronic kidney disease

For citation: Bulanov NM, Moiseev SV. State-of-the-art trends in the treatment of immune-mediated inflammatory kidney diseases: Translation of the fundamental science into clinical practice. A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1075–1082. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202502

истинная доля этих нозологий в структуре причин ХБП может быть существенно выше. Кроме того, многие ИВЗП характеризуются более быстрыми по сравнению с СД и артериальной гипертензией темпами прогрессирования ХБП. Не следует забывать и о том, что ГН и тубулоинтерстициальные нефриты (ТИН) могут быть одной из манифестаций системных заболеваний, которые создают многочисленные риски развития необратимого повреждения жизненно важных органов. Следовательно, по значимости эта проблема не уступает поражению почек иной природы.

Накопление научных данных и ряд фундаментальных открытий оказали существенное влияние на подходы к классификации, диагностике и лечению этой группы заболеваний. К общим принципам можно отнести персонализированный подход к лечению пациентов, основанный на четкой верификации нозологической формы заболевания и направленный на достижение ремиссии и профилактику прогрессирования почечной дисфункции, что достигается в том числе применением мульти- и таргетной терапии в сочетании с комплексом мероприятий по нефропротекции, а также минимизацию нежелательных явлений терапии, прежде всего с помощью глюкокортикостероидов (ГКС) и цитостатиков.

Изменения подходов к классификации и диагностике ИВЗП

Благодаря стремительному накоплению данных в области патологической физиологии и патологической анатомии, а также внедрению новых технологий лабораторного и инструментального обследования подходы к классификации и диагностике воспалительных заболеваний почек претерпели существенные изменения за последнее столетие. Хотя базовые представления о гистологическом строении нефрона (работы Уильяма Боумена и Якоба Генле), а также лабораторные методы исследования, такие как исследование осадка мочи (работы Пьера Райе) и определение концентрации креатинина (исследования Юстуса фон Либига и Макса

Яффе), разработаны еще в XIX в. [8–13], только к середине XX в. стало возможным выполнение полноценного прижизненного патоморфологического исследования ткани почки благодаря внедрению методов чрескожной биопсии (работы Нилла Алвала, Антонио Перез-Ара, П. Иверсена и Клауса Бруна), иммунофлуоресцентной (Роберт Меллорс) и электронной микроскопии (Мэрилин Фаркуа, Роберт Вернье, Роберт Гуд) [14–16].

До 1970-х годов господствовало мнение о том, что в основе патогенеза ГН лежит формирование циркулирующих иммунных комплексов, депонирование которых в структурах клубочка приводит к инициации локально-почечного воспаления [17, 18]. Хотя этот механизм по-прежнему считают ключевым в развитии иммуноглобулин А (IgA)-нефропатии, волчаночного нефрита (ВН) и постинфекционного ГН, последующие открытия продемонстрировали роль других механизмов, в частности взаимодействия циркулирующих антител (АТ) с антигенами клубочка: базальной мембраной клубочка (АТ к α -3 цепи коллагена IV типа) при болезни, ассоциированной с АТ к базальной мембране клубочка (АБМК-болезни), и подоцитов (АТ к рецептору фосфолипазы А2 М-типа) при идиопатической мембранозной нефропатии – ИМН и МН [19, 20]. В 1985 г. установлена роль АТ к цитоплазме нейтрофилов, опосредованно приводящих к повреждению ткани почки через активацию нейтрофилов, в патогенезе группы системных васкулитов, которые в дальнейшем получили название АНЦА-ассоциированных, – ведущей причины развития быстропрогрессирующего ГН во взрослой популяции [21, 22]. Последние десятилетия ознаменовались глубоким пересмотром роли активации и дисрегуляции системы комплемента в развитии заболеваний почек: как комплемент-опосредованных (например, атипичного гемолитико-уремического синдрома, различных форм С3-гломерулопатии), так и ГН, в частности ВН, IgA-нефропатии, ГН, ассоциированной с АТ к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА-ГН), МН и ряде других состояний [23]. Помимо

Таблица 1. Отдельные биомаркеры, рутинно применяемые в диагностике и оценке активности и прогноза при ИВЗП [24]

Table 1. Selected biomarkers routinely used in the diagnosis and evaluation of activity and prognosis in immune-mediated inflammatory kidney diseases [24]

Маркер	Роль
АТ к рецептору фосфолипазы А2	Диагностика и оценка риска прогрессирования ИМН
Антистрептолизин О	Диагностика постстрептококкового ГН
Криоглобулины	Диагностика криоглобулинемического васкулита с поражением почек
АТ к протеиназе-3 и миелопероксидазе (АНЦА)	Диагностика и прогнозирование обострений АНЦА-ГН
Антинуклеарный фактор и АТ к экстрагируемым ядерным антигенам (двуспиральной ДНК, Sm-антигену, SSA, SSB, Scl-70 и др.)	Диагностика СКВ, синдрома Шегрена, системной склеродермии, которые могут приводить к развитию ГН, ТИН и/или васкулопатии
Ревматоидный фактор	Диагностика ревматоидного артрита, синдрома Шегрена
IgG4	Поражение почек в рамках IgG4-ассоциированного заболевания
С3-компонент комплемента	Диагностика комплемент-опосредованных заболеваний, а также оценка иммунологической активности и прогноза СКВ, АНЦА-ассоциированного васкулита, постинфекционного ГН
С4-компонент комплемента	Оценка активности и прогноза криоглобулинемического васкулита, СКВ
Варианты генов белков-регуляторов системы комплемента (CFH, CFI, CFHR5) и компонента С3, АТ против белков-регуляторов, С5-нефритический фактор	Диагностика С3-ГН и болезни отложения плотных депозитов
Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и определение свободных легких цепей	Заболевания почек, ассоциированные с моноклональной гаммапатией
Маркеры вирусных, бактериальных, протозойных инфекций	Диагностика иммунокомплексных нефритов, ассоциированных с вирусными гепатитами В и С, ВИЧ-инфекцией, инфекционным эндокардитом, инфицированием вентрикулоатриального шунта, шистосомозом, малярией, лейшманиозом и другими инфекциями

развития представлений о патогенезе ИВЗП эти и другие открытые расширили диагностические возможности практикующих нефрологов новыми биомаркерами (табл. 1).

При этом продолжается поиск новых биомаркеров, которые могли бы расширить возможности неинвазивной диагностики и оценки активности заболеваний почек, как это произошло с АТ к рецептору фосфолипазы А2, выявление которых в ряде случаев позволяет диагностировать МН без выполнения морфологической верификации. Например, уже в 1999 г. описаны антигликановые АТ, направленные против молекул аномально гликозилированного IgA1 у пациентов с IgA-нефропатией и IgA-васкулитом [25]. Помимо АТ к рецептору фосфолипазы А2 к настоящему времени описаны более 20 аутоантигенов у пациентов с МН, некоторые из них ассоциированы с конкретными группами заболеваний [26]. В 2021 г. у части пациентов с болезнью минимальных изменений обнаружены аутоАТ к нефрину [27]. При этом выявление новых маркеров возможно не только в циркуляции, но и в ткани почки. Открытие иммуногистохимических маркеров существенно упростило диагностику фибриллярного ГН (DNAJB9), IgG4-ассоциированного ТИН (IgG4) и других заболеваний [28, 29].

Однако на протяжении многих десятилетий отправной точкой в дифференциально-диагностическом поиске остается распознавание основных нефрологических синдромов (нефротического, острого нефритического и др.). В отечественной практике первые работы, посвященные этой проблеме, принадлежали Е.М. Тарееву и коллективу его школы [30]. Между тем следует отметить, что в настоящее время классификация, предполагающая выделение так называемых нефротического, гематурического, гипертонического, смешанного и латентного типов ГН, утратила актуальность, в том числе ввиду отсутствия надежных клинико-морфологических корреляций. Использование классификации, опирающейся исключительно на морфологические варианты ГН, такие как мезангио-, мембранопрлиферативный, мембранозный и другие, также представляется неактуальным, поскольку один и тот же тип морфологических изменений можно наблюдать при различных нозологиях. Так, МН может развиваться как идиопатическое заболевание, проявление системного аутоиммунного заболевания (АИЗ), например системной красной волчанки (СКВ), в рамках паранеопластического синдрома, моноклональной гаммапатии с поражением почек, инфекционного заболевания или лекарственной болезни. В связи с этим данные гистологического исследования ткани почки, хотя и являются необходимым компонентом диагностического поиска согласно ведущим клиническим рекомендациям, должны рассматриваться в совокупности с данными анамнеза и клинико-лабораторного обследования [24, 31].

В последние годы рядом авторов предложен пересмотр существующей классификации ГН, в основу которой, по их мнению, следует поместить не синдромный или морфологический подход, а ведущий механизм иммунопатогенеза (фенотип), который и будет определять тактику ведения пациента [32]:

- ГН, ассоциированные с инфекциями, – требуют идентификации возбудителя и проведения этиотропной терапии;
- ГН, ассоциированные с АИЗ, – часто обусловлены выработкой аутоАТ и требуют проведения иммуносупрессивной терапии;
- аллоиммунные ГН – развиваются у реципиентов органов, костного мозга или клеток и часто ассоциированы с выработкой аллоАТ, а лечение их сходно с таковым аутоиммунных ГН;

- ГН, ассоциированные с аутовоспалительными заболеваниями, – связаны с активацией отдельных цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухоли α или сигнального пути интерферона I типа) или дисрегуляцией системы комплемента, в связи с чем ключевым направлением терапии является таргетное подавление указанных мишеней;
- ГН, ассоциированные с моноклональной гаммапатией, – обусловлены тканевой токсичностью моноклональных иммуноглобулинов или их компонентов, которые вырабатываются клоном плазматических клеток; лечение должно быть направлено на элиминацию клона В-лимфоцитов или плазматических клеток по протоколам химиотерапии.

Таким образом, основным трендом в области диагностики и классификации ИВЗП является установление этиологии и/или ведущих механизмов патогенеза, обусловленных нарушением регуляции врожденного и приобретенного иммунитета, путем интегральной оценки результатов клинико-лабораторного, инструментального и гистологического обследований с целью подбора оптимальной тактики лечения. При этом остаются не в полной мере решенными вопросы стандартизации описания степени активности и хронизации изменений в ткани почки, а также разработки диагностических критериев для многих АИЗ, которые в отличие от классификационных были бы валидированы для применения в повседневной практике [32, 33].

Индивидуализация подходов к лечению пациентов с ИВЗП

Одним из следствий внедрения в клиническую практику широкого спектра лабораторных и инструментальных методов обследования, а также накопления данных об исходах заболеваний при применении различных схем лечения стала возможность реализации персонализированного подхода к выбору тактики ведения пациентов. Основной целью лечения ИВЗП является достижение полной ремиссии, профилактика или снижение рисков прогрессирования хронической болезни почек, однако способы достижения этой цели могут отличаться в зависимости от тяжести течения заболевания и индивидуальных особенностей пациента. При этом существенную роль играет морфологическое исследование ткани почки, которое не только остается «золотым стандартом» диагностики большинства заболеваний, но и позволяет оценить почечный прогноз. Примерами гистологической стратификации рисков, которую учитывают при выборе схемы лечения, могут служить различные классы ВН, а также индексы его активности и хронизации, оксфордская классификация IgA-нефропатии, классификация АНЦА-ГН по Berden, а также индекс хронизации клиники Мэйо [34–37]. Кроме того, разработаны способы интегральной оценки прогноза или риска прогрессирования заболевания, объединившие морфологические и клинико-лабораторные параметры, в частности ANCA Renal Risk Score для оценки риска развития хронической почечной недостаточности у пациентов с АНЦА-ГН, стратификация риска прогрессирования ИМН, идиопатической IgA-нефропатии, АБМК-болезни и других заболеваний [24, 38–40].

Персонализация выбора терапии зависит не только от показателей, непосредственно отражающих состояние функции почек и выраженность процессов воспаления и фиброза. Важную роль может играть риск обострений заболевания, возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний, необходимость сохранения репродуктивной функции, а также степень приверженности пациента лече-

нию. Эти подходы уже зафиксированы в международных и отечественных клинических рекомендациях по нефрологии [24, 41–43].

Применение ГКС и неселективных цитостатиков

ГКС оставались одним из основных компонентов терапии ИВЗП с середины XX в. С 1950-х годов ГКС с успехом начали применять для лечения нефротического синдрома у детей, а в последующем – и в рамках терапии первичных и вторичных ГН и различных форм ТИН [44–46]. Дальнейшие открытия в области фармакологии привели к внедрению в арсенал трансплантологов, а затем и нефрологов новых цитостатических препаратов – азатиоприна и циклоспорина [47]. Комбинация ГКС с этими препаратами, а также с циклофосфамидом (ЦФ) до настоящего времени сохраняет актуальность в терапии различных форм аутоиммунного ГН [48].

В последние десятилетия подходы к применению к ГКС и неселективных синтетических цитостатиков существенно изменились. Одной из ведущих тенденций стало внедрение стероид-сберегающих схем лечения, направленных на минимизацию рисков развития нежелательных эффектов терапии ГКС путем сокращения дозы и продолжительности приема препаратов без потери эффективности, что достигается комбинацией с одним или несколькими неселективными или таргетными цитостатическими препаратами [49]. Подобные подходы разработаны и с успехом применяются в лечении АНЦА-ГН, пролиферативных форм (III/IV±V классы) ВН, ИМН и IgA-нефропатии. Монотерапия ГКС в средней дозе (до 0,5 мг/кг по преднизолону) остается стандартом лечения у пациентов с хроническим ТИН различной этиологии, а в высокой дозе – для пациентов с болезнью минимальных изменений и идиопатическим фокально-сегментарным гломерулосклерозом, но и для последних двух нозологий предложены стероид-сберегающие схемы терапии [50–52]. Помимо сокращения доз ГКС для перорального приема общепринятым становится и ограничение применения пульс-терапии ГКС в терапии не только ГН, но и ТИН, например в рамках саркоидоза [53].

Помимо применения стероид-сберегающих схем существенную роль играет и более рациональное использование наиболее агрессивных цитостатиков, в частности ЦФ. Препарат по-прежнему рекомендован для индукции ремиссии у пациентов с наиболее тяжелыми формами ВН, АНЦА-ГН и АБМК-болезни, а также при тяжелом рефрактерном течении других АИЗ [24, 54, 55]. Однако для большинства клинических ситуаций, за исключением быстро прогрессирующего ГН любой этиологии и лечения АБМК-болезни, у ЦФ есть альтернативы (аналоги микофеноловой кислоты, биологические препараты и др.). Кроме того, в большинстве случаев, за исключением АБМК-болезни, ЦФ рекомендуют вводить внутривенно в фиксированной дозе (протокол Euroloop для лечения ВН) или в дозе, скорректированной по массе тела, возрасту и скорости клубочковой фильтрации – СКФ (протокол CYCLOPS для лечения АНЦА-ассоциированных васкулитов), которые позволяют добиться снижения риска нежелательных явлений (инфекций, поражения слизистых мочевых путей, миелосупрессии) путем уменьшения кумулятивной дозы препарата.

Возможность применения перечисленных ранее подходов тесно связана и с внедрением таргетных препаратов. Первый опыт применения антагониста CD20 рецепторов В-лимфоцитов ритуксимаба для терапии ИМН представлен в 2002 г., а результаты последующих рандомизированных исследований GEMRITUX и MENTOR подтвердили

Таблица 2. Перспективы комPLEMENT-блокирующей терапии для лечения некоторых гломерулярных заболеваний [64]
Table 2. Perspectives of complement inhibitors for the treatment of some glomerular diseases [64]

Заболевание	Препараты, проходящие клинические испытания
C3-гломерулопатия	Антагонисты компонентов C5 (экулизумаб), C3 (AMY-101, ARO-C3, пегцетакоплан), рецепторов C5a (авакопан), фактора D (даникопан, BCX9930), фактора В (иптакопан), MASP2 (нарсоплимаб)
IgA-нефропатия	Антагонисты компонентов C5 (экулизумаб, равулизумаб, цемдисирам), C3 (ARO-C3, пегцетакоплан), рецепторов C5a (авакопан), фактора D (вемиркопан, BCX9930), фактора В (иптакопан), MASP2 (нарсоплимаб)
ВН	Антагонисты компонентов C5 (равулизумаб), C3 (пегцетакоплан), фактора D (вемиркопан), MASP2 (нарсоплимаб)
МН	Антагонисты C3 (пегцетакоплан), фактора D (BCX9930), фактора В (иптакопан), MASP2 (нарсоплимаб)
АНЦА-ассоциированный васкулит с поражением почек	Антагонисты рецепторов C5a (вилобелимаб)

эффективность препарата, что впоследствии отражено в международных и отечественных клинических рекомендациях [56–58]. В 2010 г. эффективность ритуксимаба для индукции ремиссии АНЦА-ассоциированного васкулита продемонстрирована в исследованиях RAVE и RITUXVAS, а дальнейшие работы показали его высокую эффективность в режиме монотерапии для профилактики обострений [59, 60]. Сегодня препарат также применяют для лечения тяжелых рефрактерных форм ВН, болезни минимальных изменений и идиопатического фокально-сегментарного гломерулосклероза, поражения почек при криоглобулинемическом васкулите, а также профилактики обострений IgG4-ассоциированного заболевания с поражением почек.

Другим анти-В-клеточным препаратом, применяемым в нефрологии, является антагонист стимулятора В-лимфоцитов белимумаб, эффективность комбинации которого со стандартной терапией ВН III и IV классов продемонстрирована в рандомизированном исследовании BLISS-LN в 2020 г. [61]. При этом, помимо биологических препаратов, появляются и новые перспективные «малые» молекулы, которые открывают новые возможности в лечении АИЗ с поражением почек, например ингибитор кальцинейрина нового поколения воклоспорин, который продемонстрировал высокую эффективность в составе мультитаргетной терапии пролиферативного ВН [62].

Отдельным направлением терапии, получившим бурное развитие в последнее десятилетие, является применение комPLEMENT-блокирующей терапии, которая изначально разработана для лечения комPLEMENT-опосредованных заболеваний, проявляющихся тромботической микроангиопатией с поражением почек. Наиболее известным и широко применяемым препаратом из этой группы является антагонист C5a-компонента комPLEMENTа экулизумаб, применяемый для лечения атипичного гемолитико-уремического синдрома [63]. Однако роль активации системы комPLEMENTа по различным путям в патогенезе поражения клубочков в дальнейшем доказана для АНЦА-ассоциированных васкулитов, IgA-нефропатии, МН, ВН и других заболеваний [64, 65]. В современную клиническую практику лечения АНЦА-ассоциированного васкулита активно входит антагонист рецепторов C5a авакопан, стероид-сберегающий эффект и эффективность которого, в том числе в улучшении почечного прогноза, продемонстрированы у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами [66–68]. В настоящее время возможность применения комPLEMENT-блокирующей терапии при различных гломерулярных заболеваниях изучают в клинических исследованиях (табл. 2).

Развитие новых направлений фармакотерапии позволяет надеяться на принципиальное улучшение прогноза заболеваний, схемы лечения которых не менялись на протяжении десятилетий. В частности, применение имлифидазы, протеазы, расщепляющей молекулы IgG, в небольшом исследовании позволило предотвратить развитие почечной недостаточности, требующей заместительной терапии, у 10 из 15 пациентов с АБМК-болезнью, у которых на момент включения в исследование СКФ составляла <15 мл/мин, что на порядок превосходит показатель в историческом контроле [69]. Кроме того, восстановление функции почек достигнуто у 5 из 10 пациентов, которые уже были диализ-зависимы в дебюте заболевания, что ранее считалось практически невозможным при применении традиционной комбинированной терапии ГКС, ЦФ и сеансами плазмообмена. Будущие направления терапии ГН могут быть связаны с относительно недавними открытиями, касающимися роли париетального эпителия в процессах повреждения клубочка, в том числе подоцитопатии и формирования клеточных полулуний [70, 71].

Таким образом, ведущей тенденцией в применении иммуносупрессивной терапии является поэтапный переход к стероид-сберегающим персонализированным мультитаргетным схемам лечения, основанным на избирательном подавлении ключевых звеньев врожденного и приобретенного иммунитета, играющих особую роль в патогенезе заболеваний.

Воздействие на неиммунные механизмы прогрессирования ХБП

Роль подавления ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в профилактике прогрессирования ХБП у пациентов с СД и недиабетической болезнью почек продемонстрирована в 1980–90-е годы [72, 73]. В настоящее время блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы широко применяют с антипротеинурической и нефропротективной целями при большинстве гломерулярных заболеваний наравне с иммуносупрессивной терапией [31]. Более того, нефропротективную терапию рассматривают в качестве 1-й линии лечения у пациентов с IgA-нефропатией, II и V классами ВН, ИМН у пациентов с низким риском прогрессирования этих заболеваний. В то же время во многих случаях этот подход не позволяет добиться оптимального контроля над проявлениями заболевания и предотвратить снижение СКФ. Опубликованные в 2023 г. данные британского Национального регистра редких заболеваний почек (RaDaR) показали, что применяемые сейчас подходы к лечению IgA-нефропатии не позволяют избежать прогрессирования заболевания

до хронической почечной недостаточности, требующей заместительной терапии, у большинства пациентов за время их жизни, в том числе в подгруппе лиц с протеинурией в диапазоне от 0,44 до менее чем 0,88 г/г, который ранее ассоциировали с низким риском неблагоприятного исхода [74]. В связи с этим следует ожидать пересмотра сложившегося подхода к оценке рисков прогрессирования ХБП при многих заболеваниях с переходом к более раннему назначению комбинированной терапии, направленной на подавление как иммунных, так и неиммунных механизмов патогенеза.

Трансляция фармакологических инноваций из смежных областей медицины расширила возможности нефропротективной терапии у пациентов с ГН. В частности, показан антипротеинурический эффект ингибиторов натрийглюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов не только с СД 2-го типа, но и недиабетическими заболеваниями почек [75].

Повышение эффективности нефропротективной терапии в будущем может быть связано с внедрением в практику антагонистов эндотелина. Опубликованные в 2023 г. результаты рандомизированного исследования PROTЕКТ продемонстрировали более значимый эффект монотерапии комбинированным антагонистом рецепторов эндотелина и ангиотензина спарсентана по сравнению с монотерапией ирбесартаном в отношении снижения протеинурии у пациентов с IgA-нефропатией [76]. Годом ранее опубликованы результаты контролируемых исследований II фазы, показавшие возможный эффект высокоселективного антагониста рецепторов эндотелина зиботентана в улучшении СКФ у пациентов с поражением почек, ассоциированным с системной склеродермией [77].

Однако несмотря на прорывы в фармакологической нефропротекции, не следует забывать о существенной роли нелекарственных методов воздействия в реализации нефропротективной стратегии. Большинство современных рекомендаций по ведению пациентов с гломерулярными АИЗ уделяют существенное внимание отказу от курения, оптимизации диеты и физической активности, поддержанию целевых значений артериального давления, профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, что в конечном счете влияет не только на почечный, но и на общий прогноз и качество жизни пациентов [24, 41, 54].

Заключение

Сформировавшаяся к настоящему времени парадигма диагностики и лечения ИВЗП возникла в результате про-

гресса в изучении механизмов патогенеза, разработки новых методов диагностики и фармакологических и нелекарственных методов лечения наряду с накоплением массива данных о закономерностях прогрессирования заболеваний у различных категорий пациентов. Дальнейший прогресс в этой области, наиболее вероятно, также будет связан с трансляцией в практику фундаментальных научных открытий в области молекулярной биологии, генетики и фармакологии, а также применением технологий анализа больших данных в области клинической медицины. При этом оптимальное применение уже существующих возможностей требует от практикующего нефролога не только узкоспециализированного набора компетенций в рамках своей клинической специальности, но и эрудиции в широком спектре смежных областей знаний, а также способности к критическому анализу новых научных данных, которые в совокупности с развитым клиническим мышлением и практическим опытом позволят наилучшим образом реализовать персонализированный подход к ведению пациентов.

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

АБМК-болезнь – болезнь, ассоциированная с антителами к базальной мембране клубочка
 АИЗ – аутоиммунные заболевания
 АНЦА-ГН – гломерулонефрит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов
 АТ – антитела
 ВН – волчаночный нефрит
 ВЗП – воспалительные заболевания почек
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ГН – гломерулонефрит

ИВЗП – иммуновоспалительные заболевания почек
 ИМН – идиопатическая мембранозная нефропатия
 МН – мембранозная нефропатия
 СД – сахарный диабет
 СКВ – системная красная волчанка
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 ТИН – тубулоинтерстициальные нефриты
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ЦФ – циклофосфамид
 IgA – иммуноглобулин А

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32203-7
- Rhee CM, Kovesdy CP. Spotlight on CKD deaths – increasing mortality worldwide. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(4):199. DOI:10.1038/NRNEPH.2015.25
- Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int*. 2019;96(5):1048-50. DOI:10.1016/J.KINT.2019.07.012
- Есаиян А.М., Арутюнов Г.П., Мелихов О.Г. Распространенность хронической болезни почек среди пациентов, обратившихся в учреждения первичной медико-санитарной помощи. Результаты проспективного

- наблюдательного исследования в 12 регионах России. *Клиническая нефрология*. 2021;13(3):6-16 [Esayan AM, Arutyunov GP, Melikhov OG. Prevalence of chronic kidney disease among primary care patients in 12 regions of Russia. *Clinical Nephrology*. 2021;13(3):6-16 (in Russian)]. DOI:10.18565/nephrology.2021.3.6-16
5. Heron M. Deaths: Leading causes for 2019. *Natl Vital Stat Rep*. 2021;70(9):1-114. DOI:10.15620/cdc:107021
 6. Ahmad FB, Cisewski JA, Xu J, Anderson RN. COVID-19 Mortality Update – United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(18):493-6. DOI:10.15585/MMWR.MM7218A4
 7. Румянцева Е.И. Хроническая болезнь почек как глобальная проблема для общественного здоровья: динамика заболеваемости и смертности. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2021;1-2:41-9 [Rumyantseva EI. Chronic kidney disease as a global public health problem: Trends in morbidity and mortality. *Health Care Standardization Problems*. 2021;1-2:41-9 (in Russian)]. DOI:10.26347/1607-2502202101-02041-049
 8. Hesaraki M, Behzadmehr R, Goli H, et al. Causes of chronic kidney disease in the general population of Iran: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Ther*. 2022;18(7):584-90. DOI:10.1016/J.NEPHRO.2022.09.001
 9. Bowman W. On the structure and use of the Malpighian bodies of the kidney, with observations on the circulation through that gland. *Philos Trans R Soc Lond*. 1842;132:57-80. DOI:10.1098/RSTL.1842.0005
 10. Morel F. The loop of Henle, a turning-point in the history of kidney physiology. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(10):2510-5. DOI:10.1093/NDT/14.10.2510
 11. Fogazzi GB, Cameron JS. Urinary microscopy from the seventeenth century to the present day. *Kidney Int*. 1996;50(3):1058-68. DOI:10.1038/KI.1996.409
 12. Richet G. From Bright's disease to modern nephrology: Pierre Rayer's innovative method of clinical investigation. *Kidney Int*. 1991;39(4):787-92. DOI:10.1038/KI.1991.96
 13. Jaffe M. Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem Harn erzeugt und Über eine neue Reaction des Kreatinins. *Z Physiol Chem*. 1886;10:391-400. DOI:10.1515/bchm1.1886.10.5.391
 14. Cameron S, Hicks J. The introduction of renal biopsy into nephrology from 1901 to 1961: A paradigm of the forming of nephrology by technology. *Am J Nephrol*. 1997;17(3-4):347-58. DOI:10.1159/000169122
 15. Mellors RC, Arias-Stella J, Siegel M, Pressman D. Analytical pathology. II. Histopathologic demonstration of glomerular-localizing antibodies in experimental glomerulonephritis. *Am J Pathol*. 1955;31(4):687-715. PMID:14388127
 16. Farquhar MG, Vernier RL, Good RA. An electron microscope study of the glomerulus in nephrosis, glomerulonephritis, and lupus erythematosus. *J Exp Med*. 1957;106(5):649-60. DOI:10.1084/JEM.106.5.649
 17. Germuth FG Jr, McKinnon GE. Studies on the biological properties of antigen-antibody complexes. I. Anaphylactic shock induced by soluble antigen-antibody complexes in unsensitized normal guinea pigs. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1957;101(1):13-44. PMID:13436933
 18. Dixon FJ. The pathogenesis of glomerulonephritis. *Am J Med*. 1968;44(4):493-8. DOI:10.1016/0002-9343(68)90050-8
 19. Lerner RA, Glasscock RJ, Dixon FJ. The role of anti-glomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *J Exp Med*. 1967;126(6):989-1004. DOI:10.1084/JEM.126.6.989
 20. Beck LH, Bonegio RGB, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2009;361(1):11-21. DOI:10.1056/NEJMOA0810457
 21. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: Tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet*. 1985;325(8426):425-9. DOI:10.1016/S0140-6736(85)91147-X
 22. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2003;63(3):1164-77. DOI:10.1046/j.1523-1755.2003.00843.x
 23. Willows J, Brown M, Sheerin NS. The role of complement in kidney disease. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(2):156-60. DOI:10.7861/CLINMED.2019-0452
 24. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4):S1-S276. DOI:10.1016/j.kint.2021.05.021
 25. Tomana M, Novak J, Julian BA, et al. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest*. 1999;104(1):73-81. DOI:10.1172/JCI5535
 26. Sethi S, Madden B. Mapping antigens of membranous nephropathy: Almost there. *Kidney Int*. 2023;103(3):469-72. DOI:10.1016/j.kint.2023.01.003
 27. Watts AJB, Keller KH, Lerner G, et al. Discovery of autoantibodies targeting nephrin in minimal change disease supports a novel autoimmune etiology. *J Am Soc Nephrol*. 2021;33(1):238-52. DOI:10.1681/ASN.2021060794
 28. Nasr SH, Vrana JA, Dasari S, et al. DNAJB9 is a specific immunohistochemical marker for fibrillary glomerulonephritis. *Kidney Int Rep*. 2018;3(1):56-64. DOI:10.1016/J.EKIR.2017.07.017
 29. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012;366(6):539-51. DOI:10.1056/NEJMRA1104650
 30. Тареев Е.М. Нефриты. М.: Медгиз, 1958 [Tareev EM. Nefrity. Moscow: Medgiz, 1958 (in Russian)].
 31. Бобкова И.Н., Ватазин А.В., Ветчинникова О.Н. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек. 2020. Ассоциация нефрологов России. Режим доступа: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf. Ссылка активна на 08.10.2023 [Bobkova IN, Vatazin AV, Vetchinnikova ON. Clinical guidelines. Chronic kidney disease. 2020 Russian Association of Nephrologists. Available at: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf. Accessed: 08.10.2023 (in Russian)].
 32. Romagnani P, Kitching AR, Leung N, Anders HJ. The five types of glomerulonephritis classified by pathogenesis, activity and chronicity (GN-AC). *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(Suppl. 2):iii3-ii10. DOI:10.1093/NDT/GFAD067
 33. Буланов Н.М., Новиков П.И., Литвинова М.А., Моисеев С.В. Эволюция классификации системных васкулитов: от эпонимов к современным критериям. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):704-8 [Bulanov NM, Novikov PI, Litvinova MA, Moiseev SV. Classification of systemic vasculitis: Evolution from eponyms to modern criteria. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(5):704-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.05.201503
 34. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004;65(2):521-30. DOI:10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x
 35. Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: Rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int*. 2009;76(5):534-45. DOI:10.1038/KI.2009.243
 36. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(10):1628-36. DOI:10.1681/ASN.2010050477
 37. Sethi S, Fervenza FC. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(2):193-9. DOI:10.1093/NDT/GFY220
 38. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2018;94(6):1177-88. DOI:10.1016/j.kint.2018.07.020
 39. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, et al. Evaluating a new international risk-prediction tool in IgA nephropathy. *JAMA Intern Med*. 2019;179(7):942-52. DOI:10.1001/JAMAINTERNMED.2019.0600
 40. Floyd L, Bate S, Hadi Kafagi A, et al. Risk stratification to predict renal survival in anti-glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol*. 2023;34(3):505-14. DOI:10.1681/ASN.2022050581
 41. Буланов Н.М., Добронравов В.А., Захарова Е.В., и др. Поражение почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах (АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит). Ассоциация нефрологов России. Режим доступа: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/02/ANCA.pdf>. Ссылка активна на 08.10.2023 [Bulanov NM, Dobronravov VA, Zakharova EV, et al. Kidney damage in ANCA-associated vasculitis (ANCA-associated glomerulonephritis). Association of Nephrologists of Russia. Available at: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/02/ANCA.pdf>. Accessed: 08.10.2023 (in Russian)].
 42. Бобкова И.Н., Ватазин А.В., Добронравов В.А., и др. Гломерулярные болезни: фокально-сегментарный гломерулосклероз. 2022. Ассоциация нефрологов России. Режим доступа: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/04/fsgs.pdf>. Ссылка активна на 08.10.2023 [Bobkova IN, Vatazin AV, Dobronravov VA, et al. Glomerular diseases: focal segmental glomerulosclerosis. 2022. Russian Association of Nephrologists. Available at: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/04/fsgs.pdf>. Accessed: 08.10.2023 (in Russian)].
 43. Бобкова И.Н., Буланов Н.М., Ватазин А.В., и др. Диагностика и лечение волчаночного нефрита. Ассоциация нефрологов России. Режим доступа: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/09/lupus.pdf>. Ссылка активна на 08.10.2023 [Bobkova IN, Bulanov NM, Vatazin AV, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Association of Nephrologists of Russia. Available at: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/09/lupus.pdf>. Accessed: 08.10.2023 (in Russian)].

44. Barnett HL, McNamara H, McCrory W, et al. The effects of ACTH and cortisone on the nephrotic syndrome. *AMA Am J Dis Child.* 1950;80(3):519-20. PMID:14770467
45. Pollak VE, Pirani CL, Kark RM. Effect of large doses of prednisone on the renal lesions and life span of patients with lupus glomerulonephritis. *J Lab Clin Med.* 1961;57:495-511. PMID:13736844
46. Тареев Е.М., Насонова В.А. Место стероидных гормонов в комплексном лечении так называемых больших коллагенозов. *Советская медицина.* 1960;12:3-12 [Tareev EM, Nasonova VA. The place of steroid hormones in the complex treatment of the so called major collagenosis. *Soviet Meidicine.* 1960;12:3-12 (in Russian)].
47. Calne RY, Thiru S, McMaster P, et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet.* 1978;2(8104-5):1323-7. DOI:10.1016/S0140-6736(78)91970-0
48. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med.* 1986;314(10):614-9. DOI:10.1056/NEJM198603063141004
49. Буланов Н.М., Бобкова И.Н., Моисеев С.В. Современная парадигма применения глюкокортикостероидов для лечения иммуновоспалительных заболеваний почек. *Терапевтический архив.* 2023;95(6):451-6 [Bulanov NM, Bobkova IN, Moiseev SV. State-of-the-art paradigm of corticosteroid therapy for immune-mediated inflammatory kidney diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(6):451-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.06.202265
50. Medjeral-Thomas NR, Lawrence C, Condon M, et al. Randomized, controlled trial of tacrolimus and prednisolone monotherapy for adults with de novo minimal change disease: A multicenter, randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(2):209-18. DOI:10.2215/CJN.06180519
51. Li X, Liu Z, Wang L, et al. Tacrolimus monotherapy after intravenous methylprednisolone in adults with minimal change nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(4):1286-95. DOI:10.1681/ASN.2016030342
52. Duncan N, Dhaygude A, Owen J, et al. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(12):3062-7. DOI:10.1093/NDT/GFH536
53. Mahevas M, Audard V, Rousseau A, et al. Efficacy and safety of methylprednisolone pulse followed by oral prednisone vs. oral prednisone alone in sarcoidosis tubulointerstitial nephritis: A randomized, open-label, controlled clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(4):961-8. DOI:10.1093/NDT/GFAC227
54. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):S713-23. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-216924
55. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 Update. *Ann Rheum Dis.* 2023;ard-2022-223764. DOI:10.1136/ARD-2022-223764
56. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet.* 2002;360(9337):923-4. DOI:10.1016/S0140-6736(02)11042-7
57. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, et al. Rituximab for severe membranous nephropathy: A 6-month trial with extended follow-up. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(1):348-58. DOI:10.1681/ASN.2016040449
58. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;381(1):36-46. DOI:10.1056/NEJMOA1814427
59. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221-32. DOI:10.1056/NEJMoa0909905
60. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):211-20. DOI:10.1056/NEJMoa0909169
61. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1117-28. DOI:10.1056/NEJMOA2001180
62. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF 3rd, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int.* 2019;95(1):219-31. DOI:10.1016/J.KINT.2018.08.025
63. Козловская Н.Л., Прокопенко Е.И., Эмирова Х.М., Серикова С.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология и диализ.* 2015;17(3):242-64 [Kozlovskaya NL, Prokopenko EI, Emirova KhM. Clinical guideline for the diagnosis and treatment of atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nephrologiya and Dialys.* 2015;17(3):242-64 (in Russian)].
64. Fakhouri F, Schwotzer N, Golshayan D, Frémeaux-Bacchi V. The rational use of complement inhibitors in kidney diseases. *Kidney Int Rep.* 2022;7(6):1165-78. DOI:10.1016/J.EKIR.2022.02.021
65. Moiseev S, Lee JM, Zyкова А, et al. The alternative complement pathway in ANCA-associated vasculitis: Further evidence and a meta-analysis. *Clin Exp Immunol.* 2020;202(3):394-402. DOI:10.1111/cei.13498
66. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(9):2756-67. DOI:10.1681/ASN.2016111179
67. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2021;384(7):599-609. DOI:10.1056/NEJMOA2023386
68. Cortazar FB, Cerda J, Dhanani R, et al. Avacopan in patients with rapidly progressive glomerulonephritis requiring dialysis. *Kidney Int Rep.* 2023;8(8):1687-91. DOI:10.1016/J.EKIR.2023.05.017
69. Uhlin F, Szpirt W, Kronbichler A, et al. Endopeptidase cleavage of anti-glomerular basement membrane antibodies in vivo in severe kidney disease: An open-label phase 2a study. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(4):829-38. DOI:10.1681/ASN.2021111460
70. Li ZH, Guo XY, Quan XY, et al. The role of parietal epithelial cells in the pathogenesis of podocytopathy. *Front Physiol.* 2022;13:832772. DOI:10.3389/FPHYS.2022.832772
71. Melica ME, Antonelli G, Semeraro R, et al. Differentiation of crescent-forming kidney progenitor cells into podocytes attenuates severe glomerulonephritis in mice. *Sci Transl Med.* 2022;14(657). DOI:10.1126/SCITRANSLMED.ABG3277
72. Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, et al. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet.* 1997;349(9069):1857-63. DOI:10.1016/S0140-6736(96)11445-8
73. Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G, et al. Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *N Engl J Med.* 1985;313(26):1617-20. DOI:10.1056/NEJM198512263132601
74. Pitcher D, Braddon F, Hendry B, et al. Long-term outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023;18(6):727-38. DOI:10.2215/CJN.000000000000135
75. Caravaca-Fontán F, Stevens K, Padrón M, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in primary and secondary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;gfd175. DOI:10.1093/ndt/gfd175
76. Heerspink HJL, Radhakrishnan J, Alpers CE, et al. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: A prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial. *Lancet.* 2023;401(10388):1584-94. DOI:10.1016/S0140-6736(23)00569-X
77. Stern EP, Host LV, Wanjiku I, et al. Zibotentan in systemic sclerosis-associated chronic kidney disease: A phase II randomised placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):130. DOI:10.1186/S13075-022-02818-6

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

Факультетская терапевтическая клиника им. В.Н. Виноградова Сеченовского Университета: флагман терапевтической службы Российской Федерации

В.В. Фомин[✉], О.В. Благова, Н.С. Морозова, М.И. Сердюк, В.В. Роюк

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

Аннотация

Представлена история Факультетской терапевтической клиники Сеченовского Университета. Обсуждаются этапы становления ее терапевтической школы. Подробно описаны диагностические и лечебные методы, впервые разработанные и внедренные в клинику.

Ключевые слова: Факультетская терапевтическая клиника, Клиника факультетской терапии, терапия, история

Для цитирования: Фомин В.В., Благова О.В., Морозова Н.С., Сердюк М.И., Роюк В.В. Факультетская терапевтическая клиника им. В.Н. Виноградова Сеченовского Университета: флагман терапевтической службы Российской Федерации. Терапевтический архив. 2023;95(12):1083–1091. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202503

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

V. N. Vinogradov Faculty Therapy Clinic of Sechenov University: the flagship of the therapeutic service of the Russian Federation. A review

Victor V. Fomin[✉], Olga V. Blagova, Natalia S. Morozova, Margarita I. Serdyuk, Valeriy V. Royuk

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

Abstract

The history of the Faculty Therapy Clinic of Sechenov University is presented. The stages of the formation of its therapeutic school are discussed. Diagnostic and therapeutic methods first developed and implemented in the clinic are described in detail.

Keywords: faculty therapy clinic, therapy, history

For citation: Fomin VV, Blagova OV, Morozova NS, Serdyuk MI, Royuk VV. V.N. Vinogradov Faculty Therapy Clinic of Sechenov University: the flagship of the therapeutic service of the Russian Federation. A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1083–1091. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202503

Последние годы в жизни Факультетской терапевтической клиники (ФТК) им. В.Н. Виноградова Сеченовского Университета отмечены рядом знаменательных дат. Так, 2021 г. представлен тремя исключительно значимыми событиями – 175-летием со дня открытия клиники (хотя фактически она старше на 40 с лишним лет) и юбилеями

двух ее последних многолетних директоров – Владимира Ивановича Маколкина (90 лет со дня рождения) и Виталия Андреевича Сулимова (70 лет со дня рождения).

И сегодня звучит от студентов традиционный вопрос – чем отличается факультетский курс терапии от госпитального? Такие названия получили разные по своим задачам

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Фомин Виктор Викторович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2682-4417

[✉]**Victor V. Fomin**. E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2682-4417

Благова Ольга Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-5253-793X

Olga V. Blagova. ORCID: 0000-0002-5253-793X

Морозова Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-4262-5020

Natalia S. Morozova. ORCID: 0000-0002-4262-5020

Сердюк Маргарита Ивановна – канд. мед. наук, врач-методист общепольничного медицинского персонала Университетской клинической больницы №1. ORCID: 0000-0003-2383-4596

Margarita I. Serdyuk. ORCID: 0000-0003-2383-4596

Рюк Валерий Валерьевич – канд. мед. наук, глав. врач Университетской клинической больницы №1, доц. каф. общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана. ORCID: 0000-0002-4966-3767

Valeriy V. Royuk. ORCID: 0000-0002-4966-3767

клиники, одновременно созданные с целью последовательного преподавания курса терапии в 1846 году. Причем факультетские клиники имели название во множественном числе, поскольку под одной крышей разместились и терапевтическая, и хирургическая клиники. Соответствующие кафедры факультетских клиник также носили название терапевтической и хирургической. Следует подчеркнуть, что слова «факультетская» и «госпитальная» в последние годы легитимизированы в названиях соответствующих дисциплин Федеральных государственных образовательных стандартов высшего образования (например, в специализации «Лечебное дело»).

Какова же предыстория открытия университетских факультетских клиник? Она достаточно хорошо известна и изучена, неоднократно изложена как в специальной литературе по истории медицины, так и в более популярных работах (см., например, публикацию сотрудников ФТК в журнале «Терапевтический архив» за 2010 год [1]). Однако в свете непрерывных реформ медицинского образования и здравоохранения в целом многие аспекты этой истории видятся сегодня по-новому и, во всяком случае, требуют напоминания. Необходимость преподавания клинических дисциплин у постели больного стала ясна уже вскоре после открытия в 1758 г. медицинского факультета Императорского Московского университета. С 1772 г. началось чтение курса практической медицины (Петром Дмитриевичем Вениаминовым, затем Семеном Герасимовичем Зыбелиным), однако преподаватели были лишены возможности систематически демонстрировать больных.

Лишь в 1805 г. в результате принятия нового Устава университета ученику и преемнику С.Г. Зыбелина Федору Герасимовичу Политковскому удалось реализовать идею создания клиники при Университете – 30 августа открыт первый Клинический институт на 12 коек, из которых 3 были терапевтическими. Именно с этого момента и ведет свою историю ФТК им. В.Н. Виноградова – старейшая терапевтическая клиника России. Уже в те годы неотъемлемой частью обучения в клинике стали еженедельные клинические разборы, проводившиеся лично директором и фактически в неизменном виде сохранившиеся до сего дня. Необходимость расширения клиники в совокупности с событиями 1812 г. (хотя здание клиники, одно из немногих в центре Москвы, не пострадало) привело к открытию 25 сентября 1820 г. второго Клинического института, в котором самое деятельное участие принял его директор и декан медицинского факультета Матвей Яковлевич Мудров. Одновременно на той же Никитской улице открыт Медицинский институт, в котором воспитанники жили и изучали теоретические предметы. Необходимость ездить по городу («бегать по больницам») была таким образом сведена к минимуму.

Но главная задача клиники на 50 коек (12 из них терапевтические) состояла в целенаправленном подборе больных для обучения студентов. Именно М.Я. Мудров наиболее ясно сформулировал смысл факультетского (т.е. преподававшегося непосредственно при факультете) курса терапии – изучение наиболее распространенных болезней на малом числе больных. «В Клинический Институт преимущественно принимаются страждущие обыкновенными болезнями, или кои чаще встречаются в людском кругу, и сии болезни знать необходимо нужно <...> ум молодого врача должен быть заранее приготовлен к лечению оных. Ибо его практика и успешный ход начинается с сих болезней». Еще через 15 лет (в 1835 г.) новым Уставом университета закрепили разделение кафедры патологии,

терапии и клиники на теоретическую (частной патологии и терапии) и клиническую, получившую название кафедры терапевтической клиники. Уже этим подчеркивалась первоочередная роль клиники в деле практического (собственно клинического) обучения студентов.

В 1842 г. возглавил кафедру и клинику Александр Иванович Овер – русский подданный и патриот французского происхождения, непосредственный ученик М.Я. Мудрова, блестяще зарекомендовавший себя в ходе дополнительного обучения в Европе и оставленный учителем при университете. Одновременно с терапией А.И. Овер владел обширной хирургической практикой и создал фундаментальный атлас в 4 томах «Selecta praxis medico-chirurgicae», бесценный экземпляр которого хранится на современной нам университетской кафедре патологической анатомии, зримо свидетельствуя о тесном родстве двух специальностей и символизируя десятилетиями развивающееся сотрудничество терапевтов ФТК и морфологов.

Именно А.И. Оверу, одному из четырех главных разработчиков реформы медицинского образования 1845 г. и авторов «Дополнительного постановления о медицинском факультете Императорского Московского университета» (наряду с Федором Ивановичем Иноземцевым, Андреем Ивановичем Полем и Михаилом Вильгельмовичем Рихтером), суждено было стать первым директором ФТК. Основной смысл реформы медицинского образования состоял в введении поэтапного клинического преподавания (которое не вмещалось уже в рамки одного курса): за теоретическим курсом на кафедре частной патологии и терапии следовали курсы семиотики и терапии на кафедре факультетской клиники, а дополнительный (пятый) год обучения отводили работе студентов у постелей больных на базе Ново-Екатерининской больницы, где вновь открыты госпитальные клиника и кафедра. Весь основной состав терапевтической кафедры факультетской клиники переехал в новое здание на Рождественке (ныне принадлежит имущественному комплексу Московского архитектурного института), где 28 сентября 1846 г. состоялось открытие университетских факультетских клиник на 120 коек.

В госпитальных же клиниках (проект А.И. Поля и Иосифа Васильевича Варвинского от 1848 г.) «внимание учащихся должно быть обращено на целые группы однородных случаев; они должны приучаться смотреть один и тот же болезненный процесс в различных его проявлениях <...>, знакомиться с наблюдениями различных эпидемий, с правильным и рациональным употреблением медицинской статистики, с порядком госпитальной службы». Практически до конца XIX в. принцип разделения клиник соблюдался во всей полноте, но строительство клинического городка на Девичьем поле, принявшего в здания-близнецы и факультетские, и госпитальные клиники (1890 г.), неизбежно привело к постепенному размыванию различий. Этому способствовало усложнение и расширение учения о внутренних болезнях – даже наиболее частые и типичные из них уже не могли преподавать в рамках годичного курса в ФТК. Неизбежны стали как перенос части нозологий на госпитальный курс, так и введение элементов дифференциальной диагностики в курс факультетский.

Вероятно, не будет большим преувеличением сказать, что уже с конца XIX в. различия между факультетской и госпитальной клиниками в большей степени определялись особенностями терапевтических школ, нежели принципом подбора больных. Именно в те годы клиниками руководили такие яркие личности, как Григорий Антонович Захарин и Алексей Александрович Остроумов (начинавший,

кстати, ординатором у Г.А. Захарьина). Ни одному другому директору ФТК не посвящено столько научных исследований, беллетристических и художественных произведений, сколько приходится их на долю Г.А. Захарьина. Его личность вызывает непреходящий интерес (в кругу его исследователей и почитателей – община храма Владимирской иконы Божией Матери в Куркино, где находится усыпальница семьи Захарьиных), сотрудники ФТК и потомки Григория Антоновича не только являются постоянными гостями в Куркино, но и ведут научные исследования его неизданных и малоизвестных трудов [2].

В каждый новый период жизни ФТК открываются новые грани наследия Г.А. Захарьина, которое далеко не ограничивается его печатными трудами. Для современного интерниста, преподавателя терапии Григорий Антонович – прежде всего создатель уникального метода клинического обследования больного (и в первую очередь подробнейшего опроса), «идеологии диагностического поиска» (по В.И. Маколкину). Основные принципы такого подхода применял еще М.Я. Мудров (автор знаменитого «лечить не болезнь, а больного»), но именно Г.А. Захарьин довел до совершенства метод, которым восхищались по всей Европе. Стало традицией противопоставление школ Захарьина и Боткина (более «научной»). Однако главный современный историограф ФТК и ее легендарный профессор, наш учитель Александр Викторович Недоступ, всегда говорил по этому поводу, что во времена Захарьина медицинская наука в современном ее понимании только зарождалась, в распоряжении клиницистов не было практически ничего из столь привычных нам диагностических и лабораторных методов – не было электрокардиографии, не было рентгенографии, не говоря уже об иных «визуализирующих методиках». По сути дела, в руках Г.А. Захарьина были только самые простые анализы крови и мочи, и великая мудрость и врачебное искусство его состояли в том, что он умел обходиться этими скудными средствами, не переоценивая роли лабораторной диагностики и восполняя все недостающее опросом и виртуозным физическим исследованием больного. Столь же мудрым был подход к лечению, возможности которого в те времена также были весьма ограниченными, и тем не менее умение глубоко вникнуть в каждого больного, выделить уникальные особенности его жизни, организма и болезни помогали найти верный подход и успешно помогать самым тяжелым пациентам.

Хочется процитировать еще одного автора начала XX в.: «Деятельность врача есть дело служения, а не дело дохода; а в обхождении с больными – это есть не обобщающее, а индивидуализирующее рассмотрение, и в диагнозе мы призваны не к отвлеченной "конструкции" болезни, а к созерцанию ее своеобразия. <...> пациент совсем не есть отвлеченное понятие, состоящее из абстрактных симптомов: он есть живое существо, душевно-духовное и страдающее; он совсем индивидуален по своему телесно-душевному составу и совсем своеобразен по своей болезни. Именно таким должен врач увидеть его, постигнуть и лечить. <...> Я должен почувствовать моего пациента, мне надо добраться до него и принять его в себя. Мне надо, так сказать, взять его за руку, войти с ним вместе в его "жизненный дом" и вызвать в нем творческий, целительный подъем сил. Но если мне это удалось, то вот – я уже полюбил его. А там, где мне это не удавалось, там все лечение шло неверно и криво» [3]. Это написано философом Иваном Александровичем Ильиным (от имени врача). И написано как будто о лучших врачах ФТК, врачах мудровской, захарьинской школы.

Уход Г.А. Захарьина из клиники был вызван политическими причинами, но преемственность не прервалась – в последующие десятилетия клиникой руководили его ученики и ученики учеников – Петр Михайлович Попов, Леонид Ефимович Голубинин, Николай Федорович Голубов, Дмитрий Дмитриевич Плетнев, Михаил Иосифович Вихерт, Максим Петрович Кончаловский. Именно от Г.А. Захарьина пришло в ФТК внимание к этиологии болезней и поиск возможностей «каузального», «коренного» лечения. Возникшие на рубеже веков новые диагностические и терапевтические возможности внедрялись в клинику незамедлительно и, соединяясь с традиционным всесторонним подходом к больному, делали ФТК одним из лидеров клинической медицины в России, в том числе советской.

Изложение истории факультетской хирургической клиники будет неполным без упоминания профессора Максима Петровича Кончаловского, возглавлявшего клинику с 1929 по 1942 г. Автор трехтомных лекций по внутренним болезням, Максим Петрович был одним из наиболее востребованных врачей Москвы и принадлежал к выдающемуся роду, из которого вышли многие яркие представители российской интеллигенции. Он принимал участие в лечении В.И. Ленина, его пациентами были практически все выдающиеся актеры МХАТа. М.П. Кончаловский одним из первых в России стал внедрять функциональные и биохимические диагностические методы в рутинную практику терапевтической службы [4]. Среди учеников Максима Петровича – профессор Зинаида Адамовна Бондарь, возглавлявшая факультетскую терапевтическую клинику в 1960-х годах, профессора Сергей Александрович Гиляревский, Георгий Павлович Шульцев, Нина Максимовна Кончаловская. Особняком в этой плеяде стоит имя выдающегося российского терапевта, академика Академии медицинских наук СССР Евгения Михайловича Тарева. В настоящее время имя М.П. Кончаловского носит Городская клиническая больница №3 Департамента здравоохранения Москвы, с которой сотрудничает факультетская хирургическая клиника.

С 1942 г. клиникой руководил академик Владимир Никитич Виноградов, имя которого ФТК получила сразу после его смерти в 1964 г. С ним связаны исследования поражения почек при туберкулезе, сепсиса, ревматизма, организация кардиоревматологических кабинетов, создание первого отделения кардиореанимации [5], первое применение гастроскопии и бронхоскопии в терапевтической клинике, внедрение радиоизотопной диагностики и катетеризации сердца, велись многолетние клинко-экспериментальные работы по электрокардиографии при различных патологических состояниях.

Но прежде всего Владимир Никитич оставался настоящим врачом ФТК. Он не только был личным врачом И.В. Сталина и постоянным консультантом Кремля (позднее один из главных фигурантов «дела врачей»). Старшие сотрудники ФТК рассказывают, как в послевоенные годы к нему обратилась за врачебной помощью супруга У. Черчилля. Проведя в беседе с Виноградовым три часа, она вышла потрясенная и сообщила о своем решении отныне лечиться только у него. Надо ли говорить, что «простым» пациентам Владимир Никитич уделял не меньше внимания, его требовательность к врачам стала легендарной и вытекала из главного принципа – «все для больного». Элементы халтуры невозможно представить себе в Виноградовской клинике, касалось ли это диагностического, лечебного, учебного процесса или научной работы сотрудников, которых он всесторонне поддерживал.

В.Н. Виноградов был одним из последних великих терапевтов. Ему принадлежат слова, сказанные под конец жизни: «умру я – и останутся одни -логии». Но процесс этот неизбежен. Уже Г.А. Захарьин понимал необходимость специализации, он активно способствовал выделению из ФТК детской, гинекологической клиник, фтизиатрии. И тем не менее это не может не вызывать сожаления. Именно во времена В.Н. Виноградова окончательно сложились те направления клинической и научной деятельности ФТК, которые остаются главными и сегодня – кардиология, пульмонология, гастроэнтерология. Однако все мы продолжаем считать себя терапевтами.

И это в полной мере справедливо в отношении нашего учителя – Владимира Ивановича Маколкина. Большинству из нас посчастливилось в той или иной мере учиться у Владимира Ивановича. Имя его знает, пожалуй, каждый студент медицинского вуза России. Написанный В.И. Маколкиным совместно со Светланой Ивановной Овчаренко учебник по внутренним болезням выдержал шесть изданий (первое 1987 г., последнее 2011 г. в соавторстве с Виталием Андреевичем Сулимовым), удостоен премии Правительства Российской Федерации (2002 г.) и долгое время был базовым руководством для изучения этой дисциплины на 4–6 курсах.

Как и большинство его предшественников, В.И. Маколкин родился не в Москве (в Саранске), но изучал медицину в Первом МОЛМИ им. И.М. Сеченова, в Виноградовской клинике, принципами которой он проникся с первых шагов в терапии. Окончив институт в 1955 г., Владимир Иванович навсегда остался в ФТК, пройдя традиционный путь в качестве ординатора, аспиранта, затем ассистента, доцента, и в 1968 г. стал профессором кафедры факультетской терапии. Он застал в клинике не только В.Н. Виноградова, рядом с которым работал последние 10 лет его жизни, но и плеяду его самых близких сотрудников и учеников, которых также считал своими учителями – Виталия Григорьевича Попова, Николая Сергеевича Смирнова, Ивана Ивановича Сивкова, Зинаиду Адамовну Бондарь. В 1977 г. В.И. Маколкин унаследовал от Зинаиды Адамовны пост директора ФТК и занимал его на протяжении 27 лет (дольше руководил клиникой только Г.А. Захарьин). Продолжая традиции школы, он оставался прежде всего терапевтом, клиницистом широкого профиля.

Вероятно, «попадание» В.И. Маколкина именно в ФТК было предопределено сочетанием в нем глубокого интереса к внутренней медицине вообще и к современным аспектам кардиологии в частности. Кардиология стала для Владимира Ивановича особенно любимой областью со времен его работы с В.Н. Виноградовым и В.Г. Поповым. Абсолютно «факультетской» была неиссякаемая любовь его к клинической работе – во все годы, в любое время необходимость посмотреть тяжелого или неясного больного оставалась для него главным делом, ради которого он с радостью откладывал другие. Это было то, что он по-настоящему любил и умел, что бесконечно его увлекало. Способность серьезно увлекаться и увлекать других вообще была ему свойственна, ни в каком возрасте Владимира Ивановича нельзя назвать равнодушным. Одним из главных многолетних его увлечений в медицине стали клапанные пороки сердца.

Уже кандидатская диссертация В.И. Маколкина (1960 г.) носила название «Векторкардиография в диагностике приобретенных пороков сердца», дальнейшему изучению этой проблемы посвящена и докторская диссертация «Электрическая активность миокарда при врожденных и

приобретенных пороках сердца» (1968 г.). Современному студенту уже сложно понять, чем была в те годы векторкардиография – в отсутствие каких-либо методов визуализации сердца (за исключением рентгенографии) она открывала простор для дифференцированной оценки состояния камер сердца, но и требовала от исследователя прекрасного пространственного воображения. Сотрудники вспоминают, что в те годы Владимир Иванович всегда носил в кармане халата небольшого пупса, которого доставал и вертел в руках, стараясь лучше представить себе связь записанных векторкардиограмм с теми или иными динамическими процессами в сердце.

В последующие годы им написана монография «Приобретенные пороки сердца», давно ставшая классической и многократно переиздававшаяся (1976, 1986, 2000, 2003 и 2008 г.). Студенты и сотрудники ФТК имели возможность не только слушать лекции Владимира Ивановича, отличавшиеся ясностью изложения и глубоким знанием проблемы, но и учиться аускультации сердца, которая в его исполнении была более точна, чем любое ультразвуковое исследование. В том же ряду стоят и последующие монографии В.И. Маколкина, всегда подводившие итог собственных многолетних исследований, – «Электрокардиография и векторкардиография в диагностике пороков сердца» (1973 г.), «Предсердная электрокардиография» (1973 г.), «ЭКГ: анализ и толкование» (2000 г.). Можно сказать, что подобно Г.А. Захарьину Владимир Иванович в совершенстве владел современными ему методами физического и инструментального обследования, не нуждаясь в появившихся позднее визуализирующих методиках (хотя и не пренебрегая ими, конечно).

Работы В.И. Маколкина охватывали различные области внутренней медицины, их отличали четкая клиническая направленность, стремление понять механизмы развития болезни. При этом ему свойственно стремление к обобщениям, поиску закономерностей течения внутренних болезней, определению их стадийности и различных клинических «масок» заболеваний. Одной из самых сложных (и с научной точки зрения, и на практике) проблем, в изучении которой В.И. Маколкин имеет несомненный приоритет, была проблема функциональной патологии сердца. В частности, по результатам инвазивного исследования метаболических процессов в миокарде (зондирование сердца с исследованием в венозной и артериальной крови ряда субстратов) им выдвинуто положение о «дисрегуляторно-метаболическом субстрате» функциональных болезней сердца. Итогом работы в данном направлении явились монографии «Нейроциркуляторная дистония в практике терапевта» (1985 г.) и «Нейроциркуляторная дистония» (1995 г.).

В этой связи нельзя не сказать самых теплых и благодарных слов в адрес ближайшего соратника Владимира Ивановича в этой области – доцента кафедры факультетской терапии доктора медицинских наук Станислава Алексеевича Аббакумова. Для многих из нас, начинавших свою клиническую работу в ФТК ординаторами в отделении общей терапии, именно он становился непосредственным клиническим руководителем. Работа с ним была ежедневной школой мастерства клинической диагностики на основе высокочувствительных мануальных и аускультативных навыков, общения с самыми разными и «неудобными» для других врачей пациентами, четкой и простой диагностической мысли, основанной на умении отделить важное от второстепенного, заметить и услышать то, что не заметили другие, лечения больных не только препаратами, но общением, словом, вниманием. Не только мы, но и пациенты

безошибочно тянулись к этому врачу, находя рядом с ним успокоение и избавление от своих часто «неизлечимых» недугов. Безусловно, он был истинным представителем школы ФТК, которого высоко ценил В.И. Маколкин.

В последние годы особое внимание Владимира Ивановича привлекали «вечные» проблемы кардиологии: серия работ посвящена изучению некоторых звеньев патогенеза начальных стадий артериальной гипертензии с использованием новейших методов диагностики (исследование микроциркуляции методом лазерной флоуметрии), разработке патогенетически обоснованной тактики антигипертензивной терапии (фармакотерапия и нелекарственные методы, особенно аспекты применения β -адреноблокаторов), изучению метаболических расстройств у кардиологических больных. Этим вопросам посвящены монографии «Гипертоническая болезнь» (2000 г.), «Микроциркуляция в кардиологии» (2004 г.), «Метаболический синдром» (2010 г.). Значительная часть работ В.И. Маколкина и его сотрудников посвящена дружественной патологии внутренних органов: выполнен цикл работ по изучению поражения сердца, печени, желудка, поджелудочной железы при хроническом алкоголизме, а также при хронических заболеваниях печени. Эта серия работ продолжила разработку синдромного подхода, начатую М.П. Кончаловским и продолженную З.А. Бондарь.

За годы руководства В.И. Маколкина в ФТК сложился коллектив ярких, талантливых сотрудников, активно развивших как традиционные, так и новые для клиники направления, – кардиологи Абрам Львович Сыркин, Александр Викторович Недоступ, Ирина Викторовна Маевская, Иосиф Григорьевич Аллилуев, Виктор Дмитриевич Вахляев, Виталий Андреевич Сулимов и Валерий Иванович Подзолков, заведующий отделением общей терапии Сергей Романович Белоусов, пульмонологи Светлана Ивановна Овчаренко, Наталья Васильевна Чичкова и Наталия Владимировна Морозова, гастроэнтерологи Валерий Михайлович Махов и Лидия Николаевна Угрюмова, сотрудники вновь созданного отделения патологии суставов (ревматологического, по сути, занимавшегося лечением диффузных заболеваний соединительной ткани и системных васкулитов) Наталья Владимировна Петухова, Ирина Вадимовна Меньшикова, Николай Николаевич Бажанов, Владимир Васильевич Кованов. В 1976 г. клиника переехала в новое здание на Б. Пироговской улице (получившее название «600-коечной клиники», ныне Университетская клиническая больница №1) и располагала наибольшим за свою историю количеством коек – 250. Дальнейшие реорганизации привели к выделению гематологического отделения, клиники эндокринологии, которую возглавил академик Иван Иванович Дедов, работавший профессором факультетской терапевтической клиники; выделению на основе двух отделений ФТК (кардиореанимации и ишемической болезни сердца) клиники кардиологии; передаче ревматологического отделения клинике травматологии и затем – госпитальной клинике. Однако основные отделения клиники сохранились в ее составе.

Помимо клинической и научной работы очень много времени уделял В.И. Маколкин педагогической деятельности. Вопросы преподавания внутренней медицины глубоко его волновали, заставляя искать новые решения. Он был одним из инициаторов и активных пропагандистов так называемого сквозного обучения, при котором студенты проходили все этапы обучения терапии (от пропедевтики до основного курса внутренних болезней на 4–5-м курсах и субординатуры на 6-м) на одной кафедре. На этот пери-

од, довольно продолжительный, кафедра получила название кафедры внутренних болезней №1. Тем самым закреплялось то, что давно сложилось *de facto*, – границы между факультетскими и госпитальными курсами размылись, студенты не успевали завершать освоение базовых нозологий на одной кафедре и переходили на другую, где этот процесс продолжался, тогда как собственно «госпитальные» навыки работы с больными и курс дифференциальной диагностики откладывались уже на последний год. Введение сквозного обучения быстро дало положительные результаты (прежде всего – преемственность в обучении), однако последующие реформы образования с отменой субординатуры привели и к его отмене.

В.И. Маколкиным с сотрудниками разработаны принципиально новые учебные пособия управляющего типа, банк обучающих и контролируемых задач и тестов, способствующих росту самостоятельности и творческому подходу к обучению. Годы спустя стало понятно, насколько актуальными были эти работы. Остается приоритетом клиники и кафедры детально разработанное Владимиром Ивановичем и заложенное в основу учебника представление об этапах диагностического поиска, следование которым позволяет студентам овладеть уникальным навыком, необходимым для врача любой специальности, – клиническим мышлением. Более 20 лет он возглавлял специализированный научный совет по защите диссертаций, которым и сегодня руководит его ученик, профессор В.И. Подзолков. В 2011 г. В.И. Маколкину одному из первых в университете присвоено звание почетного заведующего кафедрой Первого МГМУ. Он являлся также членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук, заслуженным деятелем науки России.

В 2004 г. В.И. Маколкин оставил пост директора ФТК и заведующего кафедрой, на который из двух кандидатов был избран профессор Виталий Андреевич Сулимов. Владимир Иванович инициировал и активно поддерживал его избрание, что стало для многих неожиданностью (к тому времени В.А. Сулимов много лет возглавлял отделение кардиореанимации). Вместе с тем этот выбор стал одним из самых мудрых решений В.И. Маколкина и на многие годы определил эффективное развитие клиники. Владимир Иванович продолжал работать в клинике в качестве профессора, и эти годы (до самой смерти в августе 2012 г. в окружении внуков и правнуков) дали ему возможность полностью отдаться столь любимым им клинической работе и преподаванию. До конца жизни он вел строгий учет многочисленным консультациям, считая это важнейшим своим делом.

Невозможно забыть, с каким энтузиазмом откликался Владимир Иванович на просьбу посмотреть неясного или сложного больного, как умел находить верный тон в общении с ними, сколь ценны были его выводы и наблюдения, как интересовался он теми методами и идеями, которые приносились в работу клиники новыми поколениями сотрудников, как горячо радовался первым успехам и поддерживал их. С меньшим увлечением отдавался он горнолыжному спорту (невзирая на многочисленные травмы), наслаждался классической музыкой и особенно трепетно следил за карьерой некоторых вокалистов. Горячо принимал к сердцу начавшийся в клинике ремонт, завершения которого уже не увидел. Во всем поддерживал В.А. Сулимова, передавая свой опыт преподавания и руководства клиникой, встречая в ответ неизменное уважение и искреннюю любовь. Его скоростная смерть стала личной потерей для каждого сотрудника – невозможно было

представить клинику без него. В.И. Маколкин похоронен рядом с родителями на Введенском кладбище Москвы, недалеко от могил А.И. Овера и Федора Петровича Гааза.

Обладая не только талантом клинициста, но и выдающимися организаторскими способностями, В.И. Сулимов сформировал новые векторы развития факультетской терапевтической клиники, продолжающиеся и сегодня. В частности, благодаря ему ФТК стала одной из немногих терапевтических клиник в нашей стране, в которой оказывается высокотехнологичная медицинская помощь.

Виталий Андреевич Сулимов родился в Москве в 1951 г., окончил Первый ММИ им. И.М. Сеченова в 1974 г., в 1974–1976 гг. продолжил обучение в клинической ординатуре кафедры факультетской терапии №1, которой руководила З.А. Бондарь. В те годы полностью определился особый интерес В.А. Сулимова к кардиологии и кардиореаниматологии; своими учителями в этой области он считал профессоров клиники В.И. Маколкина и А.Л. Сыркина.

По окончании ординатуры Виталий Андреевич стал анестезиологом-реаниматологом отделения интенсивной терапии и реанимации ФТК им. В.Н. Виноградова и уже тогда выделялся среди очень сильного коллектива реаниматологов своим несомненным врачебным талантом, добротой и искренним желанием помочь больным, интеллектом, энергией, глубоким интересом к научным исследованиям в новых, малоизученных областях кардиологии, чрезвычайно добросовестным и скрупулезным отношением к делу. Одновременно он многие годы работал врачом скорой помощи, что дало ему неоценимый опыт лечения неотложных состояний, находивший отражение в научной и педагогической деятельности многие годы спустя.

По воспоминаниям сотрудников отделения, обычной практикой Виталия Андреевича в те годы было привезти с дежурства на машине скорой помощи пациента с пароксизмальной тахикардией и забрать его в «шоковую» для проведения внутрисердечного электрофизиологического исследования и купирования приступа – естественно, без отдыха. Проблема электроимпульсной терапии аритмий была давним приоритетом клиники (монография А.Л. Сыркина, А.В. Недоступа и И.В. Маевской «Электроимпульсное лечение аритмий сердца», опубликованная в 1970 г., стала первой и на многие годы единственной отечественной монографией на эту тему), однако В.А. Сулимов перешел на качественно новый уровень. Используя внутрисердечные методы исследования, он проводил пионерские работы по изучению механизмов пароксизмальных тахикардий, создав тем самым основу для разработки и внедрения метода катетерной абляции аритмий.

В 1979 г. он защитил кандидатскую диссертацию «Временная эндокардиальная электрическая стимуляция при тахисистолических нарушениях ритма сердца в клинике внутренних болезней». В те годы урежающая стимуляция сердца при тахикардиях применялась почти исключительно в кардиохирургии, Виталий Андреевич разработал показания к применению эндокардиальной стимуляции и ее параметры, оптимальные для купирования либо облегчения переносимости пароксизмов (в частности, принцип *overdrive pacing*), и запатентовал наружный и внутрисердечный стимуляторы для частой стимуляции. Позднее эти работы стали основой для разработки метода чреспищеводной стимуляции сердца с целью купирования наджелудочковых пароксизмальных тахикардий, который носит неинвазивный характер и используется сегодня повсеместно. Еще одним «отголоском» работ В.А. Сулимова можно считать внедрение алгоритмов антитахистимуляции в кар-

диовертерах-дефибрилляторах. Уже кандидатская диссертация В.А. Сулимова была истинно новаторской.

Но для Виталия Андреевича это было лишь одним из направлений поиска. Еще не раз он оказывался у самых истоков не только проблем, но целых областей современной кардиологии, которые позднее назовут интервенционной кардиологией и выделяют в отдельную специальность. Уже в 1980-е годы в клинике с успехом проводили световую абляцию дополнительных путей проведения. В.А. Сулимова считают своим учителем многие ведущие интервенционные кардиологи России. Соавторами его многолетних работ в ФТК стали сотрудники отделения интенсивной терапии и реанимации И.В. Богатырев, В.Ю. Преображенский, В.В. Павлов, Е.В. Померанцев, В.Д. Вахляев, И.А. Дубровский. С 1979 г. В.А. Сулимов четверть века заведовал этим отделением (с перерывом на работу врачом посольства РФ в Австрии в 1990–1993 гг.), и все это время отделение оставалось одним из лучших на Девичьем поле. Одновременно (1985–1990 гг.) он являлся старшим научным сотрудником отдела (лаборатории) внутрисердечных методов исследования и метаболизма миокарда при кафедре факультетской терапии. После защиты докторской диссертации на тему «Пароксизмальные тахикардии (клиническая электрофизиология, системная гемодинамика, субстратный энергетический метаболизм миокарда)» в 1990 г. он стал профессором кафедры факультетской терапии, оставаясь им и после отделения клиники кардиологии в 1998 г.

Диссертация написана в двух томах и представляет собой фундаментальный труд в области электрофизиологии аритмий с несомненным практическим выходом (им проводилось серийное тестирование антиаритмиков). Разработанная позднее в Европе концепция сицилианского гамбита (соответствие механизмов действия антиаритмических препаратов и механизмов развития различных видов аритмий) оказалась особенно близка Виталию Андреевичу, однако излишне сложна для большинства «обычных» кардиологов. Столь тонким пониманием клинических механизмов аритмий владеют сегодня лишь «специально обученные люди», интервенционные аритмологи. Однако Виталий Андреевич никогда не уходил полностью в узкую специализацию, оставаясь и терапевтом, и врачом общей практики, и кардиологом широкого профиля. В те же годы он одним из первых в стране внедрил в стенах терапевтической клиники проведение коронарографии, а позднее баллонную ангиопластику и стентирование коронарных артерий. Первая ангиопластика выполнена В.А. Сулимовым в 1994 г., пациент прожил более 20 лет (до 2016 г.). Сегодня едва ли многие специалисты работают одновременно в разных областях интервенционной кардиологии, но для В.А. Сулимова это было естественно – ничто новое и перспективное не могло остаться в стороне.

Позднее, уже будучи директором ФТК, он создал отделение рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения (2005 г.), где на совершенно новом уровне освоены все современные методики интервенционной вмешательства на сосудах (совместно с Сергеем Александровичем Абуговым, Сергеем Алексеевичем Кондрашиным, Александром Юрьевичем Зайцевым и Анной Евгеньевной Удовиченко) и лечения аритмий, закуплено оборудование (система нефлюороскопического картирования «CARTO»), собраны специалисты-аритмологи – С.А. Термососов, И.Л. Ильич, сотрудники ФТК Дмитрий Александрович Царегородцев и Сергей Сергеевич Васюков. В 2012 г. Виталий Андреевич внедрил методику ренальной денервации почечных артерий. В те же годы состоялся наш разговор о

проведении биопсии миокарда – он не только сразу оценил перспективность ее применения и согласился попробовать, но и организовал закупку оборудования, выполнение полноценного анализа полученного материала (познакомив нас с профессором Е.А. Коган), лично освоил методику и уже готовил предложения к производителям биотомов об усовершенствовании их конструкции. С этого момента изучение болезней миокарда в ФТК вышло на качественно новый уровень: уже первые процедуры показали высокую информативность и значимость биопсии у больных с аритмиями и дисфункциями миокарда, и сегодня клиника стала одним из лидеров в направлении, которое никогда не входило в круг наших приоритетов и остается одним из самых сложных.

Каждого больного, которому планировалось выполнение ангиопластики или биопсии, В.А. Сулимов всегда смотрел до процедуры, критически оценивая необходимость вмешательства, его значимость не столько для диагноза, сколько для определения дальнейшей лечебной тактики. Всегда оставаясь клиницистом широкого профиля, Виталий Андреевич много времени проводил в рентгеноперационной. В последние годы он думал о методах получения и терапевтического использования стволовых клеток при дисфункциях миокарда, серьезно изучал эту проблему, готовил сотрудников, но реализовать эту идею не успел.

Одновременно В.А. Сулимов вел широкий круг исследований в области медикаментозной терапии (различные аспекты применения антитромбоцитарной терапии, изучение неинвазивных предикторов внезапной сердечной смерти). Своим его считали и кардиологи-аритмологи. Например, Джон Камм, который с удовольствием принял приглашение Виталия Андреевича и провел надолго запомнившуюся лекцию-встречу в стенах конгресс-центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В.А. Сулимов являлся председателем секции нарушений ритма сердца Всероссийского научного общества кардиологов, организовал регулярное проведение аритмологических школ по всей России, был членом экспертного совета Высшей аттестационной комиссии России по медицинским наукам, соавтором национальных руководств по кардиологии и клинических рекомендаций, монографий «Чреспищеводная электрическая стимуляция сердца» (2001 г.), «Внезапная сердечная смерть» (2004 г.), «Идиопатическая форма фибрилляции предсердий: подходы к выбору антиаритмической терапии» (2009 г.), «Профилактика венозных тромбозов» (2009 г.), «Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца» (2011 г.), «Боли в области сердца» (2015 г.).

Постоянную поддержку Виталия Андреевича чувствовали не только кардиологи. Он регулярно проводил обходы во всех отделениях клиники, в течение дня у дверей его кабинета всегда можно было видеть нескольких сотрудников, пришедших обсудить пациентов. Его интерес ко всем областям внутренней медицины был неподдельным – сталкиваясь с новой для себя клинической проблемой, он очень быстро вникал в ее суть, помогал найти верное решение. В его планы входило, например, внедрение методик аппаратного мониторинга очищения кишечника (АМОК-2) и адсорбирующей рециркулирующей системы (МАРС). Интерес к самым разным проблемам особенно чувствовался на клинических разборах, которые настойчивостью Виталия Андреевича записаны сотрудниками и выпущены в качестве весомой иллюстрации работы клиники в 2012 г. [6]. В лечебной деятельности В.А. Сулимов строго ориентировался на доказательную медицину. Он являлся ведущим российским участником многих крупных международных

многоцентровых исследований, добивался выполнения в клинике наиболее значимых европейских рекомендаций. Его фраза на утренней конференции «я продолжаю смотреть истории болезни» вызывала трепет и тревожное ожидание сотрудников.

Но особенно ценными были советы Виталия Андреевича в сложных клинических ситуациях, в которых ни одни рекомендации не давали однозначного ответа. С каждым годом он становился все более необходимым – к его здравому смыслу и практическому опыту неизменно обращались врачи клиники. В молодых сотрудниках он умел увидеть задатки к научной работе и всячески стимулировал к этому, выдвигая неожиданные идеи и прикладывая при этом максимум усилий для организации работы на самом современном уровне. «Если вы не со мной, можете не объяснять, почему», – обычно так звучало предложение вместе работать над чем-то совершенно новым, но интересным.

Клиника стала главным делом его жизни – лечебная, учебная и научная составляющие работы в равной степени были предметом внимания Виталия Андреевича. В 2009 г. им заложена традиция проведения ежегодных Захарьинских чтений, которые стали и праздником, и формой отчета о научных достижениях клиники. Студенты искренне восхищались как стилем и уровнем преподавания на кафедре, так и лекциями самого В.А. Сулимова, которого отличали прекрасное умение понятно, ярко и глубоко подать сложный и обширный материал. Под его руководством ФТК не только в полной мере сохранила свои богатейшие традиции, но и вышла на абсолютно современный уровень развития с применением новейших технологий.

Будучи реаниматологом и интервенционным кардиологом, многим сотням больных В.А. Сулимов в прямом смысле спас жизнь, работая с полной отдачей и не щадя себя. Болезнь Виталия Андреевича на высоте его творческих сил и возможностей стала для всех потрясением. Мужество, твердая вера в Бога, с которыми он прошел все этапы лечения, продолжая борьбу до самого конца, восхищали и удивляли даже близко знавших его людей. В.А. Сулимов похоронен на западном Хованском кладбище Москвы.

Юбилейный год ФТК им. В.Н. Виноградова встретила традиционно – как лечебное, учебное и научное учреждение. Пандемия новой коронавирусной инфекции внесла существенные коррективы во все виды деятельности клиники, но одновременно выявила ее потенциал.

В результате реорганизации медицинского образования последних лет факультетский курс терапии студенты начинают изучать уже на 3-м году обучения и заканчивают к середине 4-го. Второй особенностью настоящего времени является полный переход к дистанционной форме чтения лекций – как в онлайн-режиме (реже), так и с использованием видеозаписей. Преподавателями кафедры записаны лекции по всем изучаемым на факультетском курсе нозологиям, однако для нас очевидно, что такая устоявшаяся столетиями форма высшего образования, как публичные лекции, дающие студентам незаменимую возможность личного и непосредственного общения с профессорами, не может полностью уйти в небытие и вернуться после окончания пандемии.

«Многим наукам можно научиться, сидя в своей комнате, через долговременное собственное упражнение без учителя; но медицине, и в особенности высочайшей ее степени – врачебному искусству, никак и никогда. Для снискания знаний врачебного искусства непременно должно иметь живого, опытного учителя; должно через него введено быть в святилище медицины; должно внять из уст его

практические направления; должно осознательно образом при постели больных принять непосредственно из благодетельных возвращающих здравие рук его дар целения болезнью. Это сказано М.Я. Мудровым, и за 200 лет в медицине ничего не изменилось.

Если отвечать на вопрос студентов о смысле факультетского курса сегодня, можно было бы сказать так: прежде всего научить целостному подходу к больному, ведению респиратора, осмотра и затем критическому анализу данных лабораторно-инструментального обследования, т.е. методологии диагностического поиска, и в конечном итоге научить их клиническому мышлению, которое всегда отличало настоящего врача от фельдшера, оператора (термин последних лет!), любознательного читателя интернет-ресурсов и т.п. В этом смысле абсолютно прав А.Л. Сыркин, сказавший недавно на одной из университетских конференций, что за время обучения в медицинском университете студенты попадают на две главные кафедры – патологической анатомии (где закладывается понимание патологических процессов и сути болезней) и факультетской терапии. И это не зависит от специальности, которую студент избрал.

Важнейший принцип и навык работы с больным, который приобретает на нашей кафедре, – способность индивидуализировать. Представление о персонализированной медицине возникло не в XXI и даже не в XX веке. Недавно пришлось слышать от одного из крупных медицинских чиновников о необходимости введения новой специальности – «врач-интегратор» (!). Очевидно, что речь идет о том, что всегда лежало в основе факультетского курса терапии, и таким «интегратором» может и должен стать врач любой специальности, получивший навыки клинического мышления. «Главное правило при назначении лечения – то же, что и при других клинических занятиях, то есть соблюдение метода индивидуализирования». «Сколько раз приходилось видеть мне неудовлетворительную деятельность врачей... Набирает такой врач массу мелких и ненужных данных и не знает, что с ними делать, истратит свое время и внимание на сбор этих данных и, не пройдя правильной клинической школы, не замечает простых, очевидных и вместе важнейших фактов. Такой врач полагает всю «научность» своего образа действия в приложении «точных» и, конечно, последних, новейших методов исследования, не понимая, что наука – высшее здравомыслие – не может противоречить простому здравому смыслу». Это Г.А. Захарьин.

Помимо студентов обучение в клинике проходят ординаторы и аспиранты по специальностям «внутренние болезни» и «кардиология», и здесь формы обучения остаются вполне традиционными, наряду с лекциями и семинарскими занятиями они получают возможность клинической работы под руководством опытных врачей и преподавателей, участвуют в подготовке и проведении еженедельных клинических разборов. Однако и в более благополучные годы выпускники ординатуры по внутренним болезням всегда выгодно отличались наличием общих клинических навыков и «нарасхват» принимались для дальнейшего узкоспециализированного обучения в других учреждениях.

ФТК как лечебное учреждение принимала непосредственное участие в борьбе с COVID-19, войдя в состав 800-коечного ковидного госпиталя на базе Университетской клинической больницы №1. Общепатриархическая подготовка и широкий клинический кругозор врачей, преподавателей, аспирантов и ординаторов клиники оказались незаменимыми в работе с этой крайне своеобразной

и тяжелой патологией. С одной стороны, приходя в конференц-зал ФТК с портретной галереей директоров клиники, переоборудованный под место облачения в защитные костюмы, мы смотрели на портрет М.Я. Мудрова, погибшего при борьбе с эпидемией холеры в 1831 г., и понимали, что по большому счету ничего не изменилось – мы точно так же не знаем пока, как остановить эту инфекцию, и боремся с ней самыми простыми средствами. Но с другой стороны, сотрудники клиники с первых недель пандемии включились в интенсивное осмысление и научный анализ оперативных данных, работали над совершенствованием временных рекомендаций по лечению COVID-19, а также в качестве консультантов в отделениях ковидного госпиталя нетерапевтического профиля (бывших хирургических, травматологических и пр.), проводили круглосуточные телемедицинские консультации пациентов с тяжелой формой COVID-19 по всей стране, в составе специализированных бригад выезжали в отдаленные регионы России для организации работы ковидных стационаров. Многие ординаторы клиники были призваны в качестве врачей-инфекционистов в поликлиники Москвы. Руководил этой работой директор ФТК, член-корреспондент Российской академии наук, профессор, проректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Виктор Викторович Фомин.

Этот период, несомненно, является уникальным в истории ФТК – никогда ранее (включая и годы Великой Отечественной войны) клиника не была полностью перепрофилирована, тем более под стационар инфекционного типа, что потребовало, как и в других федеральных и городских учреждениях Москвы, мобильного переоборудования палат и других помещений. Клиника с честью прошла это испытание. Предметом особой гордости стала добровольная работа наших студентов в ковидном госпитале в качестве санитаров и медсестер – она показала их высокую мотивированность и безусловную преданность избранной профессии. Упустив что-то в обучении, они в то же время многое приобрели (и здесь снова приходят на ум аналогии с войной, на которую уходили студенты и сотрудники ФТК, включая будущего директора клиники З.А. Бондарь).

Пандемия закончилась, работа клиники вернулась в нормальное русло. Идет интенсивное научное осмысление клинического опыта, накопленного за время пандемии. Клиника вошла в международный регистр CAPACITY, созданный с целью изучения сердечно-сосудистых проявлений у больных COVID-19, проводится систематический анализ собственного регистра, ведутся исследования патологии легких, печени и сердца, а также особенностей антикоагулянтной терапии у больных, перенесших коронавирусную инфекцию. Совместные с Институтом клинической морфологии и цифровой патологии Сеченовского Университета работы по изучению ковидного и постковидного миокардита имеют несомненный приоритет не только в России, но и в Европе. Продолжается разработка традиционных для клиники научных направлений, которые оказались сегодня особенно востребованными.

ФТК в составе многопрофильной Университетской клинической больницы №1 является флагманом терапевтической службы в нашей стране. Решая новые задачи, определяемые программой трансформации Сеченовского Университета в Исследовательский медицинский университет наук о жизни, она всегда была и будет лидером по персонализированному подходу к пациенту, умению не только диагностировать, но и лечить самых сложных пациентов, а также воспитывать востребованных обществом врачей-терапевтов.

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

ФТК – Факультетская терапевтическая клиника (Клиника факультетской терапии)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Недоступ А.В., Благова О.В. Факультетская терапевтическая клиника в становлении клинического преподавания внутренней медицины (к 250-летию Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова). *Терапевтический архив*. 2010;82(1):58-63 [Nedostup AV, Blagova OV. The Faculty Therapy Clinic in the formation of clinical teaching of internal medicine: on the occasion of the 250th anniversary of the I. M. Sechenov Moscow Medical Academy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2010;82(1):58-63 (in Russian)].
2. Панферов А.С., Благова О.В. Научная деятельность и судьба печатных работ профессора Григория Антоновича Захарьина. *Терапевтический архив*. 2021;93(6):746-9 [Panferov AS, Blagova OV. Scientific activity and the fate of print works of Professor G.A. Zakhar'in. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(6):746-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.06.200853
3. Ильин И.А. О призвании врача. Сб.: Путь к очевидности. М.: Русская книга, 1994 [Il'in IA. O prizvanii vracha. Sb.: Put' k ochevidnosti. Moscow: Russkaia kniga, 1994 (in Russian)].
4. Шульцев Г.П. М.П. Кончаловский. М.: Медицина, 1973 [Shul'tsev GP. M.P. Konchalovskii. M.: Meditsina, 1973 (in Russian)].
5. Недоступ А.В. Начало. Сб.: Факультетская терапевтическая клиника им. В.Н. Виноградова: история и современность. М.: 2016 [Nedostup AV. Nachalo. Sb.: Fakul'tetskaia terapevticheskaia klinika im. VN Vinogradova: istoriia i sovremennost'. M.: 2016 (in Russian)].
6. Клинические разборы в Факультетской терапевтической клинике им. В.Н. Виноградова. Под ред. В.А. Сулимова, О.В. Благовой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012 [Klinicheskie razbory v Fakul'tetskoj terapevticheskoi klinike im. VN Vinogradova. Pod red. VA Sulimova, OV Blagovoi. Moscow: GEOTAR-Media, 2012 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

Воссоединение основных отечественных школ внутренней медицины: к 100-летию журнала «Терапевтический архив»

И.В. Жиров^{✉1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Взаимодействие разных научных школ между собой в силу имеющихся разногласий очень часто затруднено. Журнал «Терапевтический архив» в течение всей своей деятельности является уникальной площадкой для их интенсивного и плодотворного взаимодействия, а главные редакторы журнала представляют практически все основные отечественные школы внутренней медицины.

Ключевые слова: научная школа, внутренние болезни, журнал «Терапевтический архив»

Для цитирования: Жиров И.В. Воссоединение основных отечественных школ внутренней медицины: к 100-летию журнала «Терапевтический архив». Терапевтический архив. 2023;95(12):1092–1097. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202504

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Reunion of the main Russian schools of internal medicine: on the occasion of the centenary of the Therapeutic Archive journal. A review

Igor V. Zhironov^{✉1,2}

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

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

Abstract

The interaction of different scientific schools with each other often is very difficult due to the existing disagreements. The journal „Therapeutic Archive“ throughout its activity is a unique platform for their intensive and fruitful interaction, and the editors-in-chief of the journal represent almost all major schools of internal medicine

Key words: scientific school, internal diseases, journal „Therapeutic Archive“

For citation: Zhironov IV. Reunion of the main Russian schools of internal medicine: on the occasion of the centenary of the Therapeutic Archive journal. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(12):1092–1097. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202504

«Генеалогия – систематическое собрание сведений о происхождении, преемстве и родстве семей, отслеживание родословных и семейных историй; в более широком смысле – наука о родственных связях» (Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона. СПб. 1890–1907).

Самое жесткое мерло эффективности деятельности любой общественной организации или коллектива – это время. Достижение векового юбилея, вне всякого сомнения, свидетельствует о жизнеспособности миссии, целей и способов деятельности. И в этой связи общепринятой является метафора о «прочности корней», позволяющей в течение длительного времени полноценно и продуктивно работать, создавать плоды и воспроизводить новые циклы. Наука о корнях, как известно, называется генеалогией, предметом данной дисциплины является изучение собственных связей. На наш взгляд, представляется возможным использовать генеалогические методы и для журнала «Терапевтический архив». Все дело в том, что фундаментом его деятельности стало уникальное в своем роде соединение на одной площадке практически всех отечественных школ внутренней медицины.

Согласно концепции Владимира Иосифовича Бородинина научная школа в медицине должна включать в

обязательном порядке несколько компонентов, которые можно сформулировать как Учитель–Ученики–Учение, т.е. иметь фигуру отца-основателя, его последователей, способных развивать и продвигать основные идеи, а также четко сформулированную научную концепцию, которая, с одной стороны, цементирует коллектив, а с другой, требует защиты перед многочисленными оппонентами. Таким образом, уже в самом определении заложены некие конкурирующие, иногда антагонистические требования, решение которых представляется порой практически нерешаемой задачей. Существует несколько мнений касательно количества определенных школ внутренней медицины или четких границ внутри них, при этом обсуждение этого вопроса иногда носит очень эмоциональный и резкий характер.

Никоим образом не претендуя на роль арбитра или истину в последней инстанции, представим мнение, заключающееся в том, что журнал «Терапевтический архив»

Информация об авторе / Information about the author

✉Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: izhironov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

✉Igor V. Zhironov. E-mail: izhironov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

был и остается тем местом, которое объединяет представителей разных школ. Сразу встает вопрос о методологических аспектах обсуждения этого вопроса, обосновании представленных данных, необходимости весомых доказательств. Для ответа мы воспользуемся основным методом генеалогии – составлением генеалогического древа, которое будет представлено в предельно кратком описании главных редакторов журнала, занимавших этот пост в течение 100 лет. И еще раз хотим подчеркнуть, что наше исследование не является научной работой в полном смысле этого слова, а лишь позволяет немного по-иному взглянуть на данную проблему.

Традиционно в качестве отца-основателя отечественной внутренней медицины упоминают профессора Императорского Московского университета Матвея Яковлевича Мудрова. Если использовать упомянутую триаду Учитель–Ученики–Учение, то говорить о существовании «настоящей» терапевтической школы М.Я. Мудрова можно лишь с существенной натяжкой. Однако именно его ученик Александр Иванович Овер способствовал становлению двух наиболее значимых направлений терапевтической мысли, связанных с именами Сергея Петровича Боткина (Императорская Медико-хирургическая, впоследствии Императорская военно-медицинская академия в Санкт-Петербурге) и Григория Антоновича Захарьина (Императорский Московский университет) [1].

Птенцы «боткинской» ветви заняли впоследствии практически все терапевтические кафедры в ведущих университетах Российской империи: Николай Яковлевич Чистович и Михаил Владимирович Яновский в Санкт-Петербурге, Василий Тимофеевич Покровский и Василий Парменович Образцов в Киеве, Николай Андреевич Виноградов в Казани, Валериан Григорьевич Лашкевич в Харькове, Лев Васильевич Попов в Варшаве.

Немного иная ситуация сложилась в Москве. Профессора и заведующие кафедрами Московского университета Василий Дмитриевич Шервинский и Леонид Ефимович Голубинин, являясь продолжателями дела Г.А. Захарьина, очень многое взяли из идей С.П. Боткина, в частности так называемый «объективизм» по естественно-научному (европейскому) ориентиру, с выраженным функциональным подходом к проблемам патологии. Однако в отечественной историографии они практически всегда считаются представителями московской школы, которая во многом строилась на позиции «субъективизма».

И, наконец, к числу прямых «чистых» учеников Г.А. Захарьина относятся Алексей Александрович Остроумов и основатели школ в других направлениях медицины Алексей Яковлевич Кожевников, Владимир Федорович Снегирев, Нил Федорович Филатов.

К началу 20-х годов XX в. на фоне грандиозных социально-экономических преобразований основные идеи, связанные с внутренними болезнями и медициной вообще, обсуждались на двух основных площадках – в Московском и Ленинградском (ранее Петроградском, преемнике Общества русских врачей) терапевтических обществах. Одной из насущных проблем являлось отсутствие печатного издания, в котором могли публиковаться работы представителей всех направлений и школ внутренней медицины. В 1923 г. общие собрания этих двух общественных объединений выступили с инициативой образования журнала «Терапевтический архив» [2].

Ответственными редакторами издания, которое не меняет названия уже сто лет, стали несомненные лидеры терапевтического сообщества Максим Петрович Кончаловский и Георгий Федорович Ланг (рис. 1). В редколлегии вошли профессор Михаил Иосифович Вихерт, А.Н. Володин, Константин Николаевич Георгиевский, Эдуард Андреевич Гранстрем, К.А. Егоров, Игорь Владимирович Завадский, Семен Семенович Зимницкий, Р.А. Кабанов, Дмитрий Осипович Крылов, Александр Михайлович Левин, Николай Иванович Лепорский, Павел Николаевич Николаев, Р.М. Обакевич, Дмитрий Дмитриевич Плетнев, К.П. Руск, Николай Дмитриевич Стражеско, Михаил Дмитриевич Тушинский, Егор Егорович Фромгольд, Михаил Васильевич Черноуцкий, Н.Я. Чистович, В.Д. Шервинский, Феофил Гаврилович Яновский.

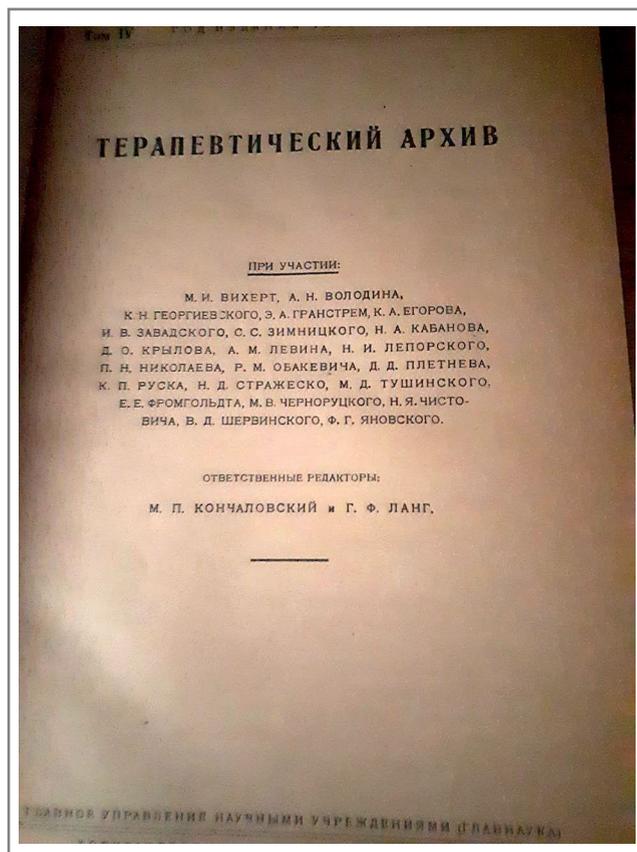


Рис. 1. Редакционная коллегия журнала в первые годы его существования.

Fig. 1. Editorial board of the journal "Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)" in the first years of its existence.

Создание такого журнала в условиях недостаточного финансирования науки вообще и медицины в частности, выраженного дефицита полиграфических мощностей, проблем с подпиской и, выражаясь современным языком, логистикой, явилось мощнейшим катализатором развития отечественной внутренней медицины. Ответственными редакторами были выбраны представители «новой» терапевтической элиты, которые помимо несомненного вклада в науку обладали авторитетом, энтузиазмом и способностью решать указанные проблемы.

Кратко остановимся на персоналиях главных редакторов журнала. Все они являются крупными фигурами отечественной науки, деятельности практически каждого посвящены специальные монографии. Наша задача в этих кратких характеристиках подчеркнуть тот факт, что они являлись представителями не какого-либо одного, а всех

указанных выше «корневых» направлений российской, советской и вновь российской внутренней медицины, т.е. при использовании генеалогической терминологии – ответвлений второго и третьего порядка или же дочерних научных школ.

Максим Петрович Кончаловский
(1875–1942, главный редактор
в 1923–1942 гг.)

В 1899 г. окончил медицинский факультет Московского университета, впоследствии занимался научной и практической работой на кафедре Василия Дмитриевича Шервинского (рис. 2). В 1911 г. защитил докторскую диссертацию «Желудочная ахилия». Работал в факультетской терапевтической клинике Московского университета под руководством В.Д. Шервинского, А.А. Остроумова и Л.Е. Голубинина. С 1912 г. приват-доцент, в 1918–1928 гг. – профессор 2-го Московского государственного университета, декан медицинского факультета. В 1929–1942 гг. заведовал кафедрой факультетской терапевтической клиники сначала 1-го Московского государственного университета, а затем 1-го Московского ордена Ленина медицинского института [1-й МОЛМИ, сейчас ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)]. С 1924 по 1931 г. Максим Петрович председатель Московского терапевтического общества. В своих трудах он разрабатывал вопросы этиологии и патогенеза болезни, высказываясь о проблемах разумной организации лечения больного, о профилактике заболеваний. Вопросы функциональной диагностики, разработанные М.П. Кончаловским, его взгляды на лечение и профилактику внутренних болезней оказали большое влияние на представителей его школы. Особое значение придавал он установлению диагноза заболевания и выявлению индивидуальных особенностей организма. Максим Петрович обладал выдающимся педагогическим даром. Обобщив огромный педагогический опыт, в 1935–1937 гг. он издает трехтомник клинических лекций. Первый том посвящен заболеваниям сердечно-сосудистой системы, второй – заболеваниям желудочно-кишечного тракта, почек, желез внутренней секреции, третий – заболеваниям органов дыхания, кроветворения. Среди его учеников Евгений Михайлович Тареев, Владимир Николаевич Смотров, Семен Алексеевич Поспелов, Сергей Александрович Гиляревский, Арам Григорьевич Гукасян и многие другие известные врачи разных специальностей.

Георгий Федорович Ланг
(1875–1948, главный редактор
в 1923–1933 и 1947–1948 гг.)

После окончания с отличием Военно-медицинской академии занимал ординаторскую должность в Петропавловской больнице на кафедре ученика С.П. Боткина М.В. Яновского. С 1922 г. возглавляет факультетскую клинику терапии при Первом Ленинградском медицинском институте (рис. 3) [3].

В период с 1924 по 1931 г. Ланг работал главврачом в больнице им. Ф.Ф. Эрисмана, служившей базой для практического обучения студентов-медиков Первого Ленинградского медицинского института, где Георгий Федорович в течение двух лет (1928–1930 гг.) одновременно выполнял обязанности ректора.

Еще в 1922 г. он первым высказал предположение, что гипертония – это самостоятельное заболевание, не связанное с первичным поражением почек. Учение о гипертонической болезни изложено в монографии, вышедшей

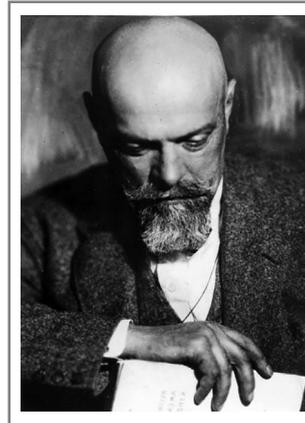


Рис. 2. Максим Петрович Кончаловский.

Fig. 2. Maksim P. Konchalovskij, chief editor (1923–1942).



Рис. 3. Георгий Федорович Ланг.

Fig. 3. Georgij F. Lang, chief editor (1923–1933 and 1947–1948).

уже после смерти автора и удостоенной Государственной премии СССР.

Он ввел понятие обратимых расстройств биохимических процессов в миокарде (речь идет о миокардиодистрофии как одном из тяжелых последствий нарушений работы сердца), исследовал и описал несколько промежуточных видов патологических состояний, которые условно можно поместить между инфарктом и стенокардией.

С 1943 г. Ланг председательствовал во Всесоюзном обществе терапевтов, в военные годы в течение двух лет руководил кафедрой пропедевтики внутренних болезней 1-го МОЛМИ. Однако потом опять вернулся в Ленинград. За многолетнюю плодотворную деятельность в сфере медицины в 1951 г. удостоен Сталинской премии (посмертно).

Одной из заслуг Г.Ф. Ланга явилось создание собственной научной школы, к которой относятся Александр Леонидович Мясников, руководитель Института терапии, впоследствии преобразованного в «НИИ кардиологии» (сейчас ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова»), Татьяна Сергеевна Истаманова и ее ученик Владимир Андреевич Алмазов, Давид Маркович Гротэль, Алексей Алексеевич Кедров, Александр Григорьевич Дембо и многие другие.

В 1942–1947 гг. в связи с Великой Отечественной войной журнал не издавался.

Владимир Никитич Виноградов
(1882–1964, главный редактор
в 1948–1952 и 1954–1964 гг.)

После окончания Первой Харьковской гимназии в 1900 г. поступил на медицинский факультет Московского университета (рис. 4). С 3-го курса добровольцем ушел на Русско-японскую войну, служил военным фельдшером, за храбрость награжден Георгиевским крестом 4-й степени. Вернувшись в Москву, в 1907 г. окончил медицинский факультет с отличием и остался работать ординатором, а затем ассистентом у профессора Л.Е. Голубинина. С 1929 по 1942 г. В.Н. Виноградов заведовал кафедрами пропедевтической терапии (с 1929 г.) и факультетской терапии (с 1935 г.) 2-го Московского медицинского института. С 1943 г. и до конца своих дней он возглавлял кафедру факультетской терапии 1-го Московского медицинского института, одновременно был главным терапевтом Ле-

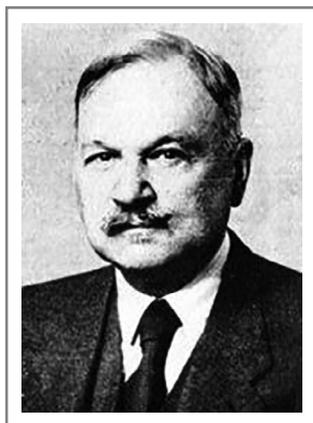


Рис. 4. Владимир Никитич Виноградов.

Fig. 4. Vladimir N. Vinogradov, chief editor (1948–1952 and 1954–1964).



Рис. 5. Мария Иосифовна Золотова-Костомарова.

Fig. 5. Mariya I. Zolotova-Kostomarova, chief editor (1952–1953).

чебно-санитарного управления Кремля. В 1952–1953 гг. находился под следствием по так называемому «делу врачей». В 1969 г. за эффективную диагностику и организацию лечения больных с инфарктом миокарда (ИМ) ему посмертно присуждена Государственная премия СССР (совместно с Павлом Евгеньевичем Лукомским, Евгением Ивановичем Чазовым, Зигмасом Ипполитовичем Янушкевичусом и Борисом Павловичем Кушелевским).

В.Н. Виноградов – автор около 100 научных трудов, посвященных различным проблемам внутренней медицины. Он являлся одним из организаторов терапевтических съездов и конференций, был председателем Московского и Всесоюзного научного медицинского общества терапевтов (1949–1964 гг.).

Мария Иосифовна Золотова-Костомарова (1903–1972, главный редактор в 1952–1953 гг.)

Ученица Максима Петровича Кончаловского и Владимира Филипповича Зеленина, известный специалист по сердечно-сосудистым заболеваниям, в 1951–1952 гг. исполняла обязанности заведующей кафедрой госпитальной терапии 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института им. Пирогова (сейчас ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»), с 1953 по 1961 г. – заведующая кафедрой факультетской терапии педиатрического факультета 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института им. Пирогова [4]. Автор более 80 работ, посвященных различным аспектам кардиологии и сосудистой неврологии (рис. 5).

Арам Григорьевич Гукасян (1901–1972, главный редактор в 1965–1972 гг.)

В 1928 г. окончил медицинский факультет Московского университета, являлся представителем научной школы М.П. Кончаловского (рис. 6). В годы Великой Отечественной войны А.Г. Гукасян был армейским терапевтом 2-й ударной армии на Ленинградском фронте, 67-й армии на 3-м Прибалтийском фронте. С 1947 г. был начальником Главного управления учебных заведений Минздрава СССР, членом коллегии Министерства. В 1961–1968 гг. – главный

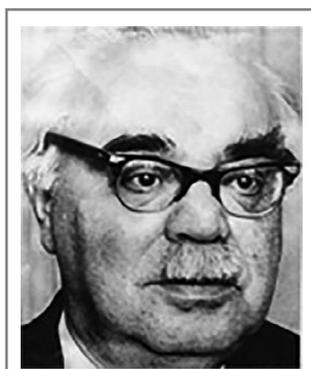


Рис. 6. Арам Григорьевич Гукасян.

Fig. 6. Aram G. Gukasyan, chief editor (1965–1972).

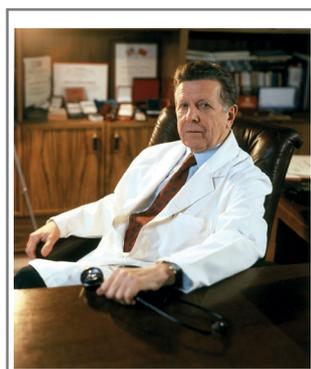


Рис. 7. Евгений Иванович Чазов.

Fig. 7. Evgenij I. Chazov, chief editor (1973–2017).

терапевт 4-го Главного управления при Минздраве СССР. В 1963–1971 гг. – заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета 1-го МОЛМИ. Арам Григорьевич опубликовал около 170 научных работ, в том числе 10 монографий, посвященных проблемам гастроэнтерологии и истории медицины.

Евгений Иванович Чазов (1929–2021, главный редактор в 1973–2017 гг.)

После окончания в 1953 г. Киевского медицинского института Евгений Иванович поступил в ординатуру 1-го МОЛМИ на кафедру госпитальной терапии, руководимой Александром Леонидовичем Мясниковым, директором Института терапии АМН СССР (рис. 7) [5]. Уже спустя 3 года без прохождения аспирантуры состоялась защита кандидатской диссертации, а с января 1959 г. Е.И. Чазов приступил к работе в Институте терапии в должности старшего научного сотрудника. В 1963 г. после защиты докторской диссертации Евгений Иванович назначен на должность заместителя директора Института терапии по науке. Спустя 2 года ему присвоено звание профессора, а после ухода из жизни в 1965 г. А.Л. Мясникова Е.И. Чазов назначен директором Института терапии АМН СССР, преобразованном в феврале 1967 г. в «Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова» АМН СССР, позже он назывался «Всесоюзный кардиологический научный центр» АМН СССР, ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс», сейчас – ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». Евгений Иванович оставался на посту генерального, а с 2015 г. – почетного директора Кардиоцентра, который носит теперь его имя, до конца своей жизни.

В 1967 г. Евгений Иванович назначен на должность начальника 4-го Главного управления при Минздраве СССР, являлся лечащим врачом нескольких руководителей СССР, более 20 лет успешно сочетал эту работу с руководством Кардиологического центра. В эти годы сформированы принципы и заложены основы кардиологической службы страны, позже получившей высочайшую оценку во всем мире.

Наследие Евгения Ивановича огромно, бесценно и многогранно. Е.И. Чазов является основоположником специализированной кардиологической службы в СССР и РФ, создателем и разработчиком специализированной помощи и этапного лечения больных с острым ИМ, одним из пионеров в исследованиях по тромболитической терапии ИМ у нас в стране и в мире.

Е.И. Чазову удалось опередить время и реализовать общепризнанный сегодня инновационный принцип трансляционной медицины, позволяющий воплотить самые смелые идеи от фундаментальных и клинических исследований до разработки и внедрения в клиническую практику лекарственных препаратов, положенный в основу созданного им Кардиоцентра, его институтов клинической и экспериментальной кардиологии и собственного производства разрабатываемых лекарственных препаратов.

Важнейшей заслугой Е.И. Чазова является широкое внедрение и развитие научных основ организации работы учреждений лечебно-профилактической помощи, программ реабилитации и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Е.И. Чазов является автором системы кардиологической помощи с созданием сети научно-исследовательских институтов кардиологии и учреждений кардиологической службы практического здравоохранения в крупных городах и во всех бывших республиках СССР.

Основные научные исследования Е.И. Чазова признаны и высоко оценены в СССР, РФ и за рубежом. Он являлся Героем Социалистического Труда, четырежды лауреатом Государственной премии СССР и Ленинской премии.

Евгений Иванович был выдающимся общественным деятелем, «человеком мира». Он удостоен званий почетного профессора, доктора, действительного и почетного члена многочисленных зарубежных академий наук и университетов, различных научных обществ, члена экспертного совета Всемирной организации здравоохранения. В сложные 1970–1980-е годы Евгений Иванович совместно с Бернардом Лауном (США) явился инициатором создания и многие годы был сопредседателем международного движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны». В 1985 г. этому движению присуждена Нобелевская премия мира.

Он автор более 500 научных трудов, в том числе 17 монографий, 6 из которых переведены на иностранные языки и изданы в США и Европе. По книгам и трудам Евгения Ивановича училось и воспитывалось не одно поколение студентов, врачей и кардиологов.

Ирина Евгеньевна Чазова

(1961 г.р., главный редактор с 2017 г.)

Весь творческий и научный путь Ирины Чазовой (рис. 8) связан с Научно-исследовательским институтом клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, где она работает с 1987 г. и продолжает научную школу Александра Леонидовича Мясникова. В настоящее время Ирина Евгеньевна является заместителем генерального директора по научно-экспертной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», руководителем отдела гипертензии.

Многолетняя научная и практическая деятельность Ирины Евгеньевны посвящена изучению механизмов развития идиопатической легочной гипертензии, разработке методов диагностики, алгоритмов лечения этой редкой категории больных, внедрению инновационного метода лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии – рентгенэндоваскулярной баллонной ангиопластики легочных артерий. В области артериальной гипертензии (АГ) следует отметить личный вклад Ирины Евгеньевны в изучение механизмов развития идиопатического гиперальдостеронизма, разработку патогенетического лечения этой тяжелой формы АГ, изучение связи между тяжестью синдрома обструктивного апноэ во время сна у больных с рефрактерной гипертензией и развитием фибрилляции предсердий, ишемической болезни сердца, ИМ,



Рис. 8. Ирина Евгеньевна Чазова.

Fig. 8. Irina E. Chazova, chief editor (since 2017).

инсульта, сердечной и почечной недостаточности; разработку алгоритмов диагностики и лечения этого синдрома на амбулаторном и стационарном этапах, разработку диагностических критериев метаболического синдрома, изучение поражений органов-мишеней и влияние на них различных лекарственных схем.

Ирина Евгеньевна Чазова – президент Евразийской ассоциации кардиологов и Российского медицинского общества по АГ, которые создавались при ее активном участии, является вице-президентом Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом, почетным председателем Московского городского общества кардиологов.

В настоящее время академик РАН И.Е.Чазова ведет кафедру кардиологии с курсом интервенционных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», является председателем диссертационного совета НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. Она является автором более 600 научных работ, из них 8 монографий и 6 патентов. Под руководством И.Е. Чазовой выполнили диссертационные работы 29 кандидатов и 7 докторов медицинских наук.

Существуют четкие определения, позволяющие с методологической точки зрения описать понятие научной школы, и, более того, этому посвящено достаточно большое количество трудов, равно как и изучению конкретного научного направления. Генеалогическая концепция – т.е. передача преемственности от одного поколения к другому,

несомненно, может использоваться и в этом случае. С этой точки зрения можно говорить не столько о принадлежности к научной школе с научной точки зрения (мы не можем избежать здесь тавтологии), сколько о наличии собственной связи. И в этом случае Г.Ф. Ланга можно рассматривать как «внука» С.П. Боткина, а В.Н. Виноградова – как «внука» Г.А. Захарьина.

Таким образом, мы имеем дело с уникальным для советской/российской внутренней медицины фактом и можем свидетельствовать о наличии постоянно действующего вот уже на протяжении ста лет связующего звена для всего терапевтического сообщества, которое в настоящее время существенно расширилось за счет разделения терапии на многочисленные ответвления.

Наличие общественной площадки, позволяющей представителям разных течений не просто обмениваться мнениями, но и полемизировать, иногда в достаточно эмоциональной форме, является несомненным плюсом не только для научной, но и для широкой врачебной аудитории. И в

этой связи журнал «Терапевтический архив» можно рассматривать как такую площадку, которая уже целый век трудится на благо отечественной медицины!

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

1-й МОЛМИ – 1-й Московский ордена Ленина медицинский институт

АГ – артериальная гипертония
ИМ – инфаркт миокарда

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Беляева В.С. Ланг Георгий Федорович (к 135-летию со дня рождения). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;6:85-8 [Belyayeva VS. Lang Georgii Fedorovich (on the 135th anniversary of his birth). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2010;6:85-8 (in Russian)].
2. Бородулин В.И., Тополянский А.В. Московские терапевтические школы (1920–1940-е годы). *Терапевтический архив*. 2013;85(8):101-4 [Borodulin VI, Topolianskii AV. Moscow therapeutic schools (from the 1920s to the 1940s). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2013;85(8):101-4 (in Russian)].
3. Бородулин В.И., Тополянский А.В. Московские терапевтические школы. 20–40-е годы 20-го века. М.: НИИ истории медицины РАМН, 2013 [Borodulin VI, Topolianskii AV. *Moskovskie terapevticheskie shkoly. 20–40-e gody 20-go veka*. Moscow: NII istorii meditsiny RAMN, 2013 (in Russian)].
4. Люсов В.А. Роль кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета РГМУ в развитии отечественной науки и здравоохранения (1911–2006). *Российский кардиологический журнал*. 2006;(S):4-12 [Lusov VA. The role of hospital therapy chair №1 of the therapy faculty RSMU in development of native science and public health (1911–2006). *Russian Journal of Cardiology*. 2006;(S):4-12 (in Russian)].
5. Чазов Е.И. Жизнь прожить – не поле перейти. М.: СЛОН ПО, 2019 [Chazov EI. *Zhizn' prozhit' – ne pole pereiti*. Moscow: SLON PO, 2019 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.09.2023



OMNIDOCTOR.RU



Исследование резистоста микробных сообществ человека с помощью таргетной панели генов антибиотикорезистентности у пациентов с COVID-19

О.О. Янушевич¹, И.В. Маев¹, Н.И. Крихели¹, О.В. Левченко¹, Ю.С. Галеева², Е.В. Старикова², Д.Н. Андреев¹, Ф.С. Соколов³, А.К. Фоменко¹, М.К. Девкота¹, Н.Г. Андреев¹, А.В. Заборовский¹, В.В. Евдокимов¹, С.В. Царегородцев¹, Е.Н. Ильина², В.М. Говорун², П.А. Белый¹, Е.А. Сабельникова^{1,3}, А.А. Солодов¹, С.В. Черёмушкин^{1,4}, Р.И. Шабуров^{1,4}, А.Л. Кебина¹

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФБУН «Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логанова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

Аннотация

Цель. Изучение совокупности генов лекарственной устойчивости (резистоста) в микробиоме кишечника человека и изменений, происходящих с такими генами на фоне терапии COVID-19 в условиях стационара.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование. Анализу подлежали только случаи с лабораторно подтвержденной детекцией РНК вируса SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции в образцах оро-/назофарингеального мазка. Из общего списка ретроспективных данных исключены пациенты с документированной (по анамнестическим данным и/или по данным обследования в период госпитализации) органической патологией со стороны гепатобилиарной системы, злокачественными новообразованиями любой локализации, системными и аутоиммунными заболеваниями, а также беременные. У всех участников исследования производился сбор кала для последующего проведения метагеномного секвенирования. Итоговая когорта разделена на 2 группы в зависимости от динамики течения заболевания: легкое течение (группа 1) и тяжелое течение (группа 2). Внутри группы 2 сформированы 5 подгрупп в зависимости от наличия приема антибактериальных препаратов (АБП): группа 2А (с приемом АБП), группа 2АС (прием АБП до госпитализации), группа 2AD (прием АБП во время госпитализации), группа – 2АЕ (прием АБП во время и до госпитализации), группа 2В (без приема АБП).

Результаты. Медиана количества генов антибиотикорезистентности – АБР (кумулятивное во всех временных точках) оказалась достоверно выше в группе пациентов, принимавших АБП: 81,0 (95% доверительный интервал – ДИ 73,8–84,5) против 51,0 (95% ДИ 31,1–68,4). В группе пациентов, принимавших АБП (2А), среднее количество генов множественной лекарственной устойчивости (эффлюксные системы) оказалось значимо выше, чем у лиц контроля (группа 2В): 47,0 (95% ДИ 46,0–51,2) против 21,5 (95% ДИ 7,0–43,9). У пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции отмечалась тенденция к выявлению более высокой медианы количества генов АБР, однако без статистической достоверности. Пациенты из группы с тяжелым течением COVID-19, не принимавшие АБП до момента госпитализации и не имеющие среди назначений АБП, тоже обладали большим числом генов резистентности, чем пациенты противоположной группы.

Заключение. Настоящее исследование демонстрирует, что в группе с более легкой динамикой течения заболевания выявлено меньшее количество генов АБР, чем в группе с более тяжелым течением заболевания, где отмечалось увеличение генов АБР, среди которых доминировали отдельные 5 генов (*SUL1*, *MSRC*, *ACRE*, *EFMA*, *SAT*).

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2, антибиотикорезистентность, тяжесть течения заболевания, ген, резистом, секвенирование, эффлюксный насос

Для цитирования: Янушевич О.О., Маев И.В., Крихели Н.И., Левченко О.В., Галеева Ю.С., Старикова Е.В., Андреев Д.Н., Соколов Ф.С., Фоменко А.К., Девкота М.К., Андреев Н.Г., Заборовский А.В., Евдокимов В.В., Царегородцев С.В., Ильина Е.Н., Говорун В.М., Белый П.А., Сабельникова Е.А., Солодов А.А., Черёмушкин С.В., Шабуров Р.И., Кебина А.Л. Исследование резистоста микробных сообществ человека с помощью таргетной панели генов антибиотикорезистентности у пациентов с COVID-19. Терапевтический архив. 2023;95(12):1103–1111. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202490

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Соколов Филипп Сергеевич – преподаватель каф. фармакологии лечебного фак-та НОИ «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: phlppsokolov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2813-6498

Янушевич Олег Олегович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор, зав. каф. пародонтологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID: 0000-0002-4293-8465

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

Крихели Нателла Ильинична – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической стоматологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID: 0000-0002-8035-0638

Левченко Олег Валерьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID: 0000-0003-0857-9398

Галеева Юлия Сергеевна – мл. науч. сотр. ФБУН НИИ СБМ. ORCID: 0000-0001-6304-4607

[✉]Philipp S. Sokolov. E-mail: phlppsokolov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2813-6498

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

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

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

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

Julia S. Galeeva. ORCID: 0000-0001-6304-4607

Study of the resistome of human microbial communities using a targeted panel of antibiotic resistance genes in COVID-19 patients

Oleg O. Yanushevich¹, Igor V. Maev¹, Natella I. Krikheli¹, Oleg V. Levchenko¹, Julia S. Galeeva², Elizaveta V. Starikova², Dmitry N. Andreev¹, Philipp S. Sokolov³, Aleksei K. Fomenko¹, Mikhail K. Devkota¹, Nikolai G. Andreev¹, Andrew V. Zaborovsky¹, Vladimir V. Evdokimov¹, Sergey V. Tsaregorodtsev¹, Elena N. Ilina², Vadim M. Govorun², Petr A. Bely¹, Elena A. Sabelnikova^{1,3}, Aleksandr A. Solodov¹, Sergei V. Cheremushkin^{1,4}, Rafik I. Shaburov^{1,4}, Anastasii L. Kebina¹

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

²Research Institute for Systems Biology and Medicine, Moscow, Russia;

³Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

⁴Central Clinical Hospital «Russian Railways Medicine», Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study overall drug resistance genes (resistome) in the human gut microbiome and the changes in these genes during COVID-19 in-hospital therapy.

Materials and methods. A single-center retrospective cohort study was conducted. Only cases with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 RNA using polymerase chain reaction in oro-/nasopharyngeal swab samples were subject to analysis. The patients with a documented history of or current comorbidities of the hepatobiliary system, malignant neoplasms of any localization, systemic and autoimmune diseases, as well as pregnant women were excluded. Feces were collected from all study subjects for subsequent metagenomic sequencing. The final cohort was divided into two groups depending on the disease severity: mild (group 1) and severe (group 2). Within group 2, five subgroups were formed, depending on the use of antibacterial drugs (ABD): group 2A (receiving ABD), group 2AC (receiving ABD before hospitalization), group 2AD (receiving ABD during hospitalization), group 2AE (receiving ABD during and before hospitalization), group 2B (not receiving ABD).

Results. The median number of antibiotic resistance (ABR) genes (cumulative at all time points) was significantly higher in the group of patients treated with ABD: 81.0 (95% CI 73.8–84.5) vs. 51.0 (95% CI 31.1–68.4). In the group of patients treated with ABD (2A), the average number of multidrug resistance genes (efflux systems) was significantly higher than in controls (group 2B): 47.0 (95% CI 46.0–51.2) vs. 21.5 (95% CI 7.0–43.9). Patients with severe coronavirus infection tended to have a higher median number of ABR genes but without statistical significance. Patients in the severe COVID-19 group who did not receive ABD before and during hospitalization also had more resistance genes than the patients in the comparison group.

Conclusion. This study demonstrated that fewer ABR genes were identified in the group with a milder disease than in the group with a more severe disease associated with more ABR genes, with the following five being the most common: *SUL1*, *MSRC*, *ACRE*, *EFMA*, *SAT*.

Keywords: coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, antibiotic resistance, disease severity, gene, resistome, sequencing, efflux pump

For citation: Yanushevich OO, Maev IV, Krikheli NI, Levchenko OV, Galeeva JS, Starikova EV, Andreev DN, Sokolov PhS, Fomenko AK, Devkota MK, Andreev NG, Zaborovsky AV, Evdokimov VV, Tsaregorodtsev SV, Ilina EN, Govorun VM, Bely PA, Sabelnikova EA, Solodov AA, Cheremushkin SV, Shaburov RI, Kebina AL. Study of the resistome of human microbial communities using a targeted panel of antibiotic resistance genes in COVID-19 patients. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023; 95(12):1103–1111. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202490

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID: 0000-0002-4007-7112

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

Фоменко Алексей Константинович – преп. каф. фармакологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID: 0000-0002-1794-7263

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

Девкота Михаил Кумарович – преп. каф. фармакологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID: 0000-0002-3736-4196

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

Андреев Николай Германович – канд. мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID: 0000-0002-5136-0140

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

Заборовский Андрей Владимирович – д-р мед. наук, доц., зав. каф. фармакологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID: 0000-0002-7923-9916

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

Евдокимов Владимир Вячеславович – д-р мед. наук, проф. каф. клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID: 0000-0001-9281-579X

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

Царегородцев Сергей Вадимович – преп. каф. фармакологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID: 0000-0002-0254-0516

Sergey V. Tsaregorodtsev. ORCID: 0000-0002-0254-0516

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

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

Введение

Антибиотикорезистентность

Устойчивость бактериальной флоры к противомикробным препаратам, возникающая на фоне терапии антибиотиками (АБ), становится одной из значимых проблем медицины XXI в. На распространение устойчивых бактерий во время пандемии влияют такие факторы, как чрезмерное назначение АБ, самолечение и отсутствие диагностических тестов для определения конкретной причины заболевания [1, 2].

По данным крупного исследования по устойчивости к противомикробным препаратам, инициированного премьер-министром Британии в июле 2014 г., антибиотикорезистентность (АБР) может стать причиной летальных исходов до 10 млн человек в год к 2050 г. [3, 4]. Результаты, полученные С. Мунгау и соавт., указывают на то, что 4,95 млн смертей во всем мире за 2019 г. связаны наличием АБР бактерий к назначаемым АБ [5]. Специалисты Всемирной организации здравоохранения и многочисленные исследователи также подчеркивают, что распространение АБР к противомикробным препаратам является актуальной проблемой, требующей глобального, скоординированного алгоритма действий, направленных на решение складывающейся ситуации [1, 6–9].

Согласно данным специального отчета о влиянии схем лечения COVID-19 в США на устойчивость к противомикробным средствам, опубликованного в 2022 г. [2], до октября 2020 г. почти 80% пациентов, госпитализированных с COVID-19, получали АБ, и только к концу 2021 г. назначения АБ-препаратов (АБП) начали сокращать. По данным W. Song и соавт. установлено, что общий показатель назначения АБ пациентам с COVID-19 снизился с 82,3 до 39,7% в период с декабря 2019 по июнь 2020 г. и с июня 2020 по март 2021 г. соответственно [6].

Некоторые исследования показали более высокую распространенность бактериальных инфекций с множественной лекарственной устойчивостью у пациентов с коронавирусной инфекцией по сравнению с пациентами, не страдающими COVID-19, особенно в отделениях интенсивной терапии (74,2% против 60,3%; $p=0,052$) [8]. Согласно систематическому обзору В. Langford и соавт. (2023 г.), частота бактериальных инфекций, устойчивых к противомикробным препаратам, у госпитализированных пациентов с COVID-19 и бактериальными инфекциями составила примерно 60,8%, также установлено, что приблизительно 37,5% бактериальных изолятов тоже проявляли устойчивость [7].

Эти данные подчеркивают необходимость глобальных скоординированных действий для решения проблемы АБР.

Цель исследования – изучение совокупности генов лекарственной устойчивости (резистомы) в микробиоме кишечника человека и изменений, происходящих с такими генами на фоне терапии COVID-19 в условиях стационара.

Материалы и методы

Дизайн исследования

В Клиническом центре COVID-19 на базе клинического медицинского центра «Кусково» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» проведено проспективное сравнительное исследование в 2 параллельных когортах (группах).

В исследование включены 60 пациентов, госпитализированных в период с апреля по июнь 2021 г. с верифицированным диагнозом COVID-19 на основании лабораторно подтвержденной детекции РНК вируса SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в образцах оро-/назофарингеального мазка. Пациенты с подозрением на COVID-19 на основании одних только симптомов или

Информация об авторах / Information about the authors

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

Белый Петр Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID: 0000-0001-5998-4874

Сабельникова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», зам. дир. по научной работе ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-7519-2041

Солодов Александр Анатольевич – д-р мед. наук, дир. НОИ «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID: 0000-0002-8263-1433

Черёмушкин Сергей Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та НОИ «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», зам. гл. врача по терапевтической деятельности ЧУЗ «ЦКБ "РЖД-Медицина"». ORCID: 0000-0002-0982-2006

Шабуров Рафик Исакович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та НОИ «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», гл. врач ЧУЗ «ЦКБ "РЖД-Медицина"». ORCID: 0000-0001-9741-0150

Кебина Анастасия Леонидовна – зам. глав. врача НОИ «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» Университетской клиники, ассистент каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID: 0000-0002-7570-9650

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

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

Elena A. Sabelnikova. ORCID: 0000-0001-7519-2041

Aleksandr A. Solodov. ORCID: 0000-0002-8263-1433

Sergei V. Cheremushkin. ORCID: 0000-0002-0982-2006

Rafik I. Shaburov. ORCID: 0000-0001-9741-0150

Anastasii L. Kebina. ORCID: 0000-0002-7570-9650

данных компьютерной томографии (КТ) без верификации вируса методом ПЦР в исследовании не включались.

Пациенты соответствовали всем перечисленным критериям включения в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 лет с подтвержденным диагнозом «U07.2 Коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2» по данным ПЦР (оро-/назофарингеальный мазок);
- легкая и тяжелая динамика течения коронавирусной инфекции (1–3-я степень тяжести пневмонии по данным КТ);
- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациента не включали в исследование или исключали из него, если он соответствовал хотя бы одному из приведенных критериев невключения/исключения:

- злокачественные новообразования любой локализации;
- хронические заболевания печени инфекционной и неинфекционной этиологии;
- хронические заболевания почек;
- хроническая печеночная и почечная недостаточность;
- системные и аутоиммунные заболевания;
- сопутствующие тяжелые соматические и психические патологии;
- беременность;
- участие в другом клиническом исследовании в настоящее время или в последние 30 дней;
- любые другие причины медицинского и немедицинского характера, которые, по мнению врача, могут препятствовать участию пациента в исследовании.

Пациенты распределялись на 2 группы исходя из тяжести течения заболевания на пациентов со стабильной динамикой, более легким течением заболевания (группа 1) и пациентов с более тяжелым течением и эпизодами отрицательной динамики (прогрессирование пневмонии по данным КТ, развитие осложнений заболевания, перевод пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии, летальный исход, клинические состояния, требующие усиления фармакотерапии и применения интервенционных методов лечения, включая дополнительную инсуффляцию кислорода и искусственную вентиляцию легких – группа 2); **рис. 1**.

Критерии оценки тяжести, схемы лечения, как и интерпретация клинических данных, основывались на актуальных на тот момент временных методических рекомендациях от Минздрава России (версия 10, 08.02.2021).

Классификация COVID-19 по степени тяжести

Легкое течение (группа 1): T тела $>38^{\circ}\text{C}$, кашель, слабость, боли в горле; одышка при физических нагрузках; отсутствие критериев тяжелого течения; $\text{SpO}_2 < 95\%$; С-реактивный белок сыворотки крови >10 мг/л, повышение до 60 мг/л; изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения; степень поражения КТ-1–2.

Тяжелое течение (группа 2): частота дыхательных движений >30 /мин; $\text{SpO}_2 \leq 93\%$; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ мм рт. ст.; снижение уровня сознания, агитация; нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление менее 60 мм рт. ст., диурез – менее 20 мл/ч); С-реактивный белок – повышение >60 мг/л; изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения; степень поражения КТ 3–4.

Внутри группы 2 сформированы 4 подгруппы в зависимости от наличия приема АБП: группа 2А (с приемом АБП), группа 2АС (прием АБП до госпитализации), груп-

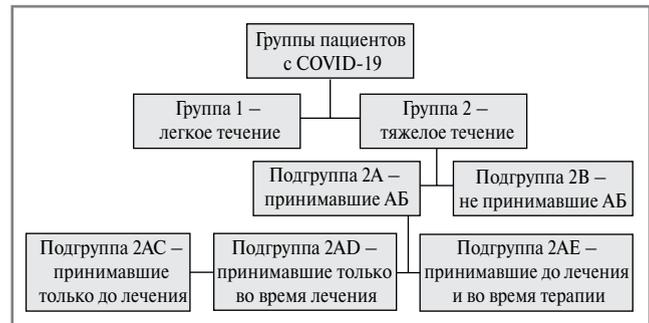


Рис. 1. Распределение пациентов по группам.

Fig. 1. Distribution of patients by groups.

па 2АД (прием АБП во время госпитализации), группа – 2АЕ (прием АБП во время и до госпитализации); из когорты выделена группа 2В (без приема АБП).

При анализе данных также учитывалась длительность госпитализации, количество АБП, которые могли назначаться 1 пациенту, и общее количество лекарственных препаратов за весь курс госпитализации на 1 пациента. Длительность госпитализации составляла от 6 до 19 дней в зависимости степени тяжести заболевания.

Образцы

Сбор образцов кала производился у пациентов в момент поступления в госпиталь. Образец кала объемом от 5 до 15 мл помещался в стерильный контейнер и хранился при -70°C .

Выделение ДНК, подготовка библиотек и секвенирование

Выделение ДНК производилось с помощью набора MagMAX™ Microbiome Ultra Nucleic Acid Isolation Kit и KingFisher™ Purification System согласно инструкции производителя. Выделенная ДНК (100 нг) использована для приготовления библиотек с использованием KAPA HyperPlus Kit (Roche, Switzerland) и KAPA HyperExplore MAX (Roche, Switzerland) согласно инструкции производителя.

Высокопроизводительное секвенирование полученных библиотек выполнено на платформе MGI DNBSEQ-G400 с использованием наборов реагентов MGIEasy Universal Library Conversion Kit (App-A), High-throughput Sequencing Primer Kit-C (App-C), DNBSEQ-G400RS High-throughput Rapid Sequencing Kit (FCS PE100) и DNBSEQ-G400RS Rapid Sequencing Flow Cell (FCS) в соответствии с протоколом производителя.

Контроль качества и деконтаминация

Удаление адаптеров и фильтрация ридов по качеству производилась с применением инструмента Trimmomatic (v.0.39-2) со следующими параметрами: SLIDINGWINDOW:10:20, LEADING:20, TRAILING:20, MINLEN:75. Таким образом, в дальнейшем анализе использовались только риды длиннее 75 п.н.

Для удаления контаминантных последовательностей риды картировались на последовательность генома человека GTCh38 (hg38) с применением инструмента bowtie2 (v2.4.2). Риды, картировавшиеся на последовательность генома человека, удаляли и не использовали в дальнейшем анализе.

Представленность генов АБП

Риды, не картировавшиеся на последовательность генома человека, картировались на референсную базу из 4937 последовательностей детерминант АБП. Последовательно-

сти, картировавшиеся амбивалентно на разные гены АР (например, *ERMB* и *ERMF*), удаляли и не использовали в дальнейшем анализе.

Для каждого из 646 генов, представленных в 4937 геновариантах, получены значения суммы ридов, картировавшихся на все геноварианты данного гена. Эти значения использовались в дальнейшем анализе дифференциальной представленности последовательностей детерминант АБР.

Производили фильтрацию, в ходе которой отбрасывали редко встречающиеся гены, представленные менее чем в 20% образцов, как неинформативные для проведения сравнительного анализа между группами. В сравнительном анализе использовали 185 генов АБР, присутствующих более чем в 20% образцов.

Сравнение представленности генов АБР между группами пациентов

Мы произвели сравнение групп пациентов «легкое течение» и «тяжелое течение» с применением DESeq2 (Differential Expression analysis for Sequence Count data) с помощью R-пакета DESeq2. Данный метод позволяет анализировать дифференциальную представленность последовательностей в биологических образцах 2 групп и более. Данный метод использует нормализацию данных, при которой учитываются различия в глубине покрытия каждого образца и дисперсия, также производится поправка на множественные сравнения по методу Бенджамини–Хохберга.

Таргетная панель зондов на основе базы MEGARes 2.0

Разработана таргетная панель зондов на основе базы данных MEGARes 2.0, которая содержит информацию об устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам. Из базы отобрано 4937 генов, детерминирующих устойчивость к основным АБ, используемым в клинической практике. С использованием панели отсекарованы образцы мазков фекалий.

Проанализирована совокупность генов устойчивости к АБ в микробных сообществах кишечника (резистом), что позволило определить принадлежность микроорганизмов к определенному классу, порядку, семейству, роду и иногда виду на основе различия в последовательности генов, кодирующих бактериальную рРНК.

Общая длина 4937 нуклеотидных последовательностей составила 4 803 602 п.н. На основе 4937 последовательностей получено 5277 зондов: 4621 последовательность покрытия 1 зондом, 294 последовательности покрытия 2 зондами, 20 последовательностей покрытия 3 зондами и 2 последовательности покрытия 4 зондами.

Лекарственные препараты и схемы лечения пациентов

Перечень лекарственных групп, используемых в стандартных схемах лечения пациентов с диагнозом COVID-19 в больнице «Кусково» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»:

1. Ингибиторы протонной помпы (омепразол).
2. Глюкокортикостероиды – ГКС (дексаметазон).
3. Антикоагулянты (эноксапарин натрия, аторвастатин, гепарин).
4. Муколитики (АЦЦ®).
5. АБП (пенициллины, цефалоспорины, макролиды, фторхинолоны).
6. Противовирусные средства (Арбидол®).
7. Гипотензивные средства (β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты альдостероновых рецепторов).

каторы кальциевых каналов, антагонисты альдостероновых рецепторов).

8. Гипогликемические средства (Актрапид®, инсулин гларгин).

9. Пробиотики (Энтерол®, Линекс®).

10. Анальгетические средства/нестероидные противовоспалительные препараты (парацетамол, Нурофен).

Список АБП, применяемых самостоятельно пациентами до госпитализации: пенициллины, цефалоспорины, макролиды, фторхинолоны.

Стандартная схема лечения для пациентов с легким течением заболевания включала ГКС, муколитик, противовирусное средство, антикоагулянты, нестероидные противовоспалительные препараты, а также другую симптоматическую терапию. У пациентов с тяжелым течением увеличивали дозировки ГКС и антикоагулянтов, при присоединении бактериальной инфекции добавляли АБ.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием специального программного обеспечения MedCalc 22.014 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 11 (США). Проверку статистических гипотез проводили с помощью непараметрического *U*-критерия Манна–Уитни и *T*-критерия Уилкоксона, а также параметрического критерия Фишера. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Популяция пациентов

В проспективное сравнительное исследование включены 60 пациентов с верифицированным диагнозом «U07.2 Коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2» согласно критериям включения/невключения. Средний возраст обследованных больных составил 56,0 года (95% доверительный интервал – ДИ 53,8–58,0), в гендерном составе преобладали женщины ($n=34$, 57%) над мужчинами ($n=26$, 43%).

Состояние пациентов оценивалось по шкале оценки тяжести состояния пациента по версии ECOG/WHO PS (The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status) следующим образом:

0 баллов – пациент полностью активен, способен выполнять те же действия, что и до заболевания;

1 балл – пациент не может выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу;

2 балла – пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу, более 50% времени бодрствования проводит активно, в вертикальном положении;

3 балла – пациент способен только к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования;

4 балла – инвалид, не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или кровати;

5 баллов – пациент мертв.

Оценивали также степень поражения легких на основании данных КТ следующим образом: КТ-1 – не более 25% легких вовлечено в патологические процессы, связанные с COVID-19; КТ-2 – не более 50% легких вовлечено в патологические процессы, связанные с COVID-19; КТ-3 – не более 75% легких вовлечено в патологические процессы, связанные с COVID-19; КТ-3 – более 75% легких вовлечено в патологические процессы, связанные с COVID-19.

На основании данных шкалы оценки тяжести состояния пациента по версии ECOG/WHO PS и данных о степени

Таблица 1. Распределение пациентов 2 групп в зависимости от оценки тяжести состояния пациента по шкале ECOG/WHO PS и степени поражения легких по данным КТ

Table 1. Distribution of patients of study groups depending on the severity of the patient's condition according to the ECOG/WHO PS scale and the degree of lung damage according to CT

Балл ECOG/WHO PS	Степень по КТ	Пациенты, абс.	Степень тяжести состояния пациента
0	1	3	Легкая
	2	1	Легкая
1	1	2	Легкая
	2	3	Легкая
2	3	1	Тяжелая
	1	20	Легкая
3	2	16	Тяжелая
	3	2	Тяжелая
	1	3	Тяжелая
4	2	6	Тяжелая
	3	3	Тяжелая

Таблица 2. Результаты сравнения представленности генов АБР в 2 группах пациентов методом DESeq2

Table 2. Comparison of the representation of antibiotic resistance genes in two groups of patients using the DESeq2 method

Ген	log2foldchange	Группа	p (значение с поправкой)
ARR	7,37192	2	0,00090996
IBCR	5,80273	2	0,00090996
EFMA	5,74948	2	0,0000201884
FLOR	3,98372	2	0,0164373
MSRC	3,91812	2	0,00227008
ACI	3,61031	2	0,0309283
OXA	3,33427	2	0,00090996
MPRF	3,07489	2	0,0338557
QACE	2,96247	2	0,0327348
ERMIR	2,83844	2	0,011262
SAT	2,72467	2	0,00654748
SULI	2,47976	2	0,011262
MVRC	2,20784	2	0,00654748
ACRE	1,91187	2	0,0288561
LSAC	-2,29444	1	0,0243637

поражения легких (КТ) состояние пациентов ранжировано на «легкое» и «тяжелое» следующим образом (табл. 1, рис. 2). С учетом указанных параметров в группу 1 пациентов отобраны 29 человек, а в группу 2 – 31 больной.

Сравнение представленности генов АБР между группами пациентов

В результате анализа значений покрытия генов с помощью DESeq2 нами выявлено 15 генов, дифференциально

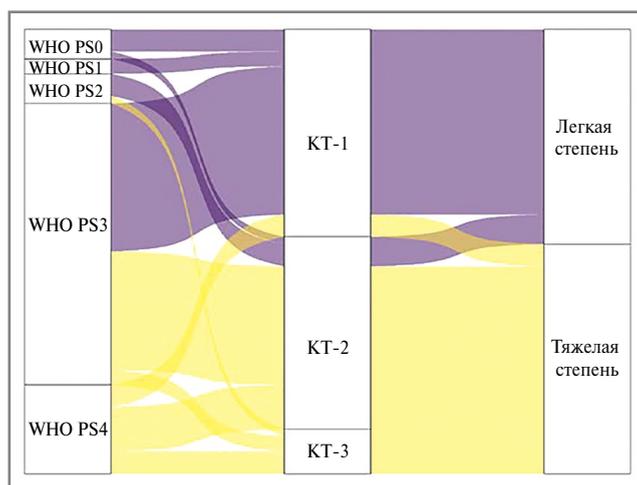


Рис. 2. Распределение пациентов 2 групп в зависимости от оценки тяжести состояния пациента по шкале ECOG/WHO PS и степени поражения легких по данным КТ.

Fig. 2. Distribution of patients of study groups depending on the severity of the patient's condition according to the ECOG/WHO PS scale and the degree of lung damage according to CT.

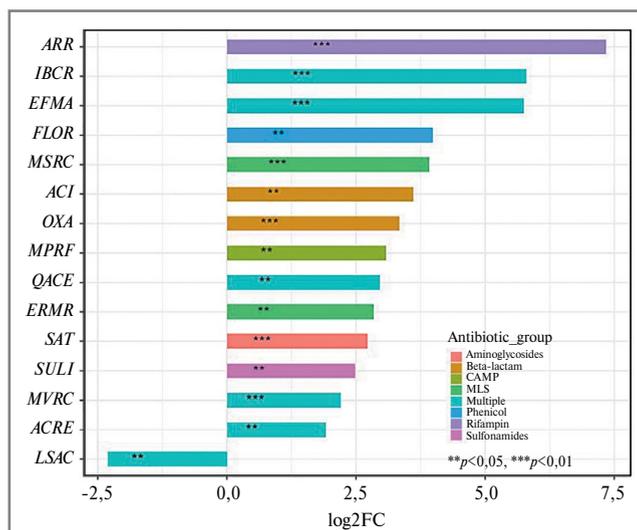


Рис. 3. Значения log2foldchange, полученные в результате анализа с помощью DESeq2. Положительные значения log2FC (справа) соответствуют генам, перепредставленным в группе 2 (тяжелое течение) больных, отрицательные значения log2FC (слева) соответствуют генам, перепредставленным в группе 1 (легкое течение) больных.

Fig. 3. The log2foldchange values obtained from the DESeq2 analysis. Positive log2FC values (right) correspond to genes overrepresented in group 2 (severe) patients, and negative log2FC values (left) correspond to genes overrepresented in group 1 (mild) patients.

представленных между 2 группами с уровнем значимости 0,05. Из них 14 генов перепредставлены в группе тяжелых больных и 1 – в группе легких (табл. 2, 3, рис. 3). Аннотации выявленных детерминант устойчивости и список соответствующих им АБ приведены в табл. 4.

Для каждого из 15 генов, дифференциально представленных между 2 группами пациентов, мы рассчитали их количество и долю от общего числа ридов, приходящегося

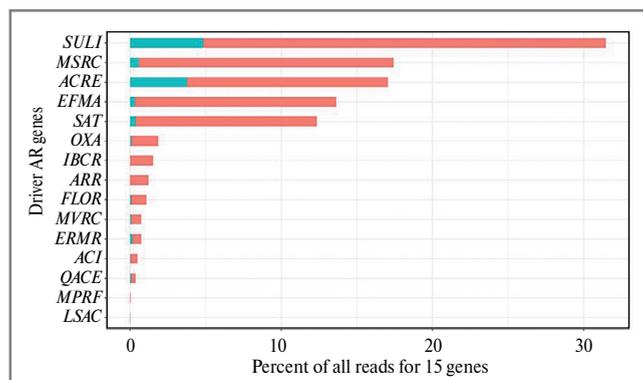


Рис. 4. Доля прочтений, картировавшихся на каждый из 15 генов, значимо различающихся в представленности между 2 группами больных [красный – прочтения, относящиеся к образцам из группы 2 (тяжелое течение) больных, голубой – прочтения, относящиеся к группе 1 (легкое течение) больных].

Fig. 4. The proportion of readings mapped to each of 15 genes with significantly different representation between two groups of patients [red – readings related to samples from group 2 (severe) patients, blue – readings related to group 1 (mild) patients].

Таблица 3. Распределение количества прочтений, картировавшихся на 15 генов, дифференциально представленных между группами пациентов

Table 3. Distribution of the number of readings mapped to 15 genes differentially represented between patient groups

Ген	Группа 1		Группа 2	
	прочтения		прочтения	
	абс.	%	абс.	%
ARR	7	0,0002	38 945	1,2169
IBCR	47	0,0015	48 466	1,5144
EFMA	9869	0,3083	426 536	13,3279
FLOR	1894	0,0592	33 130	1,0352
MSRC	18 669	0,5833	539 004	16,8422
ACI	490	0,0153	14 992	0,4684
OXA	2755	0,0861	57 153	1,7858
MPRF	30	0,0009	1035	0,0323
QACE	1818	0,0568	9892	0,3091
ERMR	4874	0,1523	18 698	0,5842
SAT	12 041	0,3762	383 459	11,9819
SULI	154 412	4,8249	852 222	26,6292
MVRC	2088	0,0652	21 673	0,6772
ACRE	120 379	3,7615	425 264	13,2881
LSAC	372	0,0116	106	0,0033

на все 15 генов (всего 3 200 320). Количество и доля прочтений для каждого из генов в образцах разных групп приведены в табл. 3 и на рис. 4.

Клиническая интерпретация полученных данных

На основании проведенных исследований продемонстрировано, что в группе 1 с более легкой динамикой течения заболевания, без выраженных осложнений выявлено

Таблица 4. Выявленные детерминанты устойчивости и список соответствующих им АБП

Table 4. The identified determinants of stability and the list of corresponding antibacterial drugs (ABDs)

Ген	Группа АБ	Механизм устойчивости (по базе MEGARes)	Число геновариантов в базе MEGARes
ARR	Рифампицин	Rifampin_ADP-ribosyltransferase	16
IBCR	Устойчивость к ряду соединений	MDR_acetyltransferase	1
EFMA	Устойчивость к ряду соединений	Drug_and_biocide_MFS_efflux_pumps	1
FLOR	Хлорамфеникол	Phenicol_resistance_MFS_efflux_pumps	21
MSRC	MLS (макролиды, линкозамиды, стрептограминны)	MLS_resistance_ABC_efflux_pumps	2
ACI	β-лактамы АБ	Class_A_betalactamases	1
OXA	β-лактамы АБ	Class_D_betalactamases	894
MPRF	Катионные антимикробные пептиды	Defensin-resistant_mprF	4
QACE	Устойчивость к ряду соединений	Drug_and_biocide_SMR_efflux_pumps	2
ERMR	MLS (макролиды, линкозамиды, стрептограминны)	23S_rRNA_methyltransferases	2
SAT	Нуклеозиды	Streptothricin_acetyltransferase	14
SULI	Сульфонамиды	Sulfonamide-resistant_dihydropteroate_synthases	38
MVRC	Устойчивость к ряду соединений	Drug_and_biocide_SMR_efflux_pumps	1
ACRE	Устойчивость к ряду соединений	Drug_and_biocide_RND_efflux_pumps	1
LSAC	Устойчивость к ряду соединений	Multi-drug_ABC_efflux_pumps	1

меньшее количество генов АБП, чем в группе 2 с более тяжелым течением заболевания, где отмечалось увеличение генов АБП, среди которых доминировали отдельные 5 генов (SULI, MSRC, ACRE, EFMA, SAT); рис. 5. Вместе с тем мы можем говорить только о найденной тенденции на границе статистической достоверности ($p=0,0773$).

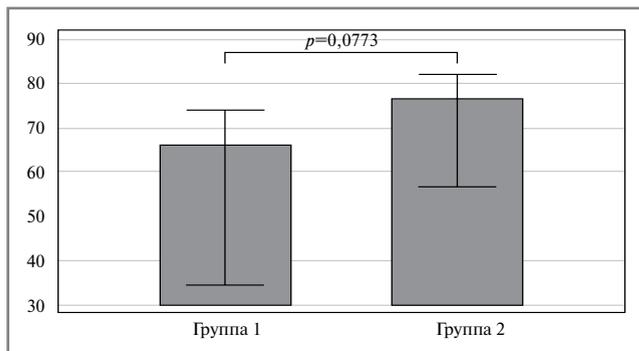


Рис. 5. Медиана количества генов АБР (кумулятивное во всех временных точках) у пациентов с легким (группа 1) и тяжелым течением коронавирусной инфекции (группа 2).

Fig. 5. The median number of antibiotic resistance genes (cumulative at all time points) in patients with mild (group 1) and severe coronavirus infection (group 2).

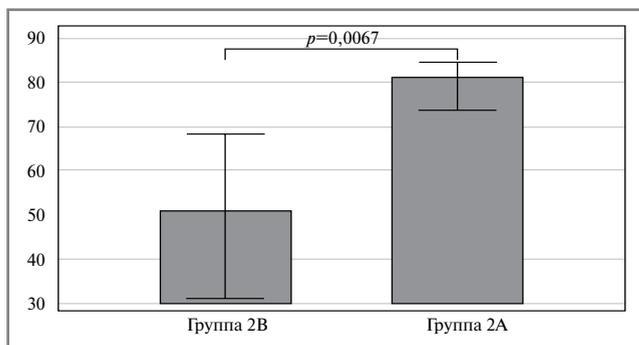


Рис. 6. Медиана количества генов резистентности в группе пациентов, принимавших АБП (группа 2А) и пациентов, не принимавших АБП (группа 2В).

Fig. 6. The median number of resistance genes in patients of group 2A (receiving ABD) and group 2B (not receiving ABD).

У пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции (группа 2) отмечалась тенденция к выявлению более высокой медианы количества генов АБР (кумулятивное во всех временных точках), однако без статистической достоверности (см. рис. 5).

Медиана количества генов резистентности оказалась достоверно выше в группе тяжелых пациентов, принимавших АБП (группа 2А): 81,0 (95% ДИ 73,8–84,5) против 51,0 (95% ДИ 31,1–68,4); **рис. 6.** При этом у части пациентов группы 2 с тяжелым течением заболевания, получавших АБП до прибытия и во время госпитализации в стационар на протяжении 7–10 дней (группа 2АЕ), количество генов резистентности было значительно выше, чем у пациентов этой же группы, которые принимали АБП только в рамках текущей госпитализации (группа 2АД): 94,0 (95% ДИ 90,5–112,1) против 82,0 (95% ДИ 74,9–90,0); **рис. 7.**

На этом основании выдвинута гипотеза о том, что за этот временной промежуток происходит закрепление генов резистентности в микробиоте желудочно-кишечного тракта. На фоне предшествующей «премедикации» такое состояние микробиоты этих пациентов на момент госпитализации в ряде случаев могло приводить к менее выраженному ответу на таргетную терапию в рамках стандартных протоколов лечения в специализированном стационаре.

Вместе с тем во время проведения исследования отмечено, что пациенты группы 2В, не принимавшие АБП как

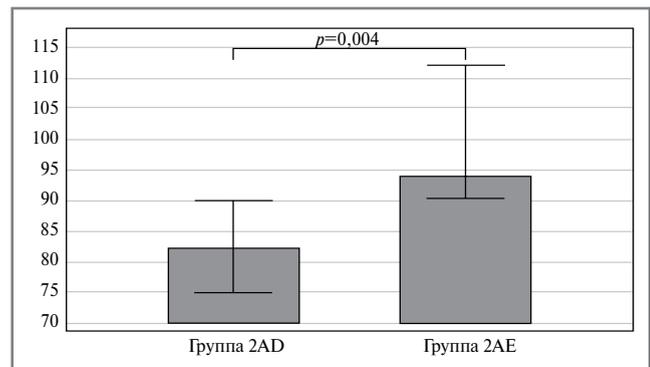


Рис. 7. Медиана количества генов резистентности в группе пациентов 2АЕ и 2АД.

Fig. 7. The median number of resistance genes in patients of group 2AE and 2AD.

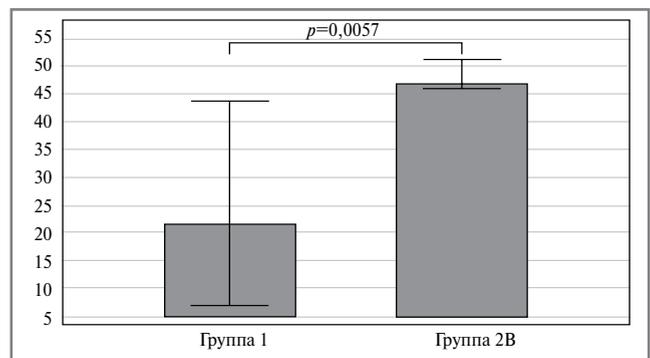


Рис. 8. Медиана количества генов множественной лекарственной устойчивости (эффлюксные системы) в контрольной группе 1 и группе 2В.

Fig. 8. The median number of multidrug resistance genes (efflux systems) in control patients group 1 and group 2B.

до момента госпитализации, так и во время пребывания в стационаре, все равно имели большее число генов АБР по сравнению с пациентами группы 1, что во многом определялось количеством генов, ответственных за активацию эффлюксных насосов (ACRE, EFMA); **рис. 8.**

В группе пациентов с тяжелым течением заболевания, не принимавших АБП (группа 2В), среднее количество генов множественной лекарственной устойчивости (эффлюксные системы) оказалось значимо выше, чем у лиц контроля: 47,0 (95% ДИ 46,0–51,2) против 21,5 (95% ДИ 7,0–43,9); **см. рис. 8.**

Литературные источники не привязывают увеличение этих генов к конкретным АБП, а скорее к общему действию лекарственной терапии.

В группе 2 с более тяжелым клиническим течением COVID-19 пациенты получали до 20 мг ГКС в сутки, для уменьшения рисков венозных тромбозомболических осложнений (тромбозомболии легочной артерии, тромбоза глубоких вен) назначали антикоагулянты (гепарин до 7500 ед). Кроме этого, у 6 пациентов на фоне отрицательной динамики респираторных показателей возникла потребность в подключении аппарата искусственной вентиляции легких. Возможно, более интенсивная терапия и высокие дозировки лекарственных препаратов, которые назначали пациентам группы 2, могли повлиять на потребность бактерий приобретать дополнительные гены эффлюксных насосов за счет горизонтального переноса. Таким образом, вместе с ними в составе единой каскады могла осуществляться передача генов АБР.

Заключение

Настоящее исследование демонстрирует, что в группе с более легкой динамикой течения заболевания выявлено меньшее количество генов АБР, чем в группе с более тяжелым течением заболевания, где отмечалось увеличение генов АБР, среди которых доминировали отдельные 5 генов (*SULI*, *MSRC*, *ACRE*, *EFMA*, *SAT*).

Стоит принимать во внимание тот факт, что более интенсивная лекарственная терапия у пациентов с тяжелым течением заболевания может способствовать получению дополнительных генов эффлюксных насосов бактериальной флорой больных в ходе горизонтального переноса генов, что приводит к приобретению генов АБР. Длительное получение лекарственных препаратов, включая антибиотики на протяжении 7–10 дней до момента госпитализации, приводит к менее ощутимому отклику на получаемую терапию из-за сформировавшейся АБР микробиоты таких пациентов.

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

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

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Исследование подготовлено и проведено в соответствии с законодательными, нормативными, отраслевыми стандартами и приемлемыми этическими требованиями. Протокол исследования был одобрен решением независимого междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований (выписка из протокола №01-21 от 28.01.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was designed and conducted in accordance with legal, regulatory, and industry standards and acceptable ethical principles. The study protocol was approved by the decision of the Independent Interdisciplinary Committee for Ethical Evaluation of Clinical Studies (extract from Minutes No. 01-21 dated January 28, 2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Благодарность. Авторы выражают благодарность уважаемым коллегам из Клинического центра COVID-19 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» за оказанную помощь в проведении исследования.

Gratitude. The authors express their gratitude to our distinguished colleagues from the Clinical Center COVID-19 of the Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry for the assistance provided in the conduct of this study.

Список сокращений

АБ – антибиотик

АБП – антибактериальные препараты

АБР – антибиотикорезистентность

ГКС – глюкокортикостероиды

КТ – компьютерная томография

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ECOG/WHO PS – шкала оценки тяжести состояния пациента (The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pérez Jorge G, Rodrigues Dos Santos Goes IC, Gontijo MTP. Les misérables: A parallel between antimicrobial resistance and COVID-19 in Underdeveloped and developing countries current infectious disease reports. *Curr Infect Dis Rep.* 2022;24(11):175-86. DOI:10.1007/s11908-022-00788-z
- National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases. COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022. Available at: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/119025>. Accessed: 10.10.2023.
- O'Neill J. Tackling Drug-resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. The Review on Antimicrobial Resistance. 2016. Available at: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf. Accessed: 10.10.2023.
- O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. The Review on Antimicrobial Resistance, 2014. Available at: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf. Accessed: 10.10.2023.
- Murray CJL, Ikuta KSh, Sharara F, et al.; Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *Lancet.* 2022;399(10325):629-55. DOI:10.1016/S0140-6736(21)02724-0
- Cong W, Stuart B, Alhusein N, et al. Antibiotic use and bacterial infection in COVID-19 patients in the second phase of the SARS-CoV-2 pandemic: A scoping review. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(8):991. DOI:10.3390/antibiotics11080991
- Langford BJ, So M, Simeonova M, et al. Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe.* 2023;4(3):e179-91. DOI:10.1016/S2666-5247(22)00355-X
- Serapide F, Quirino A, Scaglione V, et al. Is the pendulum of antimicrobial drug resistance swinging back after COVID-19? *Microorganisms.* 2022;10(5):957. DOI:10.3390/microorganisms10050957
- WHO: Antimicrobial resistance. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. Accessed: 10.10.2023.

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность таргетной терапии различных генно-инженерных биологических препаратов в лечении бронхиальной астмы

М.С. Шогенова^{✉1,2}, С.Х. Хутуева¹, Л.С. Шогенова³

¹ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик, Россия;

³ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

В статье приведен опыт успешного переключения терапии с препарата омализумаб 150 мг на препарат бенрализумаб 30 мг/1 мл у пациента с сочетанным аллергическим и эозинофильным фенотипом при наличии гиперчувствительности к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП). Проведена оценка эффективности биологической терапии при переключении с препарата омализумаб 150 мг подкожно в дозе введения 600 мг на протяжении 36 нед терапии на препарат бенрализумаб 30 мг/1 мл подкожно первые 3 инъекции ежемесячно, остальные – через месяц на протяжении 52 нед при бронхиальной астме (БА) тяжелого неконтролируемого течения с сочетанным аллергическим и эозинофильным фенотипом при наличии гиперчувствительности к НПВП у пациента Ч. 2004 г. рождения. Переключение терапии с препарата омализумаб 150 мг на препарат бенрализумаб 30 мг/1 мл позволило достичь полного контроля симптомов астмы (Asthma Control test – 23 балла), добиться отсутствия обострений астмы в течение 52 нед, восстановить функцию дыхания до нормальных значений, а также повысить качество жизни. Проведенное исследование отражает хорошую переносимость, высокую эффективность и безопасность биологической терапии при переключении с генно-инженерного биологического препарата омализумаб 150 мг на бенрализумаб 30 мг/1 мл при БА тяжелого неконтролируемого течения с сочетанным аллергическим и эозинофильным фенотипом при наличии гиперчувствительности к НПВП. Терапия бенрализумабом 30 мг/1 мл при тяжелом течении БА продемонстрировала более эффективное клинически значимое улучшение течения болезни, контроль симптомов заболевания. Достигнуты сокращение обострений, нормализация показателей функции дыхания, полный контроль заболевания. Следовательно, применение разных биологических молекул для терапии БА с сочетанным аллергическим и эозинофильным фенотипом способствует достижению контроля заболевания, улучшению качества жизни пациента и уменьшению дозы оральных глюкокортикостероидов. Таргетный биологический препарат бенрализумаб 30 мг/1 мл прицельно воздействует на ключевые звенья патогенеза БА тяжелого неконтролируемого течения с сочетанным аллергическим и эозинофильным фенотипом при наличии гиперчувствительности к НПВП и снижает бремя тяжелого заболевания.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, биологическая терапия, бенрализумаб, омализумаб

Для цитирования: Шогенова М.С., Хутуева С.Х., Шогенова Л.С. Эффективность таргетной терапии различных генно-инженерных биологических препаратов в лечении бронхиальной астмы. Терапевтический архив. 2023;95(12):1112–1118.

DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202491

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Биологическая терапия тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) открыла новую эру и иные возможности в лечении тяжелых пациентов. Сегодня доступно пять биологических препаратов – моноклональных антител для лечения ТБА с учетом фенотипов и эндотипов.

Омализумаб – гуманизированные моноклональные антитела к иммуноглобулину (Ig)E, меполизумаб и реслизумаб – гуманизированные моноклональные антитела против интерлейкина (ИЛ)-5, дупилумаб – полностью человеческие моноклональные антитела к α -субъединице ИЛ-4-рецептора, способные блокировать активность как ИЛ-4, так и ИЛ-13, бенрализумаб – гуманизированные афукозилированные (лишенные фукозы) моноклональные антитела, направленные против рецептора ИЛ-5Ra. Моноклональные антитела применяются для лечения ТБА с

T2-типом воспаления (аллергическим и неаллергическим) у пациентов, которые находятся на 5-й ступени терапии согласно рекомендациям GINA.

Согласно определению G. Anderson [1] эндотип заболевания – это субтип болезни, определяемый уникальным или отличительным функциональным или патофизиологическим механизмом. Один эндотип БА может лежать в основе нескольких фенотипов, так как эндотип является молекулярной основой фенотипов [2–4].

В ряде исследований, посвященных определению клинических фенотипов ТБА, выявлены следующие фенотипы: аллергическая БА с ранним дебютом; поздняя БА, связанная с ожирением (преимущественно у женщин), и БА с выраженным персистирующим эозинофильным воспалением, характеризующаяся преимущественно поздним дебютом [5–8]. В европейском проекте U-BIOPRED, цель ко-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Шогенова Мадина Суфьяновна** – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии», проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «КБГУ им. Х.М. Бербекова», гл. внештатный аллерголог-иммунолог Минздрава КБР. E-mail: shogmad@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8234-6977

Хутуева Светлана Ханафиевна – д-р мед. наук, проф., зав. аллерго-иммунологическим отд-нием ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии». ORCID: 0000-0002-4126-1202

Шогенова Лаура Станиславовна – ординатор ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии». ORCID: 0000-0001-8048-1278

✉ **Madina S. Shogenova**. E-mail: shogmad@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8234-6977

Svetlana H. Hutueva. ORCID: 0000-0002-4126-1202

Laura S. Shogenova. ORCID: 0000-0001-8048-1278

The effectiveness of targeted therapy of various genetically engineered biological drugs in the treatment of bronchial asthma

Madina S. Shogenova^{✉1,2}, Svetlana H. Hutueva¹, Laura S. Shogenova³

¹Center of Allergology and Immunology, Nalchik, Russia;

²Berbekov Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia;

³State Scientific Center "Institute of Immunology" Moscow, Russia

Abstract

This article presents the experience of successfully switching therapy from omalizumab 150 mg to benralizumab 30 mg/1 ml in a patient with a combined allergic and eosinophilic phenotype in the presence of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The effectiveness of biological therapy was evaluated when switching from omalizumab 150 mg subcutaneously at a dose of 600 mg for 36 weeks. Therapy for the drug benralizumab 30 mg/1 ml subcutaneously the first three injections monthly, the rest a month later for 52 weeks with bronchial asthma (BA), a severe uncontrolled course with a combined allergic and eosinophilic phenotype in the presence of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in a patient Ch., born in 2004. Switching therapy from omalizumab 150 mg to benralizumab 30 mg/1 ml allowed to achieve complete control of asthma symptoms (AST = 23 points), to achieve the absence of asthma exacerbations during 52 weeks, restore respiratory function to normal values, as well as improve the quality of life. The study reflects the good tolerability, high efficacy and safety of biological therapy when switching from one genetically engineered biological drug (GIBP) omalizumab 150 mg to another GIBP benralizumab 30 mg/1 ml in severe uncontrolled asthma with a combined allergic and eosinophilic phenotype in the presence of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Therapy with benralizumab 30 mg/1 ml in severe BA has demonstrated a more effective clinically significant improvement in the course of the disease, control of symptoms of the disease. Reduction of exacerbations, normalization of respiratory function indicators, complete control of the disease has been achieved. Consequently, the use of different biological molecules for the therapy of BA with a combined allergic and eosinophilic phenotype contributes to achieving disease control, improving the patient's quality of life and reducing the dose of oral glucocorticosteroids. The targeted biological drug benralizumab 30 mg/1 ml has a targeted effect on the key links in the pathogenesis of severe uncontrolled asthma with a combined allergic and eosinophilic phenotype in the presence of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reduces the burden of severe disease.

Keywords: severe bronchial asthma, biological therapy, benralizumab, omalizumab

For citation: Shogenova MS, Hutueva SH, Shogenova LS. The effectiveness of targeted therapy of various genetically engineered biological drugs in the treatment of bronchial asthma. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1112–1118. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202491

того – идентифицировать и охарактеризовать фенотипы тяжелой БА у детей и взрослых, отмечено доминирование эозинофильного воспаления у взрослых пациентов с ТБА, как некурящих, так и бывших или активных курильщиков, а у детей – преобладание аллергического воспаления [9, 10].

Большая часть больных ТБА имеют Т2-эндотип БА и эозинофильное воспаление в слизистой оболочке нижних дыхательных путей. Так, по данным отечественных исследователей Г.Р. Сергеевой и соавт. [11], у 77% больных ТБА присутствует фенотип атопической БА, ассоциированный с эозинофильным воспалением дыхательных путей [12]. Секретция цитокинов ИЛ-4, 5, 13 участвует в запуске IgE-обусловленных реакций гиперчувствительности в нижних дыхательных путях, активируя и поддерживая воспалительный процесс в слизистой оболочке и ремоделирование бронхиальной стенки [9, 13]. Каскад этих воспалительных событий приводит в конечном итоге к ключевым клиническим проявлениям БА: бронхиальной гиперреактивности, обструкции бронхов и гиперсекреции слизи. Пациенты с тяжелой астмой могут являться фенотипически похожими, но иметь разные ответы на таргетные биологические препараты.

В связи с этим актуальным является не только точное прицельное применение определенных биологических препаратов в клинической практике при ТБА, но и возможность переключения и замены одного генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) другим либо сочетания лекарственных средств у одного пациента с аллергическим заболеванием при наличии нескольких фенотипов воспаления.

Цель исследования – оценить эффективность биологической терапии при переключении с препарата омализумаб 150 мг подкожно в дозе введения 600 мг на протяжении 36 нед терапии на препарат бенрализумаб 30 мг/1 мл под-

кожно первые 3 инъекции ежемесячно, остальные – через месяц на протяжении 52 нед при БА тяжелой неконтролируемого течения с сочетанным аллергическим и эозинофильным фенотипом при наличии гиперчувствительности к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) у пациента Ч. 2004 г. рождения.

Материалы и методы

Материалом исследования послужила история болезни пациента Ч. 2004 г. рождения с диагнозом «БА, аллергическая форма, эозинофильный фенотип, тяжелой степени, неконтролируемая».

Лабораторные и функциональные исследования выполнены в ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» за счет средств Территориального фонда обязательного медицинского страхования по Кабардино-Балкарской Республике в рамках страхового полиса. Проводилось динамическое мониторирование общего анализа крови с подсчетом абсолютного числа эозинофилов в периферической крови (абсолютное число эозинофилов = лейкоциты × эозинофилы / 100). Для оценки эффективности терапии БА использованы тест по контролю над астмой (Asthma Control test – АСТ), исследование функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирометрии до лечения и на протяжении терапии, а также насыщение кислородом крови, измеряемое при помощи пульсоксиметра РМ-60, Mindray. Иммунологическое обследование включало измерение уровня общего IgE при помощи иммуноферментного анализа, аллергологическое – определение специфических IgE-антител к атопическим аэроаллергенам, аллергокомпонентную диагностику методом ImmunoCAP 250. В основе метода ImmunoCAP 250 лежит иммунофлуоресцентный метод детектирования, специально разработанная матрица для взаимодействия Антиген–Антитело, что обеспечивает

обнаружение сверхнизких концентраций IgE-антител в сверхмалом количестве крови пациента.

Лечение пациента проводилось ГИБП омализумаб 150 мг по 600 мг подкожно 36 нед и бенрализумаб 30 мг/1 мл подкожно первые 3 инъекции ежемесячно подкожно, остальные – через месяц на протяжении 52 нед. Препарат закупался за счет средств Территориального фонда обязательного медицинского страхования Кабардино-Балкарской Республики.

Результаты

Проведен анализ истории болезни пациента Ч. 2004 г. рождения, который проживает в г. Нальчик. С 2009 г. ребенок состоял на учете в поликлиническом отделении ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» с диагнозом: «БА, атопическая форма, тяжелое течение. Дыхательная недостаточность 1–2-й степени. Аллергический ринит, сезонный. Аллергический конъюнктивит, сезонный. Поллиноз: сенсибилизация к аллергенам пыльцы деревьев, луговых и сорных трав. Фруктозо-оральный синдром».

Июнь 2021 г.: в стационар поступил пациент 17 лет. Основные жалобы, предъявляемые родителями, – приступы удушья до 4 раз в сутки, свистящее дыхание, одышка экспираторного характера, постоянный малопродуктивный кашель, выраженная заложенность носа; зуд глаз, носа, насморк, аносмия, слезотечение в летнее время.

Анамнез болезни. С раннего детства отмечаются частые острые респираторные заболевания. С 2006 г. (2-летнего возраста) присоединяются тяжелый бронхообструктивный синдром и признаки сезонного ринита и конъюнктивита весь весенний, летний, осенний сезон. С 2009 г. состоит на учете в ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» с диагнозом: «БА + поллиноз». Использована базисная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами (ГКС)/длительно действующими β_2 -агонистами в средних терапевтических дозах, но, несмотря на проводимые медицинские мероприятия, проявления болезни продолжают беспокоить. В 2012 г. (10 лет) по тяжести течения заболевания направлен в Москву в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» для коррекции терапии, где подтвержден диагноз: «тяжелое течение БА (не достигался контроль БА на высоких дозах ингаляционных ГКС/длительно действующих β_2 -агонистов)». Рекомендовано рассмотреть возможность применения омализумаба 300 мг каждые 4 нед (масса тела – 31 кг, общий IgE – 354,0 Ед/мл). Однако на введение омализумаба родители ребенка не дали согласие. Также рекомендовано направление на медико-социальную экспертизу по месту жительства. С 2012 г. – инвалид детства.

Аллергологический анамнез семейный отягощен: у деда по матери – БА, у двоюродного дяди по матери – БА, у матери – БА и поллиноз. Лекарственные препараты без особенностей. Прививки: вакцинирован по возрасту. Бег, физическая нагрузка, смех и плач приносили дискомфорт и затруднение дыхания. Контакт с кошкой вызывал свистящее дыхание и отек губ. Пищевые продукты: сырое яблоко, сырая морковь, абрикос – зуд слизистых полости рта, ангиоотек губ. Сезонные обострения БА наблюдаются с мая по октябрь, с присоединением тяжелого риноконъюнктивального синдрома.

Анамнез жизни. Ребенок от первой беременности. Беременность протекала в I и II триместрах без особенностей, в III триместре имела место хроническая гипоксия плода. Масса тела ребенка при рождении – 3800 г, длина тела – 50 см. Состояние после рождения удовлетворительное. В родильном доме – вскармливание естественное,

Таблица 1. Результаты обследования 09.06.2021

Table 1. Results of the survey on 09.06.2021

Вид исследования	Результат
Спирография	Нарушение ФВД по обструктивному типу 2-й степени
ОФВ ₁ , %	62
Сатурация, %	93
АСТ (тест по контролю астмы), баллы	10

Общий анализ крови 09.06.2021	Гемоглобин – 125 г/л; лейкоциты – $6,54 \times 10^9$; эозинофилы – 523 клетки в 1 мкл
Общий анализ мочи 09.06.2021	Цвет белый, характер слизистый, консистенция вязкая, лейкоциты 8–10 в п/зр, эозинофилы 5–6 в п/зр, эпителий плоский 1–2 в п/зр. Пневмоцисты не обнаружены.
Кал на яйца гельминтов 09.06.2021	Яйца гельминтов не обнаружены
Иммунологическое обследование	Уровень общего IgE в сыворотке крови – 354,0 Ед/мл (норма – до 90 Ед/мл)

Рис. 1. Результаты обследования (июнь 2021 г.).

Fig. 1. Survey results (June 2021).

прикорм переносил хорошо, проявлений атопического дерматита не отмечалось.

Объективный осмотр. Состояние по заболеванию тяжелое. Носовое дыхание резко затруднено. Аносмия. Частота дыхательных движений 22–24 в минуту. Сатурация – 93%. Грудная клетка обычной формы. Кожные покровы цианотичные. Перкуторно: легочной звук с коробочным оттенком, аускультативно: дыхание жесткое, сухие свистящие хрипы. Артериальное давление – 110/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 78 уд/мин. Рост – 168 см, масса тела – 75 кг, индекс массы тела – 26,5. Питание повышенное.

Результаты обследования. При проведении общего анализа крови с подсчетом абсолютного числа эозинофилов в периферической крови (абсолютное число эозинофилов = лейкоциты \times эозинофилы / 100) установлена эозинофилия крови – 523 кл/мкл, повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови до 354 Ед/мл (рис. 1).

При проведении исследования ФВД установлено нарушение ФВД по обструктивному типу 2-й степени, уровень кислорода крови составил 93%, АСТ-тест – 10 баллов (табл. 1). При проведении прямой риноскопии оториноларингологом диагноз сезонного аллергического ринита подтвержден. На консультации оториноларинголога 09.06.2021 отмечены жалобы на заложенность носа, слизистые выделения из носа. Объективно: слизистая носа отечна, выделения слизистые. Носовое дыхание затруднено. Заключение: «аллергический ринит, сезонный».

По результатам аллергологического обследования (табл. 2) методом ImmunoCAP 250 у пациента Ч. 2004 г.

Таблица 2. Результаты аллергологического обследования
Table 2. The results of the allergological examination

Вид исследования	Показатели	Значение
Аллергологическое обследование методом иммунокап 250	Dermatophagoides farina (d2) (kUA/l)	80,0
	Dermatophagoides pteronyssinus (d1) (kUA/l)	69,3
	Смесь грибовая (m1, m2, m3, m5, m6, m8) (mx2) (kUA/l)	0,28
	Перхоть и эпителий кошки (e1) (kUA/l)	28,6
	Эпителий овцы (e81) (kUA/l)	0,28
	Береза бородавчатая (t3) (kUA/l)	27,9
	Тимофеевка луговая (g6) (kUA/l)	24,8
	Амброзия высокая (w1) (kUA/l)	37,5
	Полынь (w6) (kUA/l)	0,07
	Аллергокомпонентная диагностика	Тропомиозин (rDer p10) (d205) (kUA/l)
rFel d1 (kUA/l)		18,2
rBet v 1 (рекомб.) (kUA/l)		36,1
rBet v 2, rBet v 4 (t221) (kUA/l)		2,49
rPhl p 1, rPhl p 5b (рекомб.) (kUA/l)		38,4
rPhl p 7, rPhl p 12 (рекомб.) (kUA/l)		1,23
nAmb a1 (kUA/l)		74,8
nArtv1 0,01 kUA/l nArtv3 (kUA/l)		0,09

рождения установлена полисенсibilизация к atopическим аллергенам пыльцы деревьев, сорняков, злаков, домашним пылевым клещам, эпидермальным аллергенам, что подтверждает atopический генез заболевания. При проведении аллергокомпонентной диагностики зарегистрирована сенсibilизация к главному аллергену пыльцы березы, Bet v 1 (27,9 kUA/l), которая является основной сенсibilизирующей молекулой. Bet v 1 – прототип всех аллергенов PR-10 пыльцы букоцветных, сырых фруктов, орехов, овощей, бобовых и отвечает за перекрестные аллергические реакции между пыльцой и пищевыми продуктами. Это объясняет синдром фруктозо-оральной аллергии у пациента. Белки PR-10 являются термолабильными, что позволяет рекомендовать употребление в пищу термически обработанных пищевых продуктов. Однако установленная сенсibilизация к минорным аллергенам rBet v 2, rBet v 4 (t221) 2,49 kUA/l, rPhl p 7, rPhl p 12 (рекомбинантный) 1,23 kUA/l не позволила сделать однозначный выбор терапии в пользу аллерген-специфической иммунотерапии.

Таблица 3. Показатели контроля БА
Table 3. Bronchial asthma control indicators

Показатели	Эозино-филь, кл/мкл	Общий IgE, Ед/мл	ОФВ ₁ , %	Сагурация, %	АСТ, балл
09.06.2021 – до лечения	523	364,0	62	93	10
18.06.2021 – 1-я инъекция	389	389,0	78	96	20
19.07.2021 – 2-я инъекция	375	420,0	82	98	22
19.08.2021 – 3-я инъекция	380	458,0	85	99	23
18.09.2021 – 4-я инъекция	364	495,0	89	100	23
18.10.2021 – 5-я инъекция	678	524,0	89	100	23
18.11.2021 – 6-я инъекция	368	532,9	78	95	16
19.12.2021 – 7-я инъекция	349	495,2	75	95	17
19.01.2022 – 8-я инъекция	345	492,8	75	94	17
19.02.2022 – 9-я инъекция	335	488,3	78	96	16

Обсуждение

На протяжении всех лет заболевание носит круглогодичный характер с резким ухудшением с весеннее-летне-осеннее время, с частыми обострениями до 5–6 раз в год и необходимостью стационарного лечения до 2–3 раз в год с приемом системных кортикостероидов короткими курсами (преднизолон 5 мг до 20–25 мг/сут с последующей отменой). Течение болезни тяжелое, имело непрерывно-рецидивирующий характер, физическая активность резко ограничена и сопровождается высокой потребностью в симпатомиметиках.

В июне 2021 г. в период пыления луговых трав у подростка развилось тяжелое обострение БА, из-за чего находился на лечении в стационаре. В связи с тяжестью состояния рекомендована терапия омализумабом 150 мг по 600 мг подкожно каждые 4 нед (масса тела – 72 кг, общий IgE – 389,0 Ед/мл).

С июня 2021 по март 2022 г. выполнено 9 инъекций омализумаба 600 мг подкожно. Анализ проводимой терапии омализумабом 600 мг показал, что через 4 мес после начала терапии препаратом отмечались положительная динамика состояния и контроль заболевания (в период с июня по октябрь). Приступы удушья не беспокоили, риноконъюнктивальный синдром не имел выраженных проявлений. Показатели ФВД и сагурация демонстрировали нормальные значения. Контроль астмы (АСТ-тест) составлял 23 балла (табл. 3.)

С конца октября начинается ухудшение состояния – возникают приступы удушья, в том числе и в ночное время. В связи с этим требовалось применять ингаляционно короткодействующие бронхолитики и суспензии ГКС через небулайзер несколько дней подряд. Имела место персистенция эозинофилов в периферической крови от

Таблица 4. Сравнение показателей ФВД, контроля астмы и уровня эозинофилов до, во время и после лечения омализумабом 150 мг

Table 4. Comparison of indicators of respiratory function, asthma control and eosinophil levels before, during and after treatment with omalizumab 150 mg

Показатели	09.06.2021 – до лечения омализумабом	18.10.2021 – 5-я инъекция омализумаба	Март 2022 – 9 мес терапии омализумабом
Эозинофилы, кл/мкл	523	378	428
Общий IgE, Ед/мл	364,0	524,0	488,0
ОФВ ₁ , %	62	89	61
Сатурация	93	100	93
АСТ, балл	10	23	10

335 до 523 кл/мкл на протяжении терапии омализумабом 600 мг. Зарегистрировано значительное снижение показателей ФВД, объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – 78%, АСТ 16 баллов, что подтверждало потерянный контроль астмы. Состояние не улучшалось до января 2022 г. (см. табл. 3).

Январь 2022 г. – тяжелое обострение БА. В конце января 2022 г. у подростка развивается гнойная ангина, по поводу гипертермии применялись таблетки нимесулид 100 мг, вводилась «литическая смесь» (метамизол натрия 50% – 2 мл, папаверин 2% – 2 мл, дифенгидрамин 1% – 1 мл). Через 5 мин после инъекции развился тяжелый приступ удушья, пациента доставляют в реанимационное отделение ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии». При поступлении: цианоз кожных покровов, в легких обильные сухие свистящие хрипы, тахипноэ – 26 в минуту, сатурация – 90%, артериальное давление – 80/40 мм рт. ст. На фоне проводимой в отделении реанимации терапии (включая преднизолон 5 мг до 25 мг/сут, будесонид через небулайзер 0,5/2 мл 2 раза в сутки) состояние стабилизировалось. Осуществлен пересмотр диагноза. Основной диагноз: «БА, аллергическая форма, эозинофильный фенотип, тяжелой степени, неконтролируемая». Осложнение основного: дыхательная недостаточность 2-й степени. Сопутствующие заболевания: лекарственная гиперчувствительность к НПВП (приступ удушья на введение метамизола натрия 28.01.2022); аллергический ринит, сезонный; аллергический конъюнктивит, сезонный; поллиноз: сенсibilизация к аллергенам пыльцы деревьев, луговых и сорных трав; фруктозо-оральный синдром; гнойная ангина. Внесены изменения в базисную терапию, назначена тройная комбинация ингаляционных препаратов: флутиказона пропионат/салметерол 50/500 мкг по 1 ингаляции 2 раза в сутки, тиотропия бромид Респимат 2,5 мкг/доза 2 ингаляции 1 раз в сутки, омализумаб.

В марте 2022 г. пациент обратился в ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» в связи с ухудшением состояния: приступы удушья каждый день, а также по ночам, выраженная заложенность носа, anosmia. Нами проведен анализ показателей ФВД, содержания кислорода крови, контроля астмы, уровня эозинофилов и содержания IgE в сыворотке крови (табл. 4).

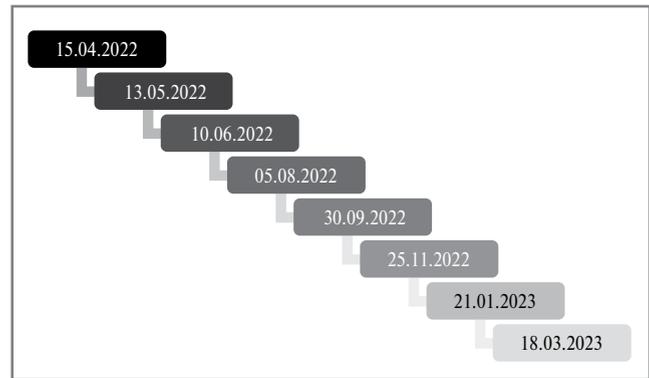


Рис. 2. Схема введения бенрализумаба 30 мг/1 мл пациенту Ч. 2004 г. рождения.

Fig. 2. Scheme of administration of benralizumab 30 mg/1 ml, patient Ch., born in 2004.

Наблюдается значительное снижение уровня ОФВ₁ до 61% от должных значений, снижение уровня сатурации до 93%, отсутствие контроля астмы, АСТ 10 баллов, а также наличие персистирующей эозинофилии, которая зарегистрирована до лечения омализумабом – 523 кл/мкл, во время – 378 кл/мкл и на момент осмотра – 428 кл/мкл. Пороговым значением содержания эозинофилов считают персистирующую эозинофилию крови ≥ 300 кл/мкл, которая является прогностическим биомаркером фенотипа эозинофильной тяжелой БА [4].

Омализумаб являлся единственным доступным биологическим препаратом в течение многих лет. По данным зарубежных исследователей, биологическое переключение у пациентов с ТБА с омализумаба на другие биологические препараты бывает нечастым. Эти переключения мотивированы недостаточной эффективностью. Чаще всего происходит переключение между препаратами против ИЛ-5/ИЛ-5Ra (меполизумаб на бенрализумаб). Модели биологического переключения определяются сроками одобрения биологических препаратов и клинической тенденцией переключать пациентов с неконтролируемым заболеванием на новые методы лечения [14].

Учитывая наступление возраста пациента 18 лет, тяжесть течения заболевания, отсутствие контроля заболевания на 5-й ступени терапии БА (по GINA 2021), наличие обострений до 2–3 раз за наблюдаемый период, наличие персистирующей эозинофилии (эозинофилы – 428 кл/мкл), прогрессивное ухудшение обструктивных изменений, развитие признаков дыхательной недостаточности, принято решение о биологическом переключении – отмене омализумаба 600 мг и назначении препарата бенрализумаб 30 мг/мл. Первая инъекция бенрализумаба 30 мг/1 мл введена 15.04.2022. В последующем пациент получал лекарственное средство в соответствии с инструкцией к применению. Первые 3 инъекции – ежемесячно подкожно, остальные – через 8 нед на протяжении 52 нед. Переключен на бенрализумаб 30 мг/1 мл – первая инъекция 15.04.2022 (рис. 2).

Нами проведены динамическое наблюдение и анализ показателей терапии бенрализумабом 30 мг/1 мл на протяжении 52 нед (табл. 5).

Показано снижение уровня эозинофилов с 452 до 0 кл/мкл, что опосредовано механизмом действия препарата бенрализумаб, который связывается и блокирует рецептор к ИЛ-5, усиливает антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, приводящую к апоптозу эозинофилов. Редуцированы обострения БА, восстановле-

Таблица 5. Динамическое наблюдение 52 нед терапии бенрализумабом 30 мг/1 мл**Table 5. Dynamic observation 52 weeks benralizumab therapy 30 mg/1 ml**

Дата	ОФВ ₁ , % от должного	АСТ, баллы	Эозинофилы, кл/мкл
15.04.2022 первая инъекция (до лечения)	65	10	542
13.05.2022	92	20	10
10.06.2022	92	23	0
05.08.2022	95	23	5
30.09.2022	98	23	5
25.11.2022	98	23	0
21.01.2023	100	23	0
18.03.2023	100	23	0

ны показатели функции дыхания до нормальных значений, достигнут контроль астмы и улучшилось качество жизни.

Заключение

Проведенное исследование показало хорошую переносимость, высокую эффективность и безопасность биологической терапии при переключении с одного ГИБП (омализумаб 150 мг) на другой ГИБП (бенрализумаб 30 мг/1 мл) при БА тяжелого неконтролируемого течения с сочетанным аллергическим и эозинофильным фенотипом при наличии гиперчувствительности к НПВП. Применение препарата омализумаб 600 мг позволило усилить контроль сезонного аллергического ринита, сезонного аллергического конъюнктивита и БА в сезон цветения причинных трав, уменьшить тяжесть клинических проявлений. Терапия бенрализумабом 30 мг/1 мл при тяжелом течении БА продемонстрировала более эффективное клинически значимое улучшение течения болезни, контроль симптомов заболевания. Достигнуты сокращение обострений, нормализация показателей функции дыхания, полный контроль заболевания.

Следовательно, применение разных биологических молекул для терапии БА с сочетанным аллергическим и эозинофильным фенотипом способствует достижению контроля заболеваний и улучшению качества жизни пациента. Терапия бенрализумабом 30 мг/1 мл приводит к клинически значимому улучшению признаков и симптомов заболевания, значимому сокращению обострений БА, восстановлению функции легких, улучшению контроля и уменьшению дозы оральных ГКС. Таргетный биологи-

ческий препарат бенрализумаб 30 мг/1 мл способен прицельно воздействовать на ключевые звенья патогенеза БА тяжелого неконтролируемого течения с сочетанным аллергическим и эозинофильным фенотипом при наличии гиперчувствительности к НПВП и снижать бремя тяжелого заболевания.

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. От родителей пациента не получено письменного информированного согласия на публикацию его истории болезни и изображений в медицинском журнале по причине отсутствия связи. Представленные данные обезличены.

Consent for publication. Written informed consent has not been received from the patient's parents to publish his medical history and images in a medical journal due to lack of communication. The submitted data is depersonalized.

Благодарности. Выражаем признательность Территориальному фонду ОМС КБР за возможность лечения пациента таргетными препаратами омализумаб 150 мг и бенрализумаб 30 мг/1 мл, а также сотруднику ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» Е.Л. Муждабаевой за помощь в сборе данных и обработке информации.

Gratitude. We express our gratitude to the Territorial Fund of the CBR for the opportunity to treat the patient with targeted drugs omalizumab 150 mg and benralizumab 30 mg/1 ml, as well as to the employee of the Center of Allergy and Immunology E.L. Muzhdabayeva for assistance in data collection and information processing.

Список сокращений

БА – бронхиальная астма
 ГИБП – генно-инженерный биологический препарат
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ИЛ – интерлейкин
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 ТБА – тяжелая бронхиальная астма
 ФВД – функция внешнего дыхания
 АСТ (Asthma Control test) – тест по контролю над астмой
 Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008;372(9643):1107-19. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61452-X
2. Bai TR, Vonk JM, Postma DS, Boezen HM. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J*. 2007;30(3):452-6. DOI:10.1183/09031936.00165106
3. Hancox RJ, Pavord ID, Sears MR. Associations between blood eosinophils and decline in lung function among adults with and without asthma. *Eur Respir J*. 2018;51(4):1702536. DOI:10.1183/13993003.02536-2017
4. Ненашева Н.М. Биологическая терапия тяжелой астмы: новые цели и новые возможности лечения. *Медицинский совет*. 2019;(15):50-61 [Nenasheva NM. Biological therapy of severe asthma: new targets and new treatment options. *Medical Council*. 2019;(15):50-61 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-15-50-61
5. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:315-23. DOI:10.1164/ajrccm-conference.2012.185.1_meetingabstracts.a3625
6. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:218-24. DOI:10.1164/rccm.200711-1754oc
7. Siroux V, Basagana X, Boudier A, et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur Respir J*. 2011;38:310-7. DOI:10.1183/09031936.00120810
8. Chung KF, Bel EH, Wenzel SE. Difficult-to-Treat Severe Asthma. *Eur Respir Soc Monograph*. 2011;51:310. DOI:10.1183/1025448x.erm5110
9. Ненашева Н.М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее. *Consilium Medicum*. 2016;18(11):30-8 [Nenasheva NM. Biological therapy of asthma: present and future. *Consilium Medicum*. 2016;18(11):30-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753_2016.11.30-38
10. Shaw D, Sousa A, Fowler S, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J*. 2015;46:1308-21. DOI:10.1183/13993003.congress-2015.oa1461
11. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Коровина О.В., и др. Тяжелая астма: характеристики пациентов в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):26-31 [Sergeeva GR, Emelyanov AV, Korovina OV, et al. Severe asthma: description of patients in clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(12):26-31 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh2015871226-31
12. Ненашева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. *Пульмонология*. 2019;29(2):216-28 [Nenasheva NM. T2-asthma, endotype characteristics and biomarkers. *Russian Pulmonology*. 2019;29(2):216-28 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
13. Locksley RM. Asthma and allergic inflammation. *Cell*. 2010;140(6):777-83. DOI:10.1016/j.cell.2010.03.004
14. Moore WC, Panettieri RA, Trevor J, et al. Biologic and maintenance systemic corticosteroid therapy among US subspecialist-treated patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125:294e303. DOI:10.1016/j.anai.2020.04.004

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.09.2023



OMNIDOCTOR.RU



Отдаленные последствия COVID-19 у пациентов с функциональными расстройствами кишечника, реабилитационные возможности микробиоценоз-ориентированной терапии

М.Б. Паценко¹, М.Д. Ардатская², А.А. Анучкин¹, Л.И. Буторова^{✉1}, И.Н. Гайворонский¹, Н.Р. Нугаева¹, В.И. Левин¹, А.И. Павлов^{3,4}, Т.Б. Топчий², Е.М. Туаева⁵

¹Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России в г. Москве, Москва, Россия;

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России, Красногорск, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Анализ долгосрочных последствий новой коронавирусной инфекции и реабилитационные возможности микробиоценоз-ориентированной терапии у пациентов с функциональными расстройствами кишечника.

Материалы и методы. В исследование последовательно включены 100 пациентов с различными вариантами функциональных кишечных расстройств с рецидивом симптоматики после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Оценка выраженности абдоминальной боли проводилась в баллах, нарушение опорожнения кишечника – по Бристольской шкале формы стула. Для выявления клинических симптомов, характерных для постковидного синдрома, применялся опросник, используемый в рамках углубленной диспансеризации для граждан, перенесших COVID-19. Для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги использовали Госпитальную шкалу тревоги и депрессии, для диагностики астенического состояния – шкалу астенического состояния.

Результаты. Все больные, включенные в исследование, субъективно связывали рецидив кишечного расстройства с перенесенной новой коронавирусной инфекцией. Наиболее часто кишечное расстройство протекало по типу синдрома раздраженного кишечника с диареей. Отличительной особенностью обострений кишечных симптомов в постковидный период является их ассоциация с депрессией/тревогой, астеническими состояниями. Включение в схему лечения метапребиотика Закофальк® достоверно ассоциировалось с регрессом абдоминальной боли и нормализацией опорожнения кишечника, уменьшением выраженности астении, тревоги и депрессии.

Заключение. Включение препарата Закофальк® в схемы лечения обострений функциональных кишечных расстройств после перенесенной новой коронавирусной инфекции значительно увеличивает эффективность терапии.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, функциональная диарея, функциональный запор, микробиота, масляная кислота, Закофальк®

Для цитирования: Паценко М.Б., Ардатская М.Д., Анучкин А.А., Буторова Л.И., Гайворонский И.Н., Нугаева Н.Р., Левин В.И., Павлов А.И., Топчий Т.Б., Туаева Е.М. Отдаленные последствия COVID-19 у пациентов с функциональными расстройствами кишечника, реабилитационные возможности микробиоценоз-ориентированной терапии. Терапевтический архив. 2023;95(12):1119–1127. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202523

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Буторова Людмила Ивановна** – канд. мед. наук, преп. каф. терапии неотложных состояний ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» в г. Москве. E-mail: ludmilabutorova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4689-2844; SPIN-код: 5234-1810; Author ID: 781618

Паценко Михаил Борисович – канд. мед. наук, доц., нач. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» в г. Москве. ORCID: 0000-0001-8391-1691

Ардатская Мария Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. ORCID: 0000-0001-8150-307X

Анучкин Александр Анатольевич – канд. мед. наук, доц., зам. нач. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» в г. Москве. ORCID: 0000-0002-8469-7196; Scopus ID: 1055767

Гайворонский Иван Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» в г. Москве. ORCID: 0000-0002-7232-6419

Нугаева Нелли Раилевна – канд. мед. наук, преп. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» в г. Москве. ORCID: 0000-0002-1938-7829

Левин Владимир Иванович – преп. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» в г. Москве. ORCID: 0000-0002-2089-2961

✉ **Ludmila I. Butorova.** E-mail: ludmilabutorova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4689-2844

Mikhail B. Patsenko. ORCID: 0000-0001-8391-1691

Maria D. Ardatskaya. ORCID: 0000-0001-8150-307X

Alexander A. Anuchkin. ORCID: 0000-0002-8469-7196

Ivan N. Gaivoronsky. ORCID: 0000-0002-7232-6419

Nelli R. Nugaeva. ORCID: 0000-0002-1938-7829

Vladimir I. Levin. ORCID: 0000-0002-2089-2961

Long-term consequences of COVID-19 in patients with functional bowel disorders, rehabilitation prospective of microbiocenosis-oriented therapy

Mikhail B. Patsenko¹, Maria D. Ardatskaya², Alexander A. Anuchkin¹, Ludmila I. Butorova^{✉1}, Ivan N. Gaivoronsky¹, Nelli R. Nugaeva¹, Vladimir I. Levin¹, Alexandr I. Pavlov^{3,4}, Tatyana B. Topchiy², Elena M. Tuueva⁵

¹Branch of the Kirov Military Medical Academy in Moscow, Moscow, Russia;

²Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

³National Medical Research Center for High Medical Technologies – Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Krasnogorsk, Russia;

⁴Russian Biotechnological University, Moscow, Russia;

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To analyze long-term consequences of the new coronavirus infection and rehabilitation prospective of microbiocenosis-oriented therapy in patients with functional bowel disorders.

Materials and methods. The study enrolled 100 consecutive patients with various types of functional bowel disorders with recurrence of symptoms after the new coronavirus infection. The severity of abdominal pain was evaluated in points, and bowel movement disorders were assessed using the Bristol stool scale. A questionnaire was used as part of an in-depth clinical examination for COVID-19 survivors to identify the clinical symptoms typical for the post-COVID syndrome. The Hospital Anxiety and Depression Scale was used to identify and assess the severity of depression and anxiety, and the Asthenic State Scale was used to diagnose the asthenia.

Results. All patients in the study subjectively linked the recurrence of bowel disorders with the new coronavirus infection. The most common bowel disorder was irritable bowel syndrome with diarrhea. A distinctive feature of exacerbations of intestinal symptoms in the post-COVID period is their association with depression/anxiety and asthenic states. The addition of Zakofalk® metaprebiotic to the treatment regimen was associated with significant regression of abdominal pain and normalization of bowel movement, an improvement of asthenia, anxiety, and depression.

Conclusion. The addition of Zakofalk® to treatment regimens for exacerbations of functional bowel disorders after the new coronavirus infection significantly improves the effectiveness of therapy.

Keywords: irritable bowel syndrome, functional diarrhea, functional constipation, microbiota, butyric acid, Zakofalk®

For citation: Patsenko MB, Ardatskaya MD, Anuchkin AA, Butorova LI, Gaivoronsky IN, Nugaeva NR, Levin VI, Pavlov AI, Topchiy TB, Tuueva EM. Long-term consequences of COVID-19 in patients with functional bowel disorders, rehabilitation prospective of microbiocenosis-oriented therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1119–1127. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202523

Введение

В ходе всемирной пандемии инфекция COVID-19 показала способность влиять на множество систем организма человека. Тяжесть течения, набор симптомов и долгосрочные последствия перенесенного заболевания значительно варьируют, их развитие зависит от сочетанного воздействия множества экзо- и эндогенных факторов. По данным систематического обзора и метаанализа (2021 г., 47 910 пациентов) установлено, что у инфицированных SARS-CoV-2 в 80% случаев (95% ДИ 65–92) выявлялось развитие одного или нескольких долгосрочных симптомов после доказанной элиминации вируса из респираторного тракта [1]. Отдаленные негативные последствия для здоровья от новой коронавирусной инфекции варьируют от повышенной утомляемости и трудностей с концентрацией внимания до обострения хронических и появления новых респираторных, сердечно-сосудистых и гастроэнтерологических проблем, метаболических нарушений [2].

Анализ особенностей течения в постковидный период функциональных заболеваний кишечника с позиций не только их широкого распространения в популяции, но и значительного снижения качества жизни (КЖ) пациен-

тов при рецидиве симптоматики, исследование возможностей повышения эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий, рационального лечения обострений являются актуальными для реальной клинической практики.

До настоящего времени нет однозначного представления о механизмах возникновения интестинальных симптомов, связанных с COVID-19. Однако ряд патогенетических звеньев уже установлен, среди них выделяются следующие: репликация вируса в клетках кишечного эпителия; аберрантная иммунная активация в условиях вирусной нагрузки и психологического стресса; изменения таксономического состава и снижение суммарной функциональной активности метаболического потенциала микробного консорциума; нарушения по коммуникационной оси «микробиота – кишечник – мозг», которые реализуются на фоне повышенной проницаемости кишечного барьера и микровоспаления слизистой оболочки; развитие неадекватных нейроиммунных взаимодействий кишечной микробиоты с различными органами и системами макроорганизма [2]. В результате формируются дисбиоз, хроническая постинфекционная желудочно-кишечная дисфункция, расстрой-

Информация об авторах / Information about the authors

Павлов Александр Игоревич – д-р мед. наук, зам. нач. ФГБУ «НМИЦ ВМТ ЦВКГ им. А.А. Вишневого» по медицинской части, проф. каф. терапии с курсом фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». ORCID: 0000-0003-1836-7946

Топчий Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. ORCID: 0000-0003-4491-881X

Туева Елена Михайловна – канд. мед. наук, ст. преп. каф. фармакологии Института фармации и медицинской химии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-6542-2277

Alexandr I. Pavlov. ORCID: 0000-0003-1836-7946

Tatyana B. Topchiy. ORCID: 0000-0003-4491-881X

Elena M. Tuueva. ORCID: 0000-0002-6542-2277

ство вегетативной нервной регуляции, приводящие к возникновению симптомов, включая боль в животе и нарушение опорожнения кишечника при отсутствии явной органической причины.

Анализ влияния различных факторов на кишечную микрофлору показал, что новая коронавирусная инфекция оказывает более значимое воздействие, чем даже применение антибиотиков, на качественный и количественный состав микробиоты. Микробиом кишечника пациентов с COVID-19 характеризуется увеличением относительной численности условно-патогенных микроорганизмов и патобионтов (*Clostridium hathewayi*, *Actinomyces viscosus*, *Bacteroides nordii*) и уменьшением доли полезных представителей комменсальной микробиоты, преимущественно бутират-продуцирующих бактерий (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Lachnospiraceae*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus obeum*, *Blautia obeum*). Дисбиоз кишечника сохраняется после элиминации SARS-CoV-2 и исчезновения респираторных симптомов [3].

Качественные и количественные изменения функциональной активности микробиоты препятствуют нормальному функционированию кишечника, выступая в качестве ведущей причины расстройств его двигательной активности, чувствительности и нейроиммунных взаимоотношений, включая изменение функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и нарушения по оси «кишечник – головной мозг» [4].

Имеются доказательства, подтверждающие связь развития сенсорно-моторной кишечной дисфункции при синдроме раздраженного кишечника (СРК) с изменением содержания основных метаболитов нормальной микрофлоры – короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), а именно бутирата, что позволяет рассматривать включение бутирата в комплексные схемы терапии функциональных кишечных расстройств (ФКР и КР) как патогенетически обоснованную терапию [5].

Масляная кислота (МК) является важнейшим метаболитом микрофлоры и играет ключевую роль в нормализации физиологических процессов в кишечнике: контролирует рост и нормальное развитие колоноцитов; гарантирует стабильную экспрессию генов, отвечающих за биосинтез ключевых регуляторных молекул; поддерживает физиологическую стимуляцию иммунной системы, индуцируя дифференцировку регуляторных Т-клеток и координируя секрецию интерлейкинов; регулирует обмен воды и электролитов; оптимизирует секрецию бикарбонатов и слизи; увеличивает активность транскламиназы и «защитных» молекул (дефензинов, кателицидина); поддерживает целостность слизистого кишечного барьера, повышая экспрессию белков плотного контакта; оказывает противовоспалительное действие, в первую очередь за счет ингибирования универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, при одновременном активировании транскрипционного фактора В-лимфоцит-индуцированного белка созревания-1 и усиления выработки противовоспалительных цитокинов; за счет регуляции pH (создает слабощелочную среду) способствует созданию благоприятных условий для роста собственной полезной микрофлоры [6, 7].

Доказано также прямое и/или косвенное влияние КЖК кишечной микробиоты, в первую очередь МК, на коммуникацию между кишечником и мозгом и функционирование центральной нервной системы. Взаимодействие КЖК с их рецепторами на энтероэндокринных клетках способствует не прямой передаче сигналов в мозг через систем-

ный кровоток или блуждающие нервы, индуцируя секрецию кишечных гормонов, например глюкагоноподобного пептида-1, пептида тирозин-тирозин YY, а также γ -аминомасляной кислоты и серотонина. Изучаются возможности влияния КЖК (бутирата) на морфологию и функцию глиальных клеток, поддержание гомеостаза нейронов, регулирование выраженности нейровоспалительного ответа, их вклад в биосинтез серотонина, косвенное влияние на формирование эмоций и познания [8].

Полифункциональность МК, с одной стороны, и чрезвычайная важность многогранных эффектов бутирата для координации оптимального функционирования кишечника и макроорганизма в целом, с другой стороны, позволяют использовать препараты на основе этой молекулы в качестве экзогенного регулятора физиологических процессов [9].

В Российской Федерации зарегистрирована биологически активная добавка к пище Закофальк® NMX («Др. Фальк Фарма Гмбх», Германия), содержащая МК в виде бутирата кальция (250 мг) и инулин (250 мг) с таргетной доставкой непосредственно в толстую кишку. Закофальк® включен в клинические рекомендации НОГР «Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19» [10] в качестве адъювантного терапевтического средства с целью коррекции дисбиотических изменений микробиоты, предотвращения вторичной бактериальной инфекции и снижения тяжести вирусного поражения дыхательных путей.

Учитывая результаты метаанализа 8 контролируемых исследований, продемонстрировавшего, что включение МК в схемы стандартной спазмолитической терапии повышает эффективность полного регресса болевых ощущений, ассоциированных с СРК (ОШ 5,995, 95% ДИ 4,282–8,395; $p < 0,001$), в сравнении с монотерапией спазмолитиками [11], роль дефицита бутирата в патогенезе COVID-19, потенциальные терапевтические мишени для МК при нарушениях коммуникации между кишечником и мозгом, связанных с постинфекционным дисбиозом, мы провели открытое сравнительное проспективное рандомизированное исследование на базе ФГБУ «3ЦВКГ им. А.А. Вишневецкого» и поликлиники города Москвы по изучению клинической эффективности Закофальк® у пациентов с различными вариантами ФКР в постковидный период.

Цель исследования – анализ долгосрочных последствий новой коронавирусной инфекции и реабилитационные возможности микробиоценоз-ориентированной терапии у пациентов с ФКР.

Задачи исследования:

1. Изучить отдаленные последствия новой коронавирусной инфекции на течение ФКР.
2. Охарактеризовать особенности проявлений ФКР, наличие и степень выраженности симптомов тревоги/депрессии, астенического состояния у пациентов с функциональной патологией кишечника после COVID-19.
3. Оценить клиническую эффективность МК в комбинации с инулином (препарат Закофальк®) в терапии отдаленных последствий COVID-19.

Материалы и методы

В исследование последовательно на протяжении 1,5 года включены 100 пациентов с различными вариантами ФКР [12] (подтвержденными данными медицинских документов), которые обратились за медицинской помощью по поводу рецидива КР (если в анамнезе у них выявляли доказанный COVID-19 (без лечения антибиотиками)).

Критерии включения: ранее установленный диагноз СРК, функциональной диареи (ФД) или функционального запора (ФЗ) в соответствии с национальными клиническими рекомендациями Минздрава России «Синдром раздраженного кишечника», 2021–2023 гг. [12, 13]; перенесенный COVID-19, диагностированный в соответствии со временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции [14].

Критерии не включения: беременность, отказ подписать информированное согласие на участие в исследовании, возраст младше 18 и старше 60 лет, прием антибиотиков в течение последних 6 мес, наличие других клинически значимых неврологических и психических заболеваний.

Все пациенты, включенные в исследование, продолжали лечение, назначенное ранее (миотропные спазмолитики, средства для восстановления частоты и характера стула), рандомизированы на 2 группы:

- 1) 1-я группа ($n=50$) – продолжали прием лекарственных средств, назначенных ранее, в прежних дозах;
- 2) 2-я группа ($n=50$) принимали дополнительно в качестве биологически активной добавки к пище Закофальк® по 1 таблетке 3 раза в день в течение 30 дней.

Для выявления, анализа динамики общих и гастроэнтерологических симптомов и их связи с новой коронавирусной инфекцией применялся опросник, используемый в рамках углубленной диспансеризации, для граждан, перенесших COVID-19 [15].

Наличие и динамику гастроэнтерологических симптомов, астенического синдрома, а также тревоги и депрессии оценивали при помощи опросников у пациентов 1 и 2-й групп через 30 дней.

Критериями эффективности применения Закофальк® в проводимом исследовании была динамика проявлений гастроэнтерологических симптомов по окончании 1 мес терапии по сравнению с исходным состоянием – по изменению суммы баллов опросника степени выраженности абдоминального болевого синдрома (АБС) и/или вздутия живота, изменения шкал оценки субъективных симптомов тяжести депрессии/тревоги (Госпитальная шкала тревоги и депрессии – Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [16]), шкале астенического состояния (ШАС) [17]).

Степень выраженности АБС и/или вздутия живота оценивалась с использованием балльной системы: 0 – отсутствуют; 1 – слабые (АБС/вздутие можно не замечать, если не думать или отвлекаться); 2 – умеренные (не удается не замечать, но АБС/вздутие не нарушает дневную активность); 3 – сильные (АБС/вздутие нарушает дневную активность, но возможна самопомощь: прием лекарств, изменение ритма и качества пищи, дополнительный отдых); 4 – очень сильные (АБС/вздутие значительно нарушает дневную активность, и для его купирования требуется врачебная помощь). Оценка нарушений опорожнения кишечника основывалась на форме стула (Бристольская шкала формы стула – БШ), определенной в те дни, когда имелось по крайней мере одно опорожнение кишечника.

Всем пациентам проводились клиническое обследование, лабораторные исследования (общий анализ крови, мочи, кала, маркеры цитолиза: аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, маркеры холестаза: билирубин, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза, глюкоза, холестерин, липопротеины низкой плотности, С-реактивный белок, креатинин), инструментальные обследования, включая эндоскопическое исследование верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, опре-

деление токсинов А и В *Clostridium difficile* при выявлении симптомов тревоги.

Математическую и статистическую обработку результатов проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics, Data Editor version 23. Для описания качественных номинальных признаков определяли их абсолютные и относительные частоты. В исследовании принят уровень статистической значимости 0,05 (двустороннее тестирование, все значения p округлены до сотых).

Результаты

Всего обследованы 100 пациентов. По данным медицинской документации у 75 пациентов ранее был диагностирован СРК: СРК с преобладанием запора (СРК-З) – 45 человек, СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) – у 11, СРК смешанного вида (СРК-С) – у 19 человек. У 14 больных КР укладывались в диагностические критерии ФД, у 11 пациентов – ФЗ.

Средний возраст пациентов составил $41,8 \pm 15,5$ года, мужчин было 29 (29%), женщин – 71 (71%). Средняя длительность СРК составила $6,7 \pm 4,1$ года, ФД – $8,2 \pm 4,5$, ФЗ – $17,5 \pm 3,1$ года.

40 (40%) пациентов имели по крайней мере одну серьезную сопутствующую патологию помимо того или иного варианта ФКР. Наиболее часто встречались ожирение 1–2-й степени – 19 (19%) наблюдений, гипертоническая болезнь – 12 (12%), в том числе в сочетании с ишемической болезнью сердца и нарушениями ритма сердца (4%), сахарный диабет – 5 (5%), хронический бронхит – 4 (4%).

У 86 (76%) пациентов наблюдался COVID-19 легкой степени тяжести, у 14 (14%) – средней степени тяжести, средняя длительность госпитализации составила 11,7 дня. Пациенты легкой степени тяжести лечились амбулаторно. Средняя степень тяжести течения новой коронавирусной инфекции отмечалась у пациентов с сопутствующей патологией: хроническим бронхитом (2 человека), хроническим бронхитом и ожирением (2 человека), гипертонической болезнью (10 человек).

На момент начала COVID-19, по субъективной оценке, у 88% пациентов отмечалась ремиссия основного заболевания. У 12% дебют новой коронавирусной инфекции произошел на клиническую симптоматику КР, имевшуюся до инфекционного заболевания (из них СРК-З – у 1 человека, СРК-Д – у 4, СРК-С – у 2, ФД – у 3, ФЗ – у 2 человек).

Все пациенты (до инфекционного заболевания, в его период и после его перенесения) продолжали прием ранее назначенных лекарственных средств: спазмолитики – 81 человек, слабительные – 55, пробиотики – 27, антидиарейные препараты (Смекта и/или лоперамид – 22 человека). Всем пациентам в острый период инфекционного заболевания проводили симптоматическую терапию (парацетамол или ибупрофен при повышении температуры $\geq 37,5^\circ\text{C}$, назальные деконгестанты, мукоактивные и бронхолитические средства).

В дебюте COVID-19 (табл. 1), помимо респираторных симптомов, для пациентов, включенных в исследование, была характерна высокая частота лихорадки (86%), общей слабости (81%), дисосмии/дисгевзии (49%) при сохранности нормального трансназального потока воздуха, миалгии/артралгии (68%).

В постковидный период наиболее распространенными гастроэнтерологическими симптомами были жалобы на АБС (90%), диарею (63%), вздутие живота (52%). Частота встречаемости этих проявлений не зависела от первоначального варианта КР, например форма кала по БШ 5–6–7-го типа отмечалась у 53,3% пациентов с СРК-З и у 45,5% больных с

Таблица 1. Характеристика жалоб в дебюте COVID-19**Table 1. Symptoms in the early stage of COVID-19**

Жалобы	СРК-3 (n=45)	СРК-Д (n=11)	СРК-С (n=19)	ФД (n=14)	ФЗ (n=11)	Итого
Общая слабость	38	11	9	14	9	81
Дисосмия/дисгевзия	23	7	10	5	4	49
Диарея	3	4	2	3	0	12
Вздутие живота	2	1	1	1	3	8
АБС	7	2	1	0	0	10
Тошнота	3	0	2	0	0	5
Запор	1	0	2	0	2	5
Лихорадка	41	11	14	11	9	86
Кашель	21	4	3	3	2	33
Одышка	5	4	1	3	5	18
Миалгия/артралгия	31	9	7	12	9	68

Таблица 2. Характеристика гастроэнтерологических жалоб в постковидный период на момент включения в исследование**Table 2. Gastroenterological symptoms in the post-COVID period at the enrollment in the study**

Жалобы	Диагноз ФКР по данным медицинской документации, абс. (%)					Итого (n=100), абс. (%)
	СРК-3 (n=45)	СРК-Д (n=11)	СРК-С (n=19)	ФД (n=14)	ФЗ (n=11)	
АБС	45 (100)	11 (100)	19 (100)	5 (35,7)	10 (90,9)	90 (90)
Диарея (БШ 5–6–7-й тип)	24 (53,3)	9 (81,8)	14 (73,6)	11 (78,5)	5 (45,5)	63 (63)
Вздутие живота	12 (26,7)	6 (54,5)	13 (68,4)	11 (78,5)	10 (90,9)	52 (52)
Тошнота	5 (11,1)	6 (54,5)	4 (21,1)	2 (14,2)	6 (54,5)	23 (23)
Запор (БШ 1–2-й тип)	1 (2,2)	0	2 (10,5)	0	2 (18,1)	5 (5)

Таблица 3. Рецидив ФКР после COVID-19**Table 3. Recurrence of functional bowel disorders after COVID-19**

Пациенты (n=100)	Первые 3 мес, абс. (%)	Через 3–6 мес, абс. (%)	Позже 6 мес, абс. (%)
СРК (n=75)	63 (84)	7 (9,3)	5 (6,6)
СРК-3 (n=45)	40 (88,9)	0	5 (11,1)
СРК-Д (n=11)	6 (54,5)	5 (45,5)	0
СРК-С (n=19)	17 (89,5)	2 (10,5)	0
ФД (n=14)	9 (64,3)	5 (35,7)	0
ФЗ (n=11)	6 (54,5)	3 (27,3)	2 (18,2)
Итого	78 (78)	15 (15)	7 (7)

диагностированным на предыдущих этапах обследования ФЗ. После перенесенной инфекции у 90,9% пациентов, ранее страдавших нарушениями стула по типу запоров (ФЗ), появились боли в животе, ассоциированные с актом дефекации, а у 45,5% из них – диарея. Трансформация симптоматики ФД в СРК-Д отмечена у 35,7% (табл. 2).

Рецидив и/или нарастание выраженности КР, побудивших больных обратиться за медицинской помощью, у большинства пациентов (78%) отмечены через 3 мес после COVID-19 независимо от варианта ФКР (табл. 3). У 40 человек (100%) с коморбидной патологией и у 38 (63,3%) без сопутствующих серьезных заболеваний симптомы обострения проявились в первые 3 мес после COVID-19.

При обследовании пациентов с различными вариантами и разной степенью выраженности КР симптомов «тревоги» не выявлено.

При заполнении опросника углубленной диспансеризации [4] после перенесенного COVID-19 100% пациентов (табл. 4, п. 4.1) отмечали снижение КЖ (уровня здоровья) или работоспособности (РС), связанное с перенесенной новой коронавирусной инфекцией, при этом 73% обследованных считали перенесенный COVID-19 основной причиной не только рецидива кишечного заболевания, но и снижения как КЖ, так и РС.

Усталость и/или мышечные боли, и/или головные боли, и/или дизавтономию, и/или когнитивные нарушения, и/или снижение памяти, умственной РС и других познавательных функций мозга (табл. 4, п. 4.4) 87% пациентов оценили как основную причину снижения КЖ и РС, 13% – как второстепенную причину.

Нарушение вкуса и обоняния отметили 91% обследованных больных и связали потерю вкуса и/или обоняния со снижением КЖ и/или РС (табл. 4, п. 4.8).

При анализе встречаемости тревоги и депрессии (по оценке HADS) на первоначальном этапе исследования отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии ни у кого не зафиксировано. Число больных с субклинически и клинически выраженной тревогой/депрессией, так же как и средний балл тревоги/депрессии в обеих группах, были практически одинаковыми на момент включения пациентов в исследование. После лечения Закофальк® уровень тревоги/депрессии статистически достоверно снизился у пациентов 2-й группы, также число

Таблица 4. Характеристика постковидного синдрома на основании данных дополнительной анкеты для лиц, проходящих углубленную диспансеризацию в связи с ранее перенесенной инфекцией COVID-19**Table 4. Characteristics of post-COVID syndrome based on the data of an additional questionnaire for persons undergoing in-depth medical examination due to previous COVID-19 infection**

Вопросы анкеты	Ответы пациентов, n=100		
	да	нет	
4.1. Ощущаете ли Вы в настоящее время снижение КЖ (уровня здоровья) или РС, связанное с перенесенной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)?	73 (основная причина)	27 (второстепенная причина)	0
4.2. Оцените вклад появления/усиления одышки и снижения переносимости физической нагрузки и/или хронического кашля как причины снижения КЖ и/или РС	19	14 (второстепенная причина)	67
4.3. Оцените вклад появления/усиления болей в груди, и/или сердцебиений, и/или отеков на ногах как причины снижения КЖ и/или РС	3 (основная причина)	14 (второстепенная причина)	83
4.4. Оцените вклад появления/усиления усталости, и/или мышечных болей, и/или головной боли, и/или дизавтономии (функциональных нарушений регуляции деятельности желудочно-кишечного тракта, печени, почек, мочевого пузыря, легких, сердца, желез внутренней и внешней секреции, кровеносных и лимфатических сосудов), и/или когнитивных нарушений (снижение памяти, умственной РС и других познавательных функций мозга) как причины снижения КЖ и/или РС	87 (основная причина)	13 (второстепенная причина)	0
4.5. Оцените вклад нестабильного течения сахарного диабета (ранее протекавшего стабильно) или выявление сахарного диабета после перенесенного COVID-19 как причины снижения КЖ и/или РС	0	4 (второстепенная причина)	96
4.6. Оцените вклад выпадения волос и/или появления кожной сыпи как причины снижения КЖ и/или РС	0	0	100 нет
4.7. Оцените вклад появления/усиления болей в суставах как причины снижения КЖ и/или РС	68 (основная причина)	15 (второстепенная причина)	17
4.8. Оцените вклад потери вкуса и/или обоняния как причины снижения КЖ и/или РС	91 (основная причина)	–	9
4.9. Отмечаете ли Вы сохранение повышенной температуры с момента выздоровления от коронавирусной инфекции (COVID-19)?	17 (основная причина)	5 (второстепенная причина)	78

Таблица 5. Сравнение показателей тревоги/депрессии в постковидный период у пациентов с ФКР без лечения и после лечения препаратом Закофальк®**Table 5. Comparison of post-COVID anxiety/depression rates in patients with functional bowel disorders without treatment and after treatment with Zakofalk®**

Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS	1-я группа (n=50), абс. (%)		2-я группа (n=50), абс. (%)	
	1-й день	30-й день	1-й день	30-й день
<i>0–7 баллов – нет достоверно выраженных симптомов тревоги/депрессии</i>				
Число пациентов	0	0	0	3 (6)
Средний балл	0	0	0	4/5
<i>8–10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия</i>				
Число пациентов	9 (18)	7 (14)	7 (14)	21 (42)
Средний балл	9/7	10/7	8/8	8/7
<i>≥11 баллов – клинически выраженная тревога/депрессия</i>				
Число пациентов	41 (82)	43 (86)	43 (86)	26 (52)
Средний балл	15/9	15/9	14/10	12/10

больных с клинически выраженной тревогой/депрессией через 30 дней уменьшилось в 2 раза (табл. 5).

При анализе наличия и выраженности астении у 50% пациентов, включенных в исследование, выявлялись признаки

умеренной астении (от 75 до 100 баллов) по оценке ШАС, у 30% – выраженной астении. У пациентов 2-й группы, получавших Закофальк®, по завершении лечения выраженность астенического синдрома статистически значимо уменьши-

Таблица 6. Сравнение показателей встречаемости и выраженности астении в постковидный период у пациентов с ФКР без лечения и после лечения препаратом Закофальк®

Table 6. Comparison of the incidence and severity of asthenia in the post-COVID period in patients with functional bowel disorders without treatment and after treatment with Zakofalk®

Шкала астении ШАС	1-я группа (n=50), абс. (%)		2-я группа (n=50), абс. (%)	
	1-й день	30-й день	1-й день	30-й день
	От 30 до 50 баллов –			
отсутствие астении	0	0	0	1 (2)
	От 51 до 75 баллов –			
слабая астения	11 (22)	9 (18)	9 (18)	19 (38)
	От 76 до 100 баллов –			
умеренная астения	23 (46)	25 (50)	27 (54)	27 (54)
	От 101 до 120 баллов –			
выраженная астения	16 (32)	16 (32)	14 (28)	3 (6)

лась, в 2 раза увеличилось число пациентов, субъективно оценивших признаки астении суммарно до 75 баллов, что соответствует слабой астении (табл. 6).

При анализе динамики распространенности и выраженности симптомов функциональных гастроинтестинальных расстройств выявлены статистически значимое уменьшение АБС и уменьшение числа пациентов с нарушением опорожнения кишечника по типу диареи у пациентов, принимавших Закофальк® (табл. 7). Средний балл выраженности АБС и вздутия живота достоверно уменьшился во 2-й группе пациентов, принимавших Закофальк®, на 30-й день терапии. У 78% пациентов из 2-й группы по завершении лечения отмечено нормальное опорожнение кишечника.

Обсуждение

Все больные, включенные в исследование, субъективно связывали рецидив/инициацию АБС и различные варианты нарушений опорожнения кишечника с перенесенной новой коронавирусной инфекцией. У большинства (78%) исследованных пациентов с различными вариантами ФКР независимо от тяжести течения и наличия гастроэнтерологических жалоб в дебюте инфекционного заболевания рецидив/обострение симптоматики отмечены в первые 3 мес после перенесенного COVID-19.

Наиболее часто больные жаловались на АБС и послабления стула. На боли в животе в отдаленный постковидный период указывали не только пациенты с ранее установленным диагнозом СРК, но и 90,9% больных, у которых на предыдущих этапах обследований диагностировался ФЗ, и 35,7% – ФД.

В исследование не включали пациентов, принимавших последние 6 мес антибиотики, однако 63% обследованных в отдаленный постковидный период жаловались на понос, в том числе и пациенты, которые до инфекции COVID-19 страдали от запоров (53,3% – с СРК-3 и 45,5% – с ФЗ).

Таблица 7. Динамика показателей опросника симптомов функциональных гастроинтестинальных расстройств

Table 7. Change over time of indicators of the questionnaire of functional gastrointestinal disorders symptoms

Симптом	1-я группа, n=50		2-я группа, n=50	
	1-й день	30-й день	1-й день	30-й день
	АБС			
средний балл	2,70	2,54	2,68*	1,65*
	Вздутие живота			
средний балл	1,87	1,65	1,96*	0,65*
	Число пациентов с нарушением консистенции и/или частоты стула, абс. (%)			
БШ 5–6–7-й тип	46 (92)	19 (38)	30 (60)	2 (4)
БШ 1–2-й тип	4 (8)	17 (34)	11 (22)	9 (18)
БШ 3–4-й тип	0	14 (28)	9 (18)	39 (78)

* $p < 0,05$ по сравнению показателей до и после лечения.

Таким образом, в постковидный период наиболее часто КР протекало по типу СРК-Д.

Отличительной особенностью обострений кишечных симптомов в постковидный период является их ассоциация с депрессией/тревогой, астеническими состояниями. Астения, тревожно-депрессивное настроение, усугубляемые обострением кишечной симптоматики, в существенной степени нарушают процесс общего восстановления пациента, возвращение человека к привычной для него бытовой, социальной и профессиональной деятельности, тем самым негативно влияя на КЖ.

Именно поэтому одним из наиболее важных результатов проводимой терапии препаратом Закофальк® было выявление его положительного влияния на субъективные клинические проявления заболевания. В результате приема Закофальк® у пациентов 2-й группы достигнуто статистически значимое уменьшение среднего балла интенсивности болевого синдрома: так, на 30-й день терапии средний балл АБС у пациентов 2-й группы уменьшился в 1,6 раза и у большинства (78%) пациентов нормализовалось опорожнение кишечника. Важно отметить, что пациентам, получившим терапию с Закофальк®, прием препаратов, влияющих на частоту и консистенции стула, не требовался.

Существенными и крайне полезными с практической точки зрения оказались результаты исследования, касающиеся влияния терапии препаратом Закофальк® на астенические состояния, симптомы тревоги/депрессии, распространенность которых среди пациентов, перенесших COVID-19, оказалась крайне высокой. Терапия метапробиотиком Закофальк® достоверно ассоциировалась не только с разрешением гастроэнтерологических симптомов, но и с уменьшением выраженности астении, тревоги и депрессии, что, возможно, связано с недавно изученными нейротропными свойствами МК [18].

Суммируя описанные в литературе, доказанные в клинических исследованиях эффекты бутирата, собственные дан-

ные применения оригинального комбинированного препарата МК и инулина (Закофальк®) для лечения обострений ФКР в отдаленный постковидный период, можно сделать вывод о том, что микробиоценоз-ориентированная терапия препаратом Закофальк® является патогенетически обоснованным перспективным методом лечения этих состояний [19].

Заключение

Прием Закофальк® позволяет восполнить дефицит МК у пациентов с перенесенным COVID-19, а инулин, входящий в его состав, стимулирует рост симбиотной флоры, в том числе и пула бутират-продуцирующих бактерий. Таким образом, Закофальк® воздействует на абсолютное большинство патофизиологических звеньев развития отдаленных последствий вирусной инфекции, что значительно повышает терапевтический эффект традиционной терапии. Минимизация новых нарушений микробиоценоза, скорейшее восстановление полноценного функционального состояния кишечного микробиоценоза и нормализация коммуникации между кишечником и мозгом, с одной стороны, и непосредственное влияние МК на механизмы висцеральной гиперчувствительности, с другой стороны, способствуют регрессу симптоматики и пролонгации ремиссии заболевания. Принципиально для метапробиотика Закофальк® то, что его колонопротективное действие не опосредовано микрофлорой кишечника, а является прямым за счет действия МК, и оно направлено на нивелирование многих патогенетических механизмов рецидивирующего течения СРК в постковидный период.

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

АБС – абдоминальный болевой синдром
БШ – Бристольская шкала формы кала
КЖ – качество жизни
КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты
КР – кишечные расстройства
МК – масляная кислота
РС – работоспособность
СРК – синдром раздраженного кишечника
СРК-Д – синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи

СРК-З – синдром раздраженного кишечника с преобладанием запора
СРК-С – синдром раздраженного кишечника смешанного вида
ФД – функциональная диарея
ФЗ – функциональный запор
ФКР – функциональные кишечные расстройства
ШАС – шкала астенического состояния
HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv* [Preprint]. 2021;2021.01.27.21250617. DOI:10.1101/2021.01.27.21250617
- Гриневиц В.Б., Лазебник Л.Б., Кравчук Ю.А., и др. Поражения органов пищеварения при постковидном синдроме. *Клинические рекомендации. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(12):4-68 [Grinevich VB, Lazebnik LB, Kravchuk YuA, et al. Gastrointestinal disorders in post-COVID syndrome. *Clinical Guidelines. Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(12):4-68 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-208-12-4-68
- Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020;159(3):944-55.e8. DOI:10.1053/j.gastro.2020.05.048
- Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю. Синдром раздраженного кишечника с позиций изменений микробиоты. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, 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
- Шептулина А.Ф., Ивашкин В.Т. Синдром раздраженного кишечника через призму кишечного микробиома. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(6):120-3 [Sheptulina AF, Ivashkin VT. Irritable bowel syndrome concept from the gut microbiome point of view. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(6):120-3 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2016-6-120-123
- Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения. М.: Форте принт, 2014 [Ardatskaia MD. Maslianaia kislota i inulin v klinicheskoi praktike: teoreticheskie aspekty i vozmozhnosti klinicheskogo primeneniia. Moscow: Forte print, 2014 (in Russian)].
- Hamer HM, Jonkers D, Venema K, et al. Review article: The role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(2):104-19. DOI:10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x
- Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:25. DOI:10.3389/fendo.2020.00025
- Захаренко С.М. Постковидные поражения кишечника: механизмы формирования и подходы к терапии. СПб., 2021 [Zakharenko SM. Postkovidnye porazheniia kishchnika: mekhanizmy formirovaniia i podkhody k terapii. Saint Petersburg, 2021 (in Russian)].
- Гриневиц В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И., и др. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;179(7):4-51 [Grinevich VB, Kravchuk YuA, Ped VI, et al. Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic: Clinical Practice Guidelines by

- the Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;179(7):4-51 (in Russian). DOI:10.31146/1682-8658-ecg-179-7-4-51
11. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В., Маев И.В. Эффективность включения масляной кислоты в схемы спазмолитической терапии синдрома раздраженного кишечника: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):27-31 [Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Cheremushkin SV, Maev IV. The effectiveness of adding butyric acid to antispasmodic therapy regimens for irritable bowel syndrome: A meta-analysis of controlled studies. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):27-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.8.200194
 12. Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. Римские критерии по диагностике и лечению функциональных гастроэнтерологических расстройств. Пособие для врачей. М., 2016 [Pimanov SI, Silivonchik NN. Rimskie kriterii po diagnostike i lecheniiu funktsional'nykh gastroenterologicheskikh rasstroistv. Posobie dlia vrachei. Moscow, 2016 (in Russian)].
 13. Синдром раздраженного кишечника. Клинические рекомендации. 2021–2022–2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/190_2. Ссылка активна на 22.02.2022 [Sindrom razdrzhenogo kishechnika. Klinicheskie rekomendatsii. 2021–2022–2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/190_2. Accessed: 22.02.2022 (in Russian)].
 14. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 15. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/коронавирусная-инфекция-covid-19-версия-15-кп-рф-2022/17073?ysclid=lpmez6zdc7105661921>. Ссылка активна на 22.02.2022 [Vremennye metodicheskie rekomendatsii po profilaktike, diagnostike i lecheniiu novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19), versia 15. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/коронавирусная-инфекция-covid-19-версия-15-кп-рф-2022/17073?ysclid=lpmez6zdc7105661921>. Accessed: 22.02.2022 (in Russian)].
 15. Об утверждении Порядка направления граждан на прохождение углубленной диспансеризации, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в первоочередном порядке: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.07.2021 №698н. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202107070024?ysclid=lpmezaxxyz729985404>. Ссылка активна на 22.02.2022 [Ob utverzhdanii Poriadka napravleniia grazhdan na prokhozhdenie uglublennoi dispanserizatsii, vkluchaia kategorii grazhdan, prokhodiashchikh uglublennuiu dispanserizatsiiu v pervoocherednom poriadke: Prikaz Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii ot 01.07.2021 №698n. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202107070024?ysclid=lpmezaxxyz729985404>. Accessed: 22.02.2022 (in Russian)].
 16. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70. DOI:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
 17. Золотовская И.А., Шацкая П.Р., Давыдкин И.Л., Шавловская О.А. Астенический синдром у пациентов, перенесших COVID-19. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):25-30 [Zolotovskaya IA, Shatskaia PR, Davydkin IL, Shavlovskaya OA. Post-COVID-19 asthenic syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4):25-30 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202112104125
 18. Bayazid AB, Kim JG, Azam S, et al. Sodium butyrate ameliorates neurotoxicity and exerts anti-inflammatory effects in high fat diet-fed mice. *Food Chem Toxicol*. 2022;159:112743. DOI:10.1016/j.fct.2021.112743
 19. Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Калашникова М.А., и др. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):923-31 [Ardatskaya MD, Butorova LI, Kalashnikova MA, et al. Gastroenterological symptoms in COVID-19 patients with mild severity of the disease: Opportunities to optimize anti-diarrheal therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(8):923-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.201020

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

Предиктивная возможность однонуклеотидных полиморфизмов Cys112SArg гена аполипопротеина E в оценке риска развития немедленных и ранних посттравматических судорог

К.К. Крюкова^{✉1}, Е.В. Александрова², О.Н. Воскресенская¹, В.В. Подлепич², А.Д. Кравчук², Э.И. Рыткин³, Я.А. Латышев², Д.А. Кудлай¹, С.С. Сологова¹, С.А. Албагачиев¹, М.А. Мандрик¹

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

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия;

³Северно-Западный университет, Чикаго, США

Аннотация

Настоящее исследование направлено на изучение одного из последствий черепно-мозговой травмы (ЧМТ) – эпилептических приступов. Немедленные и ранние посттравматические судороги, а также поздние посттравматические эпилептические приступы или посттравматическая эпилепсия могут иметь различные патогенетические основания. Известны следующие ключевые риск-факторы, ассоциированные с развитием посттравматической эпилепсии: продолжительность потери сознания, огнестрельные ранения, внутричерепное кровоизлияние, диффузное аксональное повреждение, продолжительная (более 3 дней) посттравматическая амнезия, острая субдуральная гематома с хирургической эвакуацией, немедленные и ранние посттравматические эпилептические приступы, перелом костей черепа. Роли генетических факторов в развитии посттравматических судорог уделяется мало внимания ввиду сложности, многокомпонентности причинно-следственных механизмов. В настоящей работе приведена попытка изучения роли генетических факторов, имеющих влияние на развитие и выраженность эпилептических событий, на выборке пациентов с ЧМТ. В частности, мы исследовали роль однонуклеотидного полиморфизма Cys112Arg гена аполипопротеина E. Аполипопротеин E известен своей ролью в транспорте и метаболизме липидов, а следовательно, и развитии сердечно-сосудистых заболеваний, также связан с болезнью Альцгеймера и относительно недавно стал предметом изучения в контексте ассоциации с эпилепсией. В исследовании показана связь между указанным полиморфизмом и риском развития немедленных и ранних эпилептических приступов у пациентов с тяжелой ЧМТ.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, посттравматическая эпилепсия, аполипопротеин E, полиморфизмы

Для цитирования: Крюкова К.К., Александрова Е.В., Воскресенская О.Н., Подлепич В.В., Кравчук А.Д., Рыткин Э.И., Латышев Я.А., Кудлай Д.А., Сологова С.С., Албагачиев С.А., Мандрик М.А. Предиктивная возможность однонуклеотидных полиморфизмов Cys112Arg гена аполипопротеина E в оценке риска развития немедленных и ранних посттравматических судорог. Терапевтический архив. 2023;95(12):1128–1132. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202492

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Крюкова Ксения Константиновна** – аспирант каф. нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: ks.k.kryukova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6714-9780

Александрова Евгения Владимировна – канд. мед. наук, врач-невролог ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0001-5327-314X

Воскресенская Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: 0000-0002-7330-633X

Подлепич Виталий Вячеславович – канд. мед. наук, врач-реаниматолог ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-3424-3815

Кравчук Александр Дмитриевич – д-р мед. наук, врач-нейрохирург, зав. отд-нием черепно-мозговой травмы ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-3112-8256

Рыткин Эрик Игоревич – докторант, науч. сотр. Северно-Западного университета. ORCID: 0000-0003-2511-0655

Латышев Ярослав Александрович – канд. мед. наук, врач-нейрохирург ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-7125-5962

Кудлай Дмитрий Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-1878-4467

Сологова Сусанна Сергеевна – канд. биол. наук, доц., зав. учебной частью каф. фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-8526-7147

✉ **Kseniia K. Kriukova.** E-mail: ks.k.kryukova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6714-9780

Evgenia V. Alexandrova. ORCID: 0000-0001-5327-314X

Olga N. Voskresenskaya. ORCID: 0000-0002-7330-633X

Vitaliy V. Podlepich. ORCID: 0000-0002-3424-3815

Alexander D. Kravchuk. ORCID: 0000-0002-3112-8256

Eric I. Rytkin. ORCID: 0000-0003-2511-0655

Yaroslav A. Latyshev. ORCID: 0000-0002-7125-5962

Dmitry A. Kudlay. ORCID: 0000-0003-1878-4467

Susanna S. Sologova. ORCID: 0000-0002-8526-7147

Predictive capability of Cys112Arg single nucleotide polymorphisms of the apolipoprotein E gene in assessing the risk of immediate and early post-traumatic seizures

Kseniia K. Kriukova^{✉1}, Evgenia V. Alexandrova², Olga N. Voskresenskaya¹, Vitaliy V. Podlepich², Alexander D. Kravchuk², Eric I. Rytkin³, Yaroslav A. Latyshev², Dmitry A. Kudlay¹, Susanna S. Sologova¹, Sabr A. Albagachiev¹, Mark A. Mandrik¹

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

²Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow, Russia;

³Northwestern University, Chicago, USA

Abstract

This study is aimed at investigating epileptic seizures, one of the consequences of traumatic brain injury (TBI). Immediate and early post-traumatic seizures, as well as late post-traumatic epileptic seizures or post-traumatic epilepsy, can have different pathogenetic bases. The following key risk factors associated with post-traumatic epilepsy are known: duration of unconsciousness, gunshot wounds, intracranial hemorrhage, diffuse axonal injury, prolonged (more than 3 days) post-traumatic amnesia, acute subdural hematoma with surgical evacuation, immediate and early post-traumatic epileptic seizures, fracture of the skull bones. The role of genetic factors in post-traumatic seizures is poorly understood due to the complexity and multiple causal mechanisms. This paper addresses the role of genetic factors in the occurrence and severity of epileptic events in patients with TBI. In particular, we investigated the role of the Cys112Arg single nucleotide polymorphism of the apolipoprotein E gene. Apolipoprotein E is known for its role in the transport and metabolism of lipids and, therefore, the development of cardiovascular diseases; it is also associated with Alzheimer's disease and has recently been studied in the context of association with epilepsy. The study shows an association between this polymorphism and the risk of immediate and early epileptic seizures in patients with severe TBI.

Keywords: traumatic brain injury, post-traumatic epilepsy, apolipoprotein E, polymorphisms

For citation: Kriukova KK, Alexandrova EV, Voskresenskaya ON, Podlepich VV, Kravchuk AD, Rytkin EI, Latyshev YaA, Kudlay DA, Sologova SS, Albagachiev SA, Mandrik MA. Predictive capability of Cys112Arg single nucleotide polymorphisms of the apolipoprotein E gene in assessing the risk of immediate and early post-traumatic seizures. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1128–1132. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202492

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) широко распространена в индустриализированных обществах и сопровождается значительным уровнем связанной с ней морбидности и инвалидности [1]. Одним из последствий ЧМТ является посттравматическая эпилепсия (ПТЭ) [2].

Зачастую развитию ПТЭ предшествуют немедленные эпилептические приступы, появляющиеся в течение 24 ч после ЧМТ, а также ранние эпилептические приступы – развивающиеся в течение 7 дней после ЧМТ. В остром периоде тяжелой ЧМТ у 20–30% пациентов происходят немедленные и ранние посттравматические судороги. Следует отметить, что диагноз ПТЭ устанавливается при наличии двух и более невроцированных эпилептических приступов, возникающих не ранее чем по прошествии 7 дней после травмы [3, 4].

Имеющиеся исследования показывают, что немедленные и ранние судороги, вероятнее всего, имеют отличные от поздних судорог патогенетические основания [3]. Одновременно с этим ранние судороги являются фактором риска развития ПТЭ [2]. Учитывая изложенное, мы исследовали, присутствует ли генетический фактор в развитии ранних и немедленных эпилептических приступов, возникающих после тяжелой ЧМТ.

Индукцированные ЧМТ эпигенетические нарушения играют значительную роль в формировании и прогрессировании вторичных изменений, реализующихся с помо-

щью ряда патофизиологических механизмов, в том числе регулирующих нейровоспаление, оксидативный стресс и апоптоз [5–7]. У данной категории пациентов указанные процессы прогрессируют параллельно с эпилептиформной активностью, что усугубляет выраженность вторичных повреждений головного мозга [8, 9].

Возможные генетические изменения, связанные с посттравматическими эпилептиформными нарушениями, развивающимися после ЧМТ, в настоящее время недостаточно изучены [10]. Так, ряд ученых показали наличие ассоциации между присутствием определенных генетических вариаций и повышенным риском развития ранних и поздних судорог, а также ишемических и геморрагических событий после ЧМТ.

В свете повышенного интереса к интегративному подходу к изучению нарушений функции головного мозга среди различных патологий большое внимание сегодня уделяется рассмотрению уже описанных патофизиологических и патоморфологических изменений среди различных заболеваний. Так, например, показано, что белок аполипопротеин E (ApoE), главным образом известный своей ролью в транспорте и метаболизме липидов, а следовательно, и развитии сердечно-сосудистых заболеваний, также связан с болезнью Альцгеймера и относительно недавно стал предметом изучения в контексте ассоциации с эпилепсией [11].

Существуют три основные изоформы ApoE: ε2, ε3 и ε4. Распределение этих изоформ варьируется в популяциях,

Информация об авторах / Information about the authors

Албагачиев Сабр Алиханович – ординатор каф. фармацевтической технологии Института фармации им А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0009-0003-5489-7001

Мандрик Марк Александрович – ассистент каф. фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-3558-9615

Sabr A. Albagachiev. ORCID: 0009-0003-5489-7001

Mark A. Mandrik. ORCID: 0000-0002-3558-9615

роль каждой из них также уникальна. Аллель ApoE ε4, в частности, ассоциирована с повышенной предрасположенностью к болезни Альцгеймера [12].

Некоторые исследования утверждают, что изоформы ApoE могут влиять на нейронную возбудимость и нейровоспаление, а также модулировать реакцию организма на противоэпилептические препараты.

Ранее уже предпринимались попытки осветить ассоциацию между геном ApoE и развитием ПТЭ, однако статистически достоверной корреляции между генетической вариацией ApoE и развитием как ранних, так и поздних судорог не установлено [13]. Однако нам неизвестны попытки исследования однонуклеотидного полиморфизма Cys112Arg гена ApoE.

С учетом изложенного в данном исследовании мы сфокусировались на изучении взаимосвязи между типом наследования однонуклеотидного полиморфизма Cys112Arg гена ApoE и развитием немедленных и ранних судорог у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ЧМТ.

Материалы и методы

В исследование включались пациенты старше 16 лет с подтвержденным диагнозом ЧМТ тяжелой степени тяжести, установленным на основании данных анамнеза (подтверждение факта воздействия механической энергии, приведшего к ЧМТ), результатов нейровизуализационных исследований (компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии головного мозга), клинических данных, включая установленное снижение уровня бодрствования от 8 до 3 баллов по шкале комы Глазго при поступлении в стационар и/или с выраженными повреждениями головного мозга очагового, диффузного или смешанного характера [14], а также отсутствием установленного до ЧМТ диагноза «эпилепсия», находившихся на лечении во ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» с 2001 по 2013 г.

Наличие немедленных и ранних судорог устанавливалось клинически врачами неврологом и реаниматологом.

Материалом для молекулярно-генетического исследования являлись 4 мл венозной крови, собранные с помощью вакуумной системы в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой и в дальнейшем замороженные при температуре -80°C до момента проведения тестирования. Программа амплификации включала в себя этап инкубации при 95°C в течение 3 мин, затем денатурации при 95°C – 10 с и отжиг при 60°C – 30 с в течение 50 циклов. Выбраны и проанализированы аллельные варианты и генотипы CC, CT и TT. Использовался метод полимеразной цепной реакции в реальном времени на ДНК-амплификаторе CFX96 Touch Real Time System.

С помощью программы MS Excel проводился набор базы данных пациентов. С помощью программного обеспечения R-statistics [R Core Team (2023). R (4.3.1): A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>], а также IBM SPSS Statistics (29.0.1.0) производился статистический анализ.

Результаты

При изучении пациентов определены следующие характеристики: возраст, пол, тип ЧМТ (закрытый, открытый не проникающий, открытый проникающий), механизм травмы (дорожно-транспортное происшествие – ДТП, падение, быт и пр.) и переломы костей черепа.

Из 90 включенных в исследование пациентов 77 (85,6%) включены в анализ, 13 (14,4%) пациентов исключены из анализа из-за отсутствия данных. Средний возраст всех

Таблица 1. Характеристика ЧМТ включенных пациентов по механизму травмы

Table 1. Characteristics of traumatic brain injuries in included patients by the mechanism of injury

	Число пациентов без немедленных и ранних посттравматических судорог	Число пациентов с немедленными и ранними посттравматическими судорогами	<i>p</i>
<i>По механизму травмы</i>			
Падение	18	6	0,551512
ДТП	38	8	0,569608
Бытовая травма	2	0	1,000000
Другое	4	2	0,596903
<i>По типу травмы</i>			
Закрытая ЧМТ	32	8	1,000000
Открытая не проникающая ЧМТ	11	1	0,438628
Открытая проникающая ЧМТ	15	5	0,513064

Таблица 2. Результаты теста χ²

Table 2. χ² test results

	Значение	df	Асимптотическая значимость (двусторонняя)
Критерий χ ² Пирсона	6,353	2	0,042
Отношение правдоподобия	7,990	2	0,018
Линейная регрессия	5,919	1	0,015

включенных составил 33,83 года, а медианный возраст – 30,5 года. Распределение по возрасту имело стандартное отклонение 13,76 года, колеблясь от минимального 17 лет до максимального – 76 лет. У 16 из 77 пациентов, включенных в анализ, развились немедленные и ранние эпилептические приступы. В **табл. 1** указаны механизмы и типы травм пациентов с судорогами и без (с учетом недостающих данных по этим характеристикам).

Средний возраст пациентов с судорогами составил 32,5 года, в то время как у пациентов без судорог – 34,18 года (*p*=0,7339). Распределение по полу между этими группами также не показало статистически значимых различий (*p*=0,4397). Анализ типа ЧМТ и переломов костей черепа также не выявил значимых отличий между группами (*p*=0,7844 и 0,2545 соответственно). Однако выявлены статистически значимые различия в механизме травмы между группами (*p*=0,0228).

Мы установили, что генотип TT присутствовал у 37 пациентов без судорог и у 15 пациентов с судорогами. Генотип CT обнаружен у 22 пациентов без судорог и только у

Таблица 3. Характеристика пациентов с различными типами наследования однонуклеотидного полиморфизма Cys112Arg гена ApoE в зависимости от наличия немедленных и ранних эпилептических приступов

Table 3. Characteristics of patients with different modes of inheritance of Cys112Arg single nucleotide polymorphism of the ApoE gene, depending on the presence of immediate and early epileptic seizures

Сравнение	<i>p</i> -значение	Значимость	Средний возраст	Стандартное отклонение, возраст	Мужчины, %
ТТ vs СТ	0,016	Значимо	ТТ: 35,04, СТ: 31	ТТ: 14,56, СТ: 10,23	ТТ: 76,92, СТ: 82,61
ТТ vs СС	1	Не значимо	ТТ: 35,04, СС: 41	ТТ: 14,56, СС: 10,23	ТТ: 76,92, СС: 50
СТ vs СС	1	Не значимо	СТ: 31, СС: 41	СТ: 10,23, СС: 31,11	СТ: 82,61, СС: 50

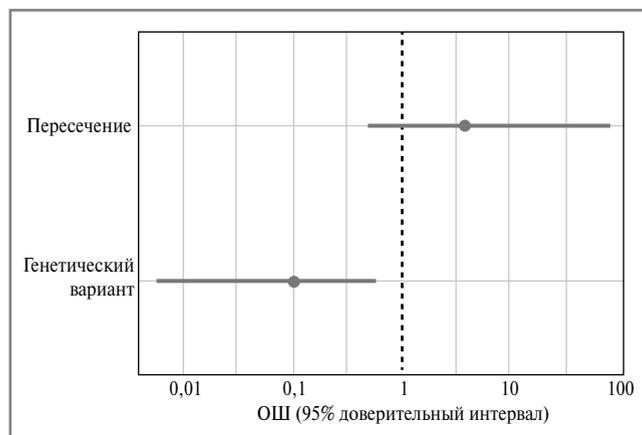


Рис. 1. ОШ при различных типах наследования однонуклеотидного полиморфизма Cys112Arg гена ApoE в зависимости от наличия немедленных и ранних эпилептических приступов.

Fig. 1. The odds ratio for different modes of inheritance of Cys112Arg single nucleotide polymorphism of the ApoE gene, depending on the presence of immediate and early epileptic seizures.

1 пациента с судорогами. Генотип СС представлен 2 пациентами без судорог.

Тест χ^2 показал, что распределение генотипов ApoE между пациентами с судорогами и без них статистически значимо ($p=0,042$); **табл. 2**.

С учетом малого числа наблюдений для валидации теста χ^2 нами дополнительно проведен тест Фишера. Результаты также показали статистически значимые различия в распределении генотипов ApoE между группой пациентов с ранними судорогами и группой пациентов, у которых ранние судороги не развились (**табл. 3**).

Мы также дополнительно построили логистическую регрессию. В соответствии с полученными результатами пересечение составило 1,308. Коэффициент для генетического варианта составил -2,210, что указывает на то, что от варианта наследования ТТ к СТ к СС логарифмические шансы возникновения судорог уменьшаются на 2,210, сохраняя прочие условия постоянными.

Отношение шансов (ОШ) для типа наследования ТТ составляет 0,1097, что указывает на значительное уменьшение шансов наличия судорог для вариантов СТ и СС по сравнению с ТТ. Доверительный интервал для этого ОШ составляет от 0,0059 до 0,5712 (**рис. 1**).

Кроме того, разница между девиацией нулевой модели (78,697) и девиацией остатков (70,727) демонстрирует эффективность нашей модели по сравнению с моделью без

предикторов. Критерий информации Акаике (AIC) составил 74,727, что может использоваться для сравнения с другими моделями.

На основе полученных результатов можно утверждать, что существует значимая связь между генотипом однонуклеотидного полиморфизма Cys112Arg гена ApoE и развитием немедленных и ранних судорог у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ЧМТ. Однако следует с осторожностью интерпретировать указанные выводы ввиду малого числа наблюдений и низких ожидаемых показателей.

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали статистически значимую корреляцию между типом наследования однонуклеотидного полиморфизма Cys112Arg гена ApoE и развитием немедленных и ранних судорог у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ЧМТ. Одновременно с этим важно подчеркнуть ряд критических ограничений исследования, а именно малую выборку исследования, отсутствие оценки отдаленных исходов. Кроме того, обращает на себя внимание отсутствие статистически значимой корреляции между такими известными риск-факторами развития немедленных и ранних посттравматических эпилептических приступов, как субарахноидальное кровоизлияние, проникающее ранение, перелом костей черепа и т.д. Для верификации полученных результатов важны проведение аналогичного исследования на большем числе пациентов, а также оценка отдаленных исходов.

Одновременно с этим следует отметить, что с учетом того, что наше исследование соответствует критериям положения GRIPS (Genetic Risk Prediction Studies – Генетические исследования прогнозирования риска) [6], его результаты могут быть интегрированы в рамках метаанализа на основе индивидуальных данных пациентов (IPD analysis).

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. Настоящее исследование поддержано грантом Российского фонда научных исследований №20-315-90102.

Funding source. This study was supported by the Russian Foundation for Scientific Research, grant No. 20-315-90102.

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

ДТП – дорожно-транспортное происшествие

ОШ – отношение шансов

ПТЭ – посттравматическая эпилепсия

ЧМТ – черепно-мозговая травма

АpoE – аполипопротеин E

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, et al. The impact of traumatic brain injuries: A global perspective. *NeuroRehabilitation*. 2007;22:341-53. DOI:10.3233/NRE-2007-22502
- Salazar AM, Grafman J. Role of Antiseizure Prophylaxis Following Head Injury. Post-traumatic epilepsy: clinical clues to pathogenesis and paths to prevention. *Handb Clin Neurol*. 2015;128:525-38. DOI:10.1016/B978-0-444-63521-1.00033-9
- Agrawal A, Timothy J, Pandit L, Manju M. Post-traumatic epilepsy: An overview. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108:433-9. DOI:10.1016/j.clineuro.2005.09.001
- Cecile JW, Ioannidis JPA, Bedrosian S, et al. Strengthening the reporting of genetic risk prediction studies (GRIPS): explanation and elaboration: grips statement: explanation and elaboration. *Eur J Clin Invest*. 2011;41:1010-35. DOI:10.1111/j.1365-2362.2011.02493.x
- Boone DR, Weisz HA, Willey HE, et al. Traumatic brain injury induces long-lasting changes in immune and regenerative signaling. *PLoS One*. 2019;14. DOI:10.1371/journal.pone.0214741
- Jarrahi A, Braun M, Ahluwalia M, et al. Revisiting Traumatic Brain Injury: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Interventions. *Biomedicines*. 2020;8:389. DOI:10.3390/biomedicines8100389
- Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth*. 2007;99:4-9. DOI:10.1093/bja/aem131
- Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V, et al. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg*. 1999;91:750-60. DOI:10.3171/jns.1999.91.5.0750
- Zimmermann LL, Diaz-Arrastia R, Vespa PM. Seizures and the Role of Anticonvulsants After 15. Traumatic Brain Injury. *Neurosurg Clin N Am*. 2016;27:499-508. DOI:10.1016/j.nec.2016.06.001
- Misra S, Quinn TJ, Falcone GJ, et al. Impact of genetic polymorphisms on the risk of epilepsy amongst patients with acute brain injury: A systematic review. *Eur J Neurol*. 2023;30:1791-800. DOI:10.1111/ene.15777
- Lamoureux L, Marottoli FM, Tseng KY, Tai LM. APOE4 Promotes Tonic-Clonic Seizures, an Effect Modified by Familial Alzheimer's Disease Mutations. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:656521. DOI:10.3389/fcell.2021.656521
- Raulin AC, Doss SV, Trottier ZA, et al. ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies. *Mol Neurodegener*. 2022;17:72. DOI:10.1186/s13024-022-00574-4
- Miller MA, Conley Y, Scanlon JM, et al. APOE genetic associations with seizure development after severe traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2010;24:1468-77. DOI:10.3109/02699052.2010.520299
- Клинические рекомендации «Очаговая травма головного мозга» (утв. Минздравом России). М., 2022 [Klinicheskie rekomendatsii "Ochagovaya travma golovnogo mozga (utv. Minzdravom Rossii). Moscow, 2022 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.11.2023



OMNIDOCTOR.RU

О молекулярных механизмах воздействия пептидов стандартизированного гидролизата плаценты на функционирование митохондрий

И.Ю. Торшин¹, О.А. Громова², О.В. Тихонова², А.Г. Чучалин³

¹ФИЦ «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Актуальность. Гидролизаты плаценты человека (ГПЧ), начало изучения которых было положено научной школой В.П. Филатова, в настоящее время исследуются посредством современных протеомных технологий. ГПЧ представляют собой перспективное средство для поддержания функции митохондрий и регенерации тканей и органов с высоким содержанием митохондрий (печени, сердечной мышцы, скелетной мускулатуры и др.). Молекулярные механизмы действия ГПЧ практически не изучены.

Цель. Идентификация в составе ГПЧ (Лаеннек, Japan Bioproducts) пептидов, поддерживающих функционирование митохондрий.

Материалы и методы. Данные о химической структуре пептидов собирали посредством масс-спектрометрического эксперимента. Затем для установления аминокислотных последовательностей пептидов применены алгоритмы *de novo* секвенирования пептидов, основанные на математической теории топологического и метрического анализа хемографов. Биоинформационный анализ пептидного состава ГПЧ осуществлен посредством интегрального метода аннотации белков.

Результаты. Идентифицированы и описаны биологические функции 41 пептида в составе ГПЧ. Среди целевых белков, активность которых регулируется выявленными пептидами и существенно влияет на функцию митохондрий, представлены каспазы (CASP1, CASP3, CASP4) и другие белки регуляции апоптоза (BCL2, CANPL1, PPARA), митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK1, MAPK3, MAPK4, MAPK8, MAPK9, MAPK10, MAPK14), киназы каскада AKT1/GSK3B/MTOR и ряд других целевых белков (рецептор ADGRG6, ингибитор киназы IKKЕ ядерного фактора каппа-би (NF-κB), пируватдегидрогеназы 2/3/4, НАД-зависимая деацетилаза сиртуин SIRT1, киназа ULK1).

Заключение. Установлены пептиды ГПЧ, способствующие торможению формирования митохондриальной поры, апоптоза и избыточной аутофагии митохондрий в условиях оксидативного/токсического стресса, хронического воспаления и/или гиперинсулинемии.

Ключевые слова: митохондриальная недостаточность, гидролизат плаценты человека, Лаеннек, коморбидные состояния, биоинформатика, топологический анализ данных

Для цитирования: Торшин И.Ю., Громова О.А., Тихонова О.В., Чучалин А.Г. О молекулярных механизмах воздействия пептидов стандартизированного гидролизата плаценты на функционирование митохондрий. *Терапевтический архив.* 2023;95(12):1133–1140. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202494

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Практика «тканевой терапии», осуществляемая в течение многих лет научной школой В.П. Филатова, привела к формированию учения о «биогенных стимуляторах» – действующих начал тканевых экстрактов [1]. Несмотря на обширный клинический опыт тканевой терапии в России и за рубежом, химическая природа биогенных стимуляторов в составе гидролизатов плаценты человека (ГПЧ) и молекулярные механизмы их действия долгое время оставались недостаточно изученными. Современные подходы к исследованию тканевых экстрактов (прежде всего протеомные) позволяют детально внести искомую ясность в учение о биогенных стимуляторах, входящих в состав ГПЧ [2].

ГПЧ содержат мультитаргетные молекулы-модуляторы биологических процессов в организме человека – низкомолекулярные пептиды, микроэлементы, витамины, стероиды и др. Фундаментальные исследования пептидного,

микроэлементного, витаминного состава ГПЧ позволили охарактеризовать степень фармацевтической стандартизации ГПЧ и одновременно сформулировать механизмы фармакологического действия ГПЧ (гепатопротекторного, противовоспалительного, иммуномодулирующего, противовирусного и др.) на молекулярном уровне [2].

Одним из интересных эффектов ГПЧ является их воздействие на функции митохондрий – внутриклеточных органелл, осуществляющих выработку 90% молекул аденозинтрифосфата посредством цикла Кребса и окислительного фосфорилирования. Нарушение синтеза аденозинтрифосфата определяет развитие различных заболеваний. Чаще всего метаболизм митохондрий нарушается вследствие следующих факторов:

1) нутриентных дефицитов (витаминов В₁, В₂, РР, В₃, В₆, липоевой кислоты, кофермента Q₁₀, микроэлементов железа, магния, марганца, цинка и др.);

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ФИЦ ИУ РАН. E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X; Scopus ID: 7003589812

Торшин Иван Юрьевич – канд. физ.-мат. наук, канд. хим. наук, вед. науч. сотр. ФИЦ ИУ РАН. ORCID: 0000-0002-2659-7998

Тихонова Ольга Валентиновна – канд. биол. наук, рук. Центра коллективного пользования «Протеом человека» ФГБНУ «НИИБМХ им. В.Н. Ореховича». ORCID: 0000-0002-2810-566X

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та, председатель правления Российского респираторного общества. ORCID: 0000-0002-6808-5528

[✉]Olga A. Gromova. E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X

Ivan Yu. Torshin. ORCID: 0000-0002-2659-7998

Olga V. Tikhonova. ORCID: 0000-0002-2810-566X

Alexander G. Chuchalin. ORCID: 0000-0002-6808-5528

Molecular mechanisms of the effect of standardized placental hydrolysate peptides on mitochondria functioning

Ivan Yu. Torshin¹, Olga A. Gromova², Olga V. Tikhonova², Alexander G. Chuchalin³

¹Computer Science and Control, Moscow, Russia;

²Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Background. Human placenta hydrolysates (HPH), the study of which was initiated by the scientific school of Vladimir P. Filatov, are currently being investigated using modern proteomic technologies. HPH is a promising tool for maintaining the function of mitochondria and regenerating tissues and organs with a high content of mitochondria (liver, heart muscle, skeletal muscles, etc.). The molecular mechanisms of action of HPH are practically not studied.

Aim. Identification of mitochondrial support mitochondrial function-supporting peptides in HPH (Laennec, produced by Japan Bioproducts).

Materials and methods. Data on the chemical structure of the peptides were collected through a mass spectrometric experiment. Then, to establish the amino acid sequences of the peptides, *de novo* peptide sequencing algorithms based on the mathematical theory of topological and metric analysis of chemographs were applied. Bioinformatic analysis of the peptide composition of HPH was carried out using the integral protein annotation method.

Results. The biological functions of 41 peptides in the composition of HPH have been identified and described. Among the target proteins, the activity of which is regulated by the identified peptides and significantly affects the function of mitochondria, are caspases (CASP1, CASP3, CASP4) and other proteins regulating apoptosis (BCL2, CANPL1, PPARA), MAP kinases (MAPK1, MAPK3, MAPK4, MAPK8, MAPK9, MAPK10, MAPK14), AKT1/GSK3B/MTOR cascade kinases, and a number of other target proteins (ADGRG6 receptor, inhibitor of NF- κ B kinase IKKE, pyruvate dehydrogenase 2/3/4, SIRT1 sirtuin deacetylase, ULK1 kinase).

Conclusion. HPH peptides have been identified that promote inhibition of mitochondrial pore formation, apoptosis, and excessive mitochondrial autophagy under conditions of oxidative/toxic stress, chronic inflammation, and/or hyperinsulinemia.

Keywords: mitochondrial deficiency, human placenta hydrolysate, Laennec, comorbid conditions, bioinformatics, topological data analysis

For citation: Torshin IYu, Gromova OA, Tikhonova OV, Chuchalin AG. Molecular mechanisms of the effect of standardized placental hydrolysate peptides on mitochondria functioning. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1133–1140. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202494

- 2) окислительного повреждения активными формами кислорода (супероксидом, перекисью водорода и др.) при недостаточной активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутаз Mn, Cu/Zn, глутатионпероксидазы, пероксиредоксина III [3];
- 3) повышенных уровней медиаторов воспаления (фактора некроза опухоли α – ФНО- α и др.);
- 4) гипергликемии. В результате формируется весьма широкий круг патологий (табл. 1).

Дифференциальная диагностика наличия митохондриального компонента в патофизиологии заболеваний (см. табл. 1) осуществляется посредством анализа содержания органических кислот в моче и по оценке антиоксидантного статуса крови. Крупномасштабные клинические исследования и метаанализы подтвердили, что митохондриальная дисфункция (МД) ассоциирована не только с мышечной астенией, но и со смертностью от острого респираторного дистресс-синдрома [4], патофизиологией нейрорпсихических и когнитивных нарушений центральной нервной системы [5], в том числе расстройств аутистического спектра [6], биполярного расстройства [7], болезни Альцгеймера [8] и др. Вследствие антиоксидантного, противовоспалительного, антиастенического и регенераторного действий перспективно исследовать свойства ГПЧ в терапии МД.

Целью настоящего исследования являлось нахождение в составе ГПЧ пептидов, поддерживающих функционирование митохондрий.

Материалы и методы

Методы протеомного анализа пептидных препаратов описаны в работах [9–11]. Вкратце анализ пептидного состава ГПЧ Лаеннек включил 4 этапа:

- 1) очистка препарата;
- 2) хроматографическое разделение пептидов;

- 3) определение многомерного масс-спектра пептидной фракции;
- 4) секвенирование *de novo* выделенных пептидов.

Очистка препарата состояла в отделении липидной фракции и обессоливании. Пептиды в составе выделенной пептидной фракции разделялись с использованием параллельной системы хроматографического разделения пептидов UltiMate™ 3000 RSLCnano-system (Thermo Fisher Scientific Dionex) и хроматографической колонки-ловушки Acclaim™ PepMap™ (Thermo Scientific, Германия). Масс-спектрометрический анализ осуществляли с использованием масс-спектрометра Q-Exactive (Thermo Fisher Scientific).

Для получения более подробной информации об аминокислотных последовательностях пептидов нами разработан комплекс программ DNVSEQP для проведения секвенирования *de novo* пептидов аминокислотных последовательностей на основании масс-спектрометрических данных. Данные программы основаны на применении математических теорий метрического анализа [12], топологического [13], комбинаторного [14] анализа данных, классификации значений признаков [15], теории анализа хемографов [16] к задачам идентификации аминокислотных последовательностей и химических молекул. Биоинформационный анализ пептидного состава ГПЧ (включая информацию о сайтах фосфорилирования, протеолиза и др.) осуществлялся посредством ранее описанного и многократно апробированного метода интегральной аннотации белков [17].

Результаты

Для 12 образцов ГПЧ Лаеннек проведено 20 протеомных экспериментов, в результате которых найдено 95 290 откликов в координатах «молекулярная масса – хроматографическое время удержания». При проведении *de novo* секвенирования идентифицированы последовательности 293 452 возможных пептидов, а 55 434 из 293 452 последова-

Таблица 1. Признаки, симптомы и болезни, ассоциированные с МД**Table 1. Signs, symptoms and diseases associated with mitochondrial dysfunction**

Система органов	Симптоматика/патология
Мышцы	Гипотония, астения, судороги, мышечная боль, птоз, офтальмоплегия
Сердце	Нарушения проводимости сердца, кардиомиопатия
Головной мозг	Задержка развития, умственная отсталость, аутизм, атипичный церебральный паралич, атипичские мигрени, инсульт
Периферическая нервная система	Нейропатия, астения, гастроинтестинальный рефлюкс, запор, псевдонепроходимость кишечника, нарушения терморегуляции, респираторные проблемы
Органы зрения	Оптическая нейропатия, пигментный ретинит
Органы слуха	Нейросенсорная потеря слуха
Почки	Дисфункция проксимальных почечных канальцев, потери белка, магния, фосфора, кальция и других электролитов
Печень	Гипогликемия, нарушение глюконеогенеза, неалкогольные повреждения печени
Поджелудочная железа	Экзокринная недостаточность поджелудочной железы, инсулино-резистентность

Таблица 2. Пептидные фрагменты, найденные в составе Лаеннека посредством секвенирования *de novo*, которые могут влиять на функционирование митохондрий в разных типах клеток***Table 2. Peptide fragments found in the Laennec formulation using *de novo* sequencing that may affect mitochondria functioning in various cell types***

Встречаемость, %**	Пептид Лаеннека	Фрагмент белка протеома	Ген	Белок протеома	Функция пептида
14	GVLMDL	GVLMDL	ADGRG6	Адгезионный G-белковый рецептор G6	ADGRG6
14	VGDELD	IGDELD	BAX	Регулятор апоптоза BAX	Bcl-2
14	RFLEQLG	RFLAQLG	BP1	Белок BP	Bcl-2
14	LAHFGEK	LAHLGEK	BCL2L13	Bcl-2-подобный белок 13	Bcl-2, CASP3
33	EVYG	EVYG	SPTAN1	Спектрин $\alpha 1$	CANPL1
39	FLTD	FLTD	GSDMD	Гасдермин-Д	CASP1/4
39	PPYA	PPYA	MARK2	Протеинкиназа MARK2	GSK3 β
100	RGLGPG	RGLGPG	SFPQ	Пролин-глутаминовый фактор сплайсинга	GSK3 β
44	YLDS	YLDS	CTNNB1	Катенин $\beta 1$	GSK3 β
39	ASANF	ASANF	CEACAM8	Молекула адгезии клеток-8	GSK3 β
22	LPSGLL	LPSGLL	CCNE1	G1/S-специфический циклин-E1	GSK3 β
22	PAGEPGL	PPGEPGL	BCAM	Молекула адгезии базальных клеток	GSK3 β
17	LNVLFG	LNVLFG	CEACAM8	Молекула адгезии клеток-8	GSK3 β
44	TGYV	TGYV	MAPK14	Митоген-активируемая протеинкиназа 14	MAP2K3, 2K4/2K6
39	FVTD	FVTD	NR2C1	Внутриядерный рецептор 2C1	MAPK1
39	TPLF	TPLF	RSPH3	Белок RSPH3	MAPK1

тельности пептидов идентифицированы для более чем одного образца ГПЧ. В результате биоинформационного анализа 55 434 пептидов выявлен 41 пептид протяженностью 4–8 аминокислот. Каждый из этих пептидов вносит определенный вклад в поддержку функции митохондрий (табл. 2).

Митохондриально-протекторные свойства большинства пептидных фрагментов изученного ГПЧ обусловлены торможением апоптоза – программируемой гибели клеток, которая обязательно включает в себя деструкцию митохондрий посредством «митохондриальных пор» (белковых комплексов мембраны митохондрий, нарушающих ее целостность). В состав митохондриальных пор входят белки TSPO (периферический бензодиазепиновый рецептор), циклофилин-D и др. [18, 19]. Ингибирование процессов, приводящих к формированию пор митохондрий, существенно снижает апоптоз [20]. В табл. 3 суммирована информация о 23 целевых белках, с которыми взаимодействуют пептидные фрагменты, перечисленные в табл. 2: каспазах, MAPK, киназах каскада AKT1/GSK3 β /MTOR и др.

Далее рассмотрена регуляция пептидами ГПЧ Лаеннек активности каспаз и других белков-эффекторов апоптоза, MAPK, AKT1-киназы и связанных с ней киназ mTOR и GSK3 β , а также других целевых белков, активность которых влияет на функционирование митохондрий.

Ингибирование пептидами Лаеннека каспаз и других белков-эффекторов апоптоза

Цистеиновые протеазы с общим названием «каспазы» составляют центральный механизм реализации апоптоза. Активация каспазы-1 стимулирует развитие МД [21], а каспаза-4 активирует пироптоз (программируемая некротическая гибель клеток) и формирование митохондриальной поры [22]. Каспаза-8 расщепляет и активирует каспазы 3/4/6/7/9/10 [23], индуцируя митохондриальный апоптоз

Таблица 2. Пептидные фрагменты, найденные в составе Лаеннека посредством секвенирования *de novo*, которые могут влиять на функционирование митохондрий в разных типах клеток* (Окончание)**Table 2. Peptide fragments found in the Laennek formulation using *de novo* sequencing that may affect mitochondria functioning in various cell types* (End)**

33	VDGLGT	VDGLST	<i>ELK1</i>	Белок, содержащий домен ETS	MAPK1
28	LCQF	LCQF	<i>DUSP16</i>	Протеинфосфатаза-16 двойной специфичности	MAPK1
11	TEYV	TEYV	<i>MAPK1</i>	Митоген-активируемая протеинкиназа 1	MAPK1, MAP2K2
43	LLGPFS	LLSPFS	<i>GRB10</i>	Белок-10 рецептора фактора роста	MAPK1/3
14	LPGPLNP	LPGPLSP	<i>MYOCD</i>	Миокардин	MAPK1/3
78	GPLYPT	GPFYPT	<i>MCTS1</i>	Белок MCTS1	MAPK1/3
56	PGPLNP	PGPLSP	<i>MYOCD</i>	Миокардин	MAPK1/3
14	PAGLPQ	PAALPQ	<i>RPS6KA5</i>	Киназа α -5 рибосомального белка S6	MAPK1/3/14
61	PAPALPQ	PA-ALPQ	<i>RPS6KA5</i>	Рибосомная протеинкиназа S6 α -5	MAPK1/3/14
39	NPLM	NPLM	<i>RPS6KA5</i>	Рибосомная протеинкиназа S6 α -5	MAPK1/3/14
11	DAGVTP	DAAVTP	<i>APP</i>	Белок β -амилоида A4	MAPK10
33	FVPPVV	FTPPVV	<i>SMAD2</i>	Сигнальный белок SMAD2	MAPK3
57	AASGPAG	AASSPAG	<i>SIRT1</i>	НАД-зависимая деацетилаза сиртуин-1	MAPK8
44	FGLGAP	FGLGSP	<i>NFATC4</i>	Ядерный фактор-4 активированных Т-клеток	MAPK8/9
22	PGGALF	PGGTLF	<i>EIF4EBP1</i>	Фактор инициации трансляции EIF4EBP1	MTOR
33	FPQF	FPQF	<i>AKT1</i>	RAC α протеинкиназа	MTOR, IKKE
14	PGVSCR	PGVSYR	<i>PDHA1</i>	Субъединица E1 α пируватдегидрогеназы	PKB/AKT1
43	SENALVA	SENSLVA	<i>GRB10</i>	Белок-10 рецептора фактора роста	PKB/AKT1
71	FAQPGL	FSQPGL	<i>TBC1D1</i>	Белок TBC1D1	PKB/AKT1
43	SFPQPG	SFSQPG	<i>TBC1D1</i>	Белок TBC1D1	PKB/AKT1
33	GAGGFG	GTGGFG	<i>CHUK</i>	Ингибитор α -киназы NF- κ B	PKB/AKT1
29	GLPTLL	GLPNLL	<i>CHD9</i>	ДНК-геликаза-связывающий белок 9	PPARA
57	EDLGPLL	ESLGPLL	<i>NCOA1</i>	Коактиватор ядерных рецепторов 1	PPARA
14	PTTEAQG	PTQEAQG	<i>CCAR2</i>	Белок-регулятор-2 клеточного цикла и апоптоза	SIRT1
14	LLVPGDF	LLVPSDF	<i>CCAR2</i>	Белок-регулятор-2 клеточного цикла и апоптоза	SIRT1
100	LLKDLL	LLKELL	<i>FOXO1</i>	Транскрипционный регулятор FOXO1	SIRT1
39	PGLLDEL	PGLLKEL	<i>FOXO1</i>	Транскрипционный регулятор FOXO1	SIRT1
22	HHLTRP	HHLTRP	<i>PRKAA1</i>	5'-AMP-активируемая протеинкиназа α -1	ULK1

*Приведены аминокислотные последовательности пептидов, закодированные в стандартном 20-буквенном формате.

**Встречаемость пептида в исследованных образцах Лаеннека (процент протеомных экспериментов, в которых был найден соответствующий пептид). Пептиды упорядочены в соответствии с аббревиатурами генов таргетных белков (расшифровка этих аббревиатур – в табл. 3).

при посредстве MAPK 8/9/10 [24]. Каспаза-3 активируется каспазами 8/9/10, после чего расщепляет и активирует другие каспазы. Каспаза-9 играет существенную роль в деполаризации митохондриальной мембраны [25] и вызывает разрушение митохондрий посредством расщепления антиапоптотических белков Bcl-2 [26].

В составе ГПЧ Лаеннек найдены 2 пептида, которые могут ингибировать каспазы 1, 3, 4 – гептапептид LANHFGЕК и тетрапептид ГПЧ FLTD (рис. 1, а). Пептид ГПЧ FLTD соответствует пептиду FLTD 272–275 белка гасдермина-Д, который находится на левой границе сайта 275–276, расщепляемого провоспалительными каспазами CASP1 и CASP4, и может ингибировать пироптоз, индуцированный бактериальными липополисахаридами. В ГПЧ найдены 3 пептида

VGDELD, LANHFGЕК, RFLEQLG, являющихся фрагментами мотива «ВНЗ», который может подавлять каспазы через взаимодействия с белком-регулятором апоптоза Bcl-2 [27].

В составе ГПЧ найден пептид, ингибирующий кальпаин-1 (μ -кальпаин, ген *CANPL1*, см. рис. 1, б) – тиолпротеазу, что катализирует протеолиз субстратов передачи апоптотических сигналов, который открывает митохондриальные поры при ишемии-реперфузии [28, 29]. Пептид EVYG, соответствующий пептиду EVYG 1174–1177 белка SPTAN1, содержит сайт 1176–1177, специфически расщепляемый μ -кальпаином, так что данный пептид – ингибитор μ -кальпаина.

Пептиды Лаеннека GLPTLL и EDLGPLL могут усиливать антиапоптотические эффекты пептидов-ингибиторов

Таблица 3. Таргетные белки, которые могут регулироваться пептидными фрагментами в составе Лаеннека и влиять на функцию митохондрий***Table 3. Target proteins that can be regulated by peptide fragments in Laennec and affect mitochondrial function***

Ген	Таргетный белок	Функция белка
<i>ADGRG6</i>	Адгезионный G-белковый рецептор G6	Активация митохондрий
<i>AKT1</i>	Протеинкиназа B (PKB, Akt, RAC-PKα)	Регулирует метаболизм, деление и выживание клеток
<i>BCL2</i>	Белок Bcl-2	Антиапоптотический белок
<i>CANPL1</i>	Кальпаин-1 (μ-кальпаин)	Протеолиз субстратов, передающих сигналы апоптоза
<i>CASP1</i>	Каспаза-1 (β-конвертаза интерлейкина-1 – ИЛ-1)	Расщепляет ИЛ-1β, способствует апоптозу
<i>CASP3</i>	Каспаза-3	Инициация апоптоза
<i>CASP4</i>	Каспаза-4	Активация CASP1, пироптоз, апоптоз, вызванный стрессом
<i>GSK3B</i>	Киназа гликогенсинтазы-3β (GSK-3β)	Гомеостаз глюкозы, передача сигналов Wnt, ответ на ФНО-α
<i>IKKE</i>	Ингибитор NF-κB киназы эпсилон	Передача сигналов от ФНО-α, ИЛ-1β и других провоспалительных цитокинов
<i>MAPK1/3</i>	Митоген-активируемая протеинкиназа 1 ERK-1/2	Регулируют транскрипцию, трансляцию и перестройку цитоскелета
<i>MAPK4</i>	Митоген-активируемая киназа-4	Компонент сигнального пути SAP/JNK, активируемого стрессом
<i>MAPK 8/9/10</i>	Митоген-активируемая протеинкиназа SAPK JNK1/2/3	Фосфорилируют факторы транскрипции типа «AP-1» (JUN, JDP2, ATF2), способствуют апоптозу, сигнальный путь от провоспалительных рецепторов
<i>MAPK14</i>	Митоген-активируемая протеинкиназа 14 (CSBP, SAPK2a, p38-MAPK)	Проапоптотический и провоспалительный белок, активируется в ответ на клеточный стресс
<i>MTOR</i>	Протеинкиназа mTOR (белок-1 рапамицина)	Фосфорилирует не менее 800 белков, регулирует аутофагию
<i>PDK2/3/4</i>	Киназа-2/3/4 пируватдегидрогеназы, митохондриальная	Регуляция метаболизма глюкозы и жирных кислот посредством ингибирования пируватдегидрогеназы
<i>PPARA</i>	Рецептор молекул-пролифераторов пероксисом	Увеличение числа пероксисом и активности митохондрий
<i>SIRT1</i>	НАД-зависимая деацетилаза сиртуин-1	Ацетилирование белков, координация деления и метаболизма клетки, ответа на повреждение ДНК
<i>ULK1</i>	Протеинкиназа ULK1 (ATG1)	Аутофагическая деградация митохондрий

*Строки таблицы упорядочены в соответствии с аббревиатурами генов.

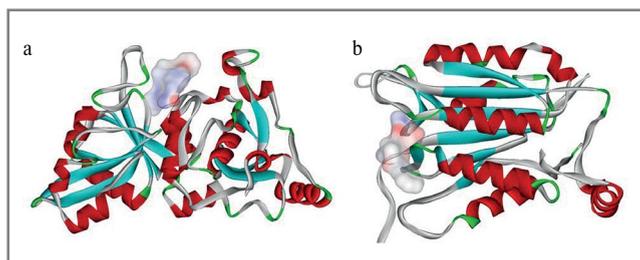


Рис. 1. Структуры каспаз и кальпаина. Показаны поверхности связывания в активном сайте киназ, с которыми взаимодействуют пептиды Лаеннека: *a* – пространственная структура каспаз (на примере CASP1, PDB файл 1bmq); *b* – пространственная структура μ-кальпаина, PDB файл 4ZCM.

Fig. 1. Structures of caspases and calpain. The binding surfaces in the active site of kinases with which Laennec peptides interact are shown: *a* – spatial structure of caspases (e.g., CASP1, PDB file 1bmq); *b* – spatial structure of μ-calpain, PDB file 4ZCM.

каспаз через активацию PPAR-белков, стимулирующих рост внутриклеточной популяции пероксисом – органелл, концентрирующих окислительно-восстановительные ферменты (уратоксидазы, каталазы, ферментов расщепления жирных кислот) и необходимых для метаболизма жиров, углеводов, желчных кислот, миелинизации нервов [30, 31]. Усиление активности PPAR-белков соответствует поддержке функции митохондрий: активация PPARα улучшает активность «дыхательного комплекса I» митохондрий [32], повышение уровней PPARγ, защищает потенциал митохондриальной мембраны [33].

Ингибирование MAPK пептидами Лаеннека

Сигнальные пути MAPK контролируют транскрипцию генов, метаболизм, деление, подвижность, апоптоз/выживание клеток. Избыточная активация сигнальных путей MAPK инициирует воспаление [34] и стимулирует гибель митохондрий [35]. Именно поэтому ингибирование пептидами Лаеннека ряда киназ MAPK 1/3/8/9/10/14, 2K 2/3/4/6 будет способствовать поддержке выживания и митохондрий, и клеток. В составе ППЧ установлено наличие 17 пептидов-ингибиторов MAPK (рис. 2, а).

Передача сигналов по каскаду ERK1/2, включающего киназы MAPK1/3, приводит к МД, а ингибиторы MAPK1/3 оказывают защитное действие на митохондрии [36, 37]. В составе ГПЧ найдено 9 пептидов-ингибиторов MAPK1/3 (см. табл. 2). Например, пептид LLGPFS, найденный в ГПЧ, соответствует пептидному фрагменту 416-421 LLSDFS белка GRB10. Данный пептид интересен тем, что он включает серин-418 (LLSDFS), специфически фосфорилируемый киназами MAPK1/3. Однако пептид Лаеннека LLGPFS не содержит серина в данной позиции и поэтому будет являться ингибитором киназ MAPK1/3.

Протеинкиназы MAPK8/9 индуцируют инфламмасому NLRP3 и апоптоз, а их ингибирование MAPK8 усиливает митохондриальную функцию и способствует лечению стеатогепатоза, в том числе при хроническом воспалении и окислительном стрессе [38]. В составе ГПЧ найдено 5 пептидов, которые являются потенциальными ингибиторами киназ MAPK8/9 (табл. 2), в том числе пептид AASGPAG, соответствующий фрагменту 24-30 AASSPAG белка SIRT1, в котором остаток серин-27 (AASSPAG) фосфорилируется посредством MAPK8. В пептиде AASGPAG в соответствующей серин-27 позиции представлен остаток глицина (AASGPAG), что делает данный пептид потенциальным ингибитором киназы MAPK8. Аналогичным образом пептид DAGVTP ингибирует MAPK10, а пептиды PAPALPQ и NPLM – MAPK14, что защищает митохондрии от апоптоза [39].

Ингибирование киназ каскада AKT1/GSK3/ mTOR пептидами Лаеннека

Фосфорилируя проапоптотические белки BAD и Вах, Akt1-киназа (протеинкиназа В, PKB) стимулирует их активность [40]. Пептиды SENALVA, FAQPGL, SFPQPG и др. могут ингибировать протеинкиназу В (рис. 3, а). Например, пептид FAQPGL соответствует фрагменту 236-241 FSQPGL белка TBC1D1 (см. табл. 2). Из биохимических исследований известно, что остаток серин-235 (FSQPGL) этого белка фосфорилируется киназой PKB/AKT1. В то же время в FAQPGL остатки серина отсутствуют, поэтому пептид FAQPGL является ингибитором PKB (рис. 3, б).

PKB фосфорилирует GSK3 β (киназу гликогенсинтазы-3 β) – регулятор гликогеногенеза, апоптоза, каскада Wnt, NF- κ B-зависимого ответа на ФНО- α и митохондриального биогенеза [41]. В составе ГПЧ найдено 7 пептидов-ингибиторов киназы GSK3 β . В частности, пептид PPYA соответствует пептиду PPYA 213-216 белка MARK2, расположенного справа от серина-212, фосфорилируемого GSK3 β . В пептиде PPYA серин отсутствует, так что этот пептид будет ингибировать киназу GSK3 β . Аналогично действуют и пептиды YLDS, ASANF, LPSGLL, PAGEPGL, LNVLFQ (см. табл. 2).

Ингибирование протеинкиназы mTOR, связанной с PKB и GSK3 β , улучшает функцию/биогенез митохондрий, способствуя устранению МД [42]. Пептид Лаеннека PGGALF – специфический ингибитор mTOR, так как вместо остатка серина/треонина содержит аланин в соответствующей позиции (PGGALF).

Пептиды Лаеннека, ингибирующие другие таргетные белки, влияющие на функции митохондрий

НАД-зависимая деацетилаза белков сиртуин-1 участвует в координации энергетического метаболизма клетки с процессами деления клетки, в формировании ответа клетки на повреждение ДНК, улучшает активность «дыхательного комплекса I» митохондрий [43] (рис. 4, а). Пептиды Лаеннека РТТЕАQG (соответствует фрагменту 453-459

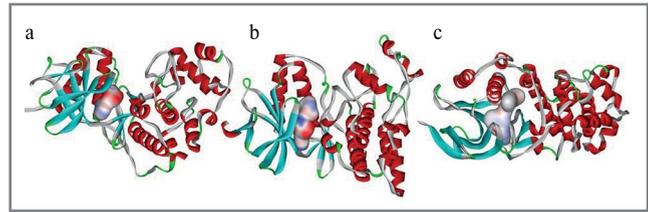


Рис. 2. Пространственная структура MAPK. Показана поверхность связывания лигандов в активном сайте киназы, с которым могут взаимодействовать пептиды Лаеннека: а – на примере MAPK3 (ERK1) и MAPK1 (ERK2), PDB файл 2ZOQ; б – MAPK8 (JNK1, PDB файл 2XS0); с – MAPK9 (JNK2, PDB файл 3NPC).

Fig. 2. MAPK spatial structure. The ligand binding surface in the active kinase site with which Laenec peptides can interact is shown: а – by the example of MAPK3 (ERK1) and MAPK1 (ERK2), PDB file 2ZOQ; б – MAPK8 (JNK1, PDB file 2XS0); с – MAPK9 (JNK2, PDB file 3NPC).

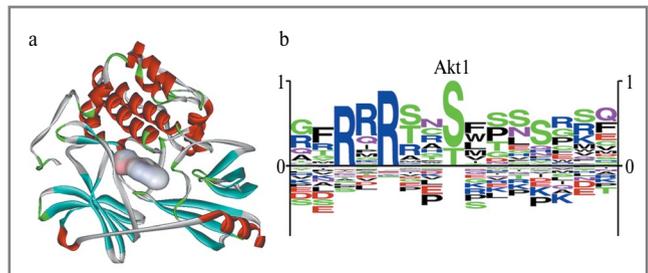


Рис. 3. PKB и ее субстраты: а – пространственная структура PKB (PDB файл 5KCV); б – паттерны субстратов аминокислотной последовательности, фосфорилируемые PKB.

Fig. 3. Protein kinase B (PKB) and its substrates: а – spatial structure of PKB (PDB file 5KCV); б – substrate patterns of the amino acid sequence phosphorylated by PKB.

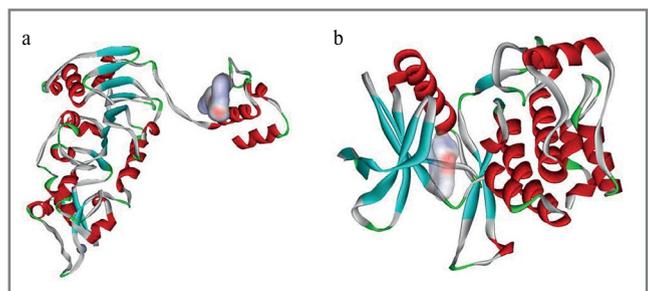


Рис. 4. SIRT1 и киназа ULK1: а – пространственная структура SIRT1 (PDB файл 4ZZH); б – пространственная структура киназы ULK1 (PDB файл 4WNO).

Fig. 4. SIRT1 and ULK1 kinase: а – spatial structure of SIRT1 (PDB file 4ZZH); б – spatial structure of ULK1 kinases (PDB file 4WNO).

РТQEАQG белка ССAR2) и LLVPGDF (соответствует 250-256 LLVPSDF белка ССAR2) будут предотвращать взаимодействие сиртуина-1 с белком ССAR2, что соответствует поддержанию антиапоптотической активности и сохранению активности дыхательного комплекса митохондрий.

Белок IKKE (ингибитор NF- κ B киназы ϵ) активизирует передачу сигналов от ФНО- α , ИЛ-1 β и других провоспалительных цитокинов через каскад NF- κ B и аутофагию митохондрий [44]. Пептид Лаеннека FPQF, ингиби-

руя ИККЕ, способствует снижению воспаления и поддержке выживания митохондрий. Протеинкиназа ULK1 вызывает окислительную митофагию (аутофагическую деградацию митохондрий) [45]. Пептид Лаеннека NHLLRP соответствует пептиду NHLTRP 365–370 белка PRKAA1, который содержит треонин-368, фосфорилируемый киназой ULK1. В пептиде Лаеннека треонин замещен на лейцин, поэтому этот пептид будет ингибировать ULK1 (см. рис. 4, b).

Заключение

В то время как наследственные болезни митохондрий (согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра) встречаются весьма редко, МД широко распространена. МД сопровождается не только астенические состояния, саркопении и миопатии, но и сердечно-сосудистые патологии (ишемическую болезнь сердца), ишемические и нейродегенеративные заболевания головного мозга, расстройства аутистического спектра, биполярное расстройство, острый респираторный дистресс-синдром, стеатогепатоз, метаболический синдром, сахарный диабет и др. Соответствующие патофизиологические процессы в митохондриях всех типов клеток связаны с ускоренным старением организма. Результаты анализа пептидного состава ГПЧ указали на более чем 40 пептидов ГПЧ, способствующих торможению митофагии и апоптоза клеток (особенно в условиях оксидативного и/или токсического

стресса, хронического воспаления и гиперинсулинемии). Описаны таргетные белки, активность которых существенно влияет на функцию митохондрий и которые могут регулироваться пептидами Лаеннека.

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

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

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

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

Источник финансирования. Работа выполнена по гранту Российского научного фонда (проект №23-21-00154).

Funding source. This work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 23-21-00154).

Список сокращений

ГПЧ – гидролизаты плаценты человека
ИЛ – интерлейкин
МД – митохондриальная дисфункция
ФНО-α – фактор некроза опухоли α
ADGRG6 – адгезионный G-белковый рецептор G6
AKT1 – протеинкиназа В (PKB, Akt, RAC-РКа)
BCL2 – белок Bcl-2
CANPL1 – кальпаин-1 (μ-кальпаин)
CASP1 – каспаза-1 (β-конвертаза ИЛ-1)
CASP3 – каспаза-3
CASP4 – каспаза-4
GSK3β – киназа гликогенсинтазы-3β (GSK-3β)
ИККЕ – ингибитор NF-κB киназы εpsilon

МАРК – митоген-активируемые протеинкиназы
МАРК8/9/10 – митоген-активируемая протеинкиназа SAPK JNK1/2/3
МАРК1/3 – митоген-активируемая протеинкиназа 1 ERK-1/2
МАРК14 – митоген-активируемая протеинкиназа 14 (CSBP, SAPK2a, p38-МАРК)
МАРК4 – митоген-активируемая киназа-4
mTOR – протеинкиназа mTOR (белок-1 рапамицина)
NF-κB – нуклеарный фактор каппа-би
PDK2/3/4 – киназа-2/3/4 пируватдегидрогеназы, митохондриальная
PPARA – рецептор молекул-пролифераторов пероксисом
SIRT1 – НАД-зависимая деацетилаза сиртуин-1
ULK1 – протеинкиназа ULK1 (ATG1)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Максимов В.А., Громова О.А., Диброва Е.А. Сборник авторефератов докторских и кандидатских диссертаций по проблеме тканевой терапии плаценты. М.: Модуль, 2022 [Maksimov VA, Gromova OA, Dibrova EA. Sbornik avtoreferatov doktorskikh i kandidatskikh dissertatsii po probleme tkanevoi terapii platsenty. Moscow: Modul', 2022 (in Russian)].
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г., Максимов В.А. Гидролизаты плаценты человека: от В.П. Филатова до наших дней. *Терапевтический архив*. 2022;94(3):434–41 Gromova OA, Torshin IYu, Chuchalin AG, Maximov VA. Human placenta hydrolysates: from V.P. Filatov to the present day: Review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(3):434–441 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.03.201408
- Северин Е.С., Алеиникова Т.Л., Осипов Е.В., Силаева С.А. Биологическая химия. М.: Медицинское информационное агентство, 2008 [Severin ES, Aleinikova TL, Osipov EV, Silaeva SA. Biologicheskaiia khimiia. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2008 (in Russian)].
- McClintock CR, Mulholland N, Krasnodembskaya AD. Biomarkers of mitochondrial dysfunction in acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1011819. DOI:10.3389/fmed.2022.1011819
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Назаренко А.Г. Хондропротекторы как модуляторы нейровоспаления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):110–8 [Torshin IYu, Gromova OA, Nazarenko AG. Chondroprotectors as modulators of neuroinflammation. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):110–8 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2023-1-110-118
- Rossignol DA, Frye RE. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2012;17(3):290–314. DOI:10.1038/mp.2010.136
- Liang L, Chen J, Xiao L, et al. Mitochondrial modulators in the treatment of bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):4. DOI:10.1038/s41398-021-01727-7
- Song T, Song X, Zhu C, et al. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation, and metabolic alterations in the progression of Alzheimer's disease: A meta-analysis of in vivo magnetic resonance spectroscopy studies. *Ageing Res Rev*. 2021;72:101503. DOI:10.1016/j.arr.2021.101503
- Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry. 7th ed. New York: W.H. Freeman, 2017.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Максимов В.А., и др. Пептиды в составе препарата Лаеннек, способствующие устранению гиперферритинемии и перегрузки железом. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):413–25 [Gromova OA, Torshin IYu, Maksimov VA, et al. Peptides contained in the composition of Laennec that contribute to the treatment of hyperferritinemia and iron overload disorders. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya = Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics*

- and *Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):413-25 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.070
11. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тихонова О.В., Згода В.Г. Гепатопротекторные пептиды препарата Лаеннек. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;203(7):21-30 [Torshin IYu, Gromova OA, Tikhonova OV, Zgoda VG. Hepatoprotective peptides of the drug Laennec. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(7):21-30 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-203-7-21-30
 12. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognit Image Anal*. 2017;27(2):184-99. DOI:10.1134/S1054661817020110
 13. Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: Fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognit Image Anal*. 2014;24:11-23. DOI:10.1134/S1054661814010209
 14. Torshin IYu, Rudakov KV. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognit Image Anal*. 2019;29(4):654-67. DOI:10.1134/S1054661819040175
 15. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: Factorization approach. *Pattern Recognit Image Anal*. 2017;27(1):16-28. DOI:10.1134/S1054661817010151
 16. Torshin IYu. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognit Image Anal*. 2013;23(2):319-27. DOI:10.1134/S1054661813020156
 17. Torshin IYu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. New York: Nova Biomedical Books, 2009.
 18. Mirica SN, Duicu OM, Trancota SL, et al. Magnesium orotate elicits acute cardioprotection at reperfusion in isolated and in vivo rat hearts. *Can J Physiol Pharmacol*. 2013;91(2):108-15. DOI:10.1139/cjpp-2012-0216
 19. Sileikyte J, Petronilli V, Zulian A, Ricchelli F. Regulation of the inner membrane mitochondrial permeability transition by the outer membrane translocator protein (peripheral benzodiazepine receptor). *J Biol Chem*. 2011;286(2):1046-53. DOI:10.1074/jbc.M110.172486
 20. Zhang Y, Dong Y, Xu Z, Xie Z. Propofol and magnesium attenuate isoflurane-induced caspase-3 activation via inhibiting mitochondrial permeability transition pore. *Med Gas Res*. 2012;2(1):20. DOI:10.1186/2045-9912-2-20
 21. Jorquera R, Tanguay RM. Cyclin B-dependent kinase and caspase-1 activation precedes mitochondrial dysfunction in fumarylacetoacetate-induced apoptosis. *FASEB J*. 1999;13(15):2284-98. DOI:10.1096/fasebj.13.15.2284
 22. Shao G, Wang L, Wang X, Fu C. Apaf-1/caspase-4 pyroptosome: A mediator of mitochondrial permeability transition-triggered pyroptosis. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):116. DOI:10.1038/s41392-021-00524-4
 23. Blasche S, Mörtl M, Steuber H, et al. The E. coli effector protein NleF is a caspase inhibitor. *PLoS One*. 2013;8(3):e58937. DOI:10.1371/journal.pone.0058937
 24. Wen S, Wang L, Zhang W, et al. Induction of mitochondrial apoptosis pathway mediated through caspase-8 and c-Jun N-terminal kinase by cadmium-activated Fas in rat cortical neurons. *Metallomics*. 2021;13(7):mfab042. DOI:10.1093/mtomcs/mfab042
 25. Samraj AK, Sohn D, Schulze-Osthoff K, Schmitz I. Loss of caspase-9 reveals its essential role for caspase-2 activation and mitochondrial membrane depolarization. *Mol Biol Cell*. 2007;18(1):84-93. DOI:10.1091/mbc.e06-04-0263
 26. Chen M, Guerrero AD, Huang L, et al. Caspase-9-induced mitochondrial disruption through cleavage of anti-apoptotic BCL-2 family members. *J Biol Chem*. 2007;282(46):33888-95. DOI:10.1074/jbc.M702969200
 27. Reed JC, Zha H, Aime-Sempe C, et al. Structure-function analysis of Bcl-2 family proteins. Regulators of programmed cell death. *Adv Exp Med Biol*. 1996;406:99-112. PMID:8910675
 28. Shintani-Ishida K, Yoshida K. Mitochondrial m-calpain opens the mitochondrial permeability transition pore in ischemia-reperfusion. *Int J Cardiol*. 2015;197:26-32. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.06.010
 29. Luo T, Yue R, Hu H, et al. PD150606 protects against ischemia/reperfusion injury by preventing μ -calpain-induced mitochondrial apoptosis. *Arch Biochem Biophys*. 2015;586:1-9. DOI:10.1016/j.abb.2015.06.005
 30. Plevin MJ, Mills MM, Ikura M. The LxxLL motif: A multifunctional binding sequence in transcriptional regulation. *Trends Biochem Sci*. 2005;30(2):66-9. DOI:10.1016/j.tibs.2004.12.001
 31. Gaikwad AB, Viswanad B, Ramarao P. PPAR gamma agonists partially restores hyperglycemia induced aggravation of vascular dysfunction to angiotensin II in thoracic aorta isolated from rats with insulin resistance. *Pharmacol Res*. 2007;55(5):400-7. DOI:10.1016/j.phrs.2007.01.015
 32. Cree MG, Newcomer BR, Herndon DN, Wolfe RR. PPAR-alpha agonism improves whole body and muscle mitochondrial fat oxidation, but does not alter intracellular fat concentrations in burn trauma children in a randomized controlled trial. *Nutr Metab (Lond)*. 2007;4:9. DOI:10.1186/1743-7075-4-9
 33. Wu JS, Lin TN, Wu KK. Rosiglitazone and PPAR-gamma overexpression protect mitochondrial membrane potential and prevent apoptosis by upregulating anti-apoptotic Bcl-2 family proteins. *J Cell Physiol*. 2009;220(1):58-71. DOI:10.1002/jcp.21730
 34. Yang SH, Sharrocks AD, Whitmarsh AJ. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation. *Gene*. 2013;513(1):1-13. DOI:10.1016/j.gene.2012.10.033
 35. Cook SJ, Stuart K, Gilley R, Sale MJ. Control of cell death and mitochondrial fission by ERK1/2 MAP kinase signalling. *FEBS J*. 2017;284(24):4177-95. DOI:10.1111/febs.14122
 36. Nowak G, Clifton GL, Godwin ML, Bakajsova D. Activation of ERK1/2 pathway mediates oxidant-induced decreases in mitochondrial function in renal cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;291(4):F840-55. DOI:10.1152/ajprenal.00219.2005
 37. Lu TH, Hsieh SY, Yen CC, et al. Involvement of oxidative stress-mediated ERK1/2 and p38 activation regulated mitochondria-dependent apoptotic signals in methylmercury-induced neuronal cell injury. *Toxicol Lett*. 2011;204(1):71-80. DOI:10.1016/j.toxlet.2011.04.013
 38. Liu XH, Pan LL, Gong QH, Zhu YZ. Antiapoptotic effect of novel compound from Herba leonuri - leonurine (SCM-198): A mechanism through inhibition of mitochondria dysfunction in H9c2 cells. *Curr Pharm Biotechnol*. 2010;11(8):895-905. DOI:10.2174/138920110793262015
 39. Palka G, Geraci L, Calabrese G, et al. A new case of chronic myelogenous leukemia with 14q+ marker and review of the literature. *Ann Genet*. 1988;31(3):190-2. PMID:3066283
 40. Yang JY, Yeh HY, Lin K, Wang PH. Insulin stimulates Akt translocation to mitochondria: implications on dysregulation of mitochondrial oxidative phosphorylation in diabetic myocardium. *J Mol Cell Cardiol*. 2009;46(6):919-26. DOI:10.1016/j.yjmcc.2009.02.015
 41. Kandezi N, Mohammadi M, Ghaffari M, et al. Novel insight to neuroprotective potential of curcumin: A mechanistic review of possible involvement of mitochondrial biogenesis and PI3/Akt/GSK3 or PI3/Akt/CREB/BDNF signaling pathways. *Int J Mol Cell Med*. 2020;9(1):1-32. DOI:10.22088/IJMCM.BUMS.9.1.1
 42. Sage-Schwaede A, Engelstad K, Salazar R, et al. Exploring mTOR inhibition as treatment for mitochondrial disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(9):1877-81. DOI:10.1002/acn3.50846
 43. McCormack S, Polyak E, Ostrovsky J, Dingley SD. Pharmacologic targeting of sirutin and PPAR signaling improves longevity and mitochondrial physiology in respiratory chain complex I mutant *Caenorhabditis elegans*. *Mitochondrion*. 2015;22:45-59. DOI:10.1016/j.mito.2015.02.005
 44. Sato M, Sato K, Tomura K, et al. The autophagy receptor ALLO-1 and the IKKE-1 kinase control clearance of paternal mitochondria in *Caenorhabditis elegans*. *Nat Cell Biol*. 2018;20(1):81-91. DOI:10.1038/s41556-017-0008-9
 45. Mukhopadhyay S, Das DN, Panda PK, et al. Autophagy protein Ulk1 promotes mitochondrial apoptosis through reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med*. 2015;89:311-21. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2015.07.159

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.06.2023



OMNIDOCTOR.RU



Сравнение эффективности комбинации неденатурированного коллагена II типа, босвеллиевых кислот, метилсульфонилметана, витаминов С и D₃ и комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида в терапии первичного остеоартрита коленного сустава

В.И. Мазуров^{1,2}, И.Б. Беляева^{✉1}, Е.А. Трофимов¹, И.Э. Ицкович¹, А.Л. Бурулев¹

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

²СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность Артнео (АН) в сравнении с комбинацией глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата (ГХ) у больных остеоартритом (ОА) коленного сустава (КС).

Материалы и методы. В исследовании 70 пациентов с I–III стадиями первичного ОА КС рандомизированы на 2 группы. В 1-й ($n=35$) группе участники принимали АН по 1 капсуле в сутки, во 2-й ($n=35$) – ГХ по стандартной схеме. Через 7, 30, 90, 180 дней оценивали индекс Лекена (тяжесть ОА), боль при движении по Визуальной аналоговой шкале, индекс WOMAC, через 1, 3, 6 мес – качество жизни по физическому компоненту SF-36 и утреннюю скованность, через 6 мес проводили магнитно-резонансную томографию с T2-картированием, оценивали лабораторные показатели безопасности.

Результаты. На протяжении 6 мес в обеих группах наблюдали улучшение индекса WOMAC и уменьшение боли. Больше снижение утренней скованности отмечали в группе АН. Через 3 мес тяжесть ОА уменьшилась с умеренной до слабой в группе АН и оказалась значимо ниже по сравнению с группой ГХ, а качество жизни по SF-36 было выше в группе АН. Через 6 мес отмечены улучшения ультраструктуры хряща (время T2-релаксации) в обеих группах и более выраженное снижение площади синовита в группе АН (в 2,95 и 1,37 раза в группах АН и ГХ соответственно). Клинически значимых нежелательных реакций не отмечено ни в одной из групп.

Заключение. Применение АН у пациентов с первичным ОА КС I–III стадии не уступало по эффективности комбинации ГХ. Целесообразно проведение дальнейших исследований с большей статистической мощностью (размером выборки) и более длительным периодом наблюдения, в том числе в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: Артнео, неденатурированный коллаген II типа, экстракт *Boswellia serrata*, метилсульфонилметан, глюкозамин и хондроитин, остеоартрит, структурно-модифицирующее действие SYSADOAs, метаболический синдром, синовит

Для цитирования: Мазуров В.И., Беляева И.Б., Трофимов Е.А., Ицкович И.Э., Бурулев А.Л. Сравнение эффективности комбинации неденатурированного коллагена II типа, босвеллиевых кислот, метилсульфонилметана, витаминов С и D₃ и комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида в терапии первичного остеоартрита коленного сустава. Терапевтический архив. 2023;95(12):1141–1150. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202540

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Остеоартрит (ОА) – одна из лидирующих патологий опорно-двигательного аппарата [1], распространенность которой среди взрослого населения составляет около 13% [2, 3]. Согласно официальным данным, в России насчитывается

более 4 млн больных ОА, при этом истинное число может достигать 15 млн [4]. ОА характеризуется высокой коморбидностью [5, 6] и наиболее часто сочетается с артериальной гипертензией (АГ), атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, ожирением, сахарным диабетом (СД), заболеваниями

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Беляева Ирина Борисовна** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: belib@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7981-6349; SPIN-код: 3136-9062

Мазуров Вадим Иванович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., гл. науч. консультант, дир. Научно-исследовательского института ревматологии, зав. каф. терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», рук. Центра аутоиммунных заболеваний СПб ГБУЗ «КРБ №25». ORCID: 0000-0002-0797-2051; SPIN-код: 6823-5482; Scopus ID: 16936315400

Трофимов Евгений Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-3236-4485; SPIN-код: 4358-1663; Scopus ID: 57082588900

Ицкович Ирина Эммануиловна – д-р мед. наук, зав. каф. лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0001-8352-3955

Бурулев Артем Леонидович – канд. мед. наук, доц. каф. лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0009-0007-5401-5047

✉ **Irina B. Belyaeva.** E-mail: belib@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7981-6349

Vadim I. Mazurov. ORCID: 0000-0002-0797-2051

Evgeniy A. Trofimov. ORCID: 0000-0003-3236-4485

Irina E. Itskovich. ORCID: 0000-0001-8352-3955

Artem L. Burulev. ORCID: 0009-0007-5401-5047

Comparative efficacy of a combination of undenatured type II collagen, Boswellic acids, methylsulfonylmethane, vitamins C and D₃ and a combination of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride in the treatment of primary osteoarthritis of the knee joint

Vadim I. Mazurov^{1,2}, Irina B. Belyaeva¹, Evgeniy A. Trofimov¹, Irina E. Itskovich¹, Artem L. Burulev¹

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

²Clinical Rheumatology Hospital 25, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy of Arneo (AN) in comparison with a combination of glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate (GC) in patients with osteoarthritis (OA) of the knee joint (KJ).

Materials and methods. 70 patients with stages I–III of primary knee OA were randomized into 2 groups. Participants in the 1st ($n=35$) took AN 1 caps/day, in the 2nd ($n=35$) GC according to the standard regimen. After 7, 30, 90, 180 days, the Lequesne index (severity of OA), pain when moving according to VAS, WOMAC score were assessed, after 1, 3, 6 months – quality of life SF-36 and morning stiffness, after 6 months – MRI with T2 mapping, laboratory safety indicators.

Results. Over the course of 6 months of use, an improvement in the WOMAC index and a decrease in pain were observed without intergroup differences, and a greater decrease in stiffness in the AN group. After 3 months, the severity of OA decreased from moderate to mild in the AN group and was significantly lower compared to the GC group; quality of life (physical component of SF-36) was higher in the AN group. After 6 months, there was an improvement in cartilage ultrastructure (T2 relaxation time) in both groups and a more pronounced reduction of the synovitis area (MRI) in the AN group (2.95 and 1.37 times in the AN and GC group, respectively). There were no clinically significant adverse reactions observed in both groups.

Conclusion. The use of AN in patients with stage I–III primary knee OA was not inferior in efficacy to the combination of GC. Further studies with greater statistical power (sample size) and follow-up period are warranted including in real clinical practice.

Keywords: Arneo, undenatured type II collagen, Boswellia serrata extract, methylsulfonylmethane, glucosamine and chondroitin, osteoarthritis, structural-modifying effect of SYSADOAs, metabolic syndrome, synovitis

For citation: Mazurov VI, Belyaeva IB, Trofimov EA, Itskovich IE, Burulev AL. Comparative efficacy of a combination of undenatured type II collagen, Boswellic acids, methylsulfonylmethane, vitamins C and D₃ and a combination of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride in the treatment of primary osteoarthritis of the knee joint. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1141–1150. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202540

желудочно-кишечного тракта и хронической обструктивной болезнью легких [7]. Проблема курации коморбидного пациента с ОА до сих пор является сложной задачей и требует индивидуального подхода [8–10].

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикостероидов и трамадола ограничено при коморбидности. В клинических рекомендациях особое значение придается нефармакологическим методам и SYSADOAs (Symptomatic Slow-acting Drugs for Osteoarthritis) [8, 11–13]. Неденатурированный коллаген II типа (НК-II, или UC-II), полученный из хряща куриной грудины, является новым методом лечения, который реализуется через механизм оральной иммунной толерантности и может предотвратить воспаление и дегенерацию суставов [14]. В исследованиях, проведенных на животных и человеке, выявлен положительный эффект от использования НК-II, заключающийся в предотвращении повреждения хряща и остановке развития патологического процесса. В рамках сравнительных двойных слепых клинических исследований НК-II оказывал более выраженные эффекты по сравнению с препаратами SYSADOAs [15, 16].

В статье представлены результаты открытого проспективного рандомизированного исследования эффективности и безопасности фиксированной комбинации Артнео® (АН), которая содержит НК-II из хряща куриной грудины (UC-II 40 мг), босвеллиевые кислоты (32,5 мг), метилсульфонилметан (300 мг), витамины С (80 мг) и D₃ (10 мкг), в сравнении с комбинацией хондроитина сульфата (500 мг) и глюкозамина гидрохлорида – ГХ (500 мг) у больных ОА коленного сустава (КС) I–III стадии. Исследование получило одобрение этического комитета, зарегистрировано в реестре клинических исследований (NCT06032442, www.clinicaltrials.gov) и проведено на базе ООО «Медико-сани-

тарная часть №157» г. Санкт-Петербурга с марта 2022 по июль 2023 г.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность АН в сравнении с комбинацией ГХ в терапии больных ОА с поражением КС I–III стадии.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 70 пациентов обоего пола в возрасте 40–75 лет с первичным ОА КС I–III стадии согласно критериям Kellgren–Lawrence [7], умеренной болью по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при ходьбе (45–74 мм) и средней тяжестью гонартроза по индексу Лекена (5–7 баллов). В исследование не включали пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, фибромиалгией и иными синдромами хронической боли, подагрой (в анамнезе). Перед участием все больные подписали форму добровольного информированного согласия и отказались от приема анальгетиков и НПВП. Разрешалось применение по требованию препарата «спасения» – парацетамола (до 1,5 г/сут), однако при условии его отмены за 48 ч перед оценкой боли.

Участников распределили на группы с применением конвертов и метода блоковой рандомизации. Основная ($n=35$) группа получала АН по 1 капсуле 1 раз в день вечером. В группе сравнения ($n=35$) назначали ГХ (глюкозамина гидрохлорид 500 мг + хондроитина сульфат 500 мг) – Арттра® – в первые 3 нед по 1 таблетке 2 раза в сутки, в последующие 21 нед – по 1 таблетке 1 раз в сутки согласно инструкции. Длительность приема АН и ГХ составила 6 мес.

Исследование включало 9 визитов. На визите скрининга (день «-7») получали информированное согласие, отменяли анальгетики и НПВП (отмывочный период, дни «-7» – «0»). Исходные значения показателей эффективности оценивали

Таблица 1. Основные характеристики и коморбидные состояния исследуемой популяции**Table 1. Main characteristics and comorbid conditions of the study population**

Параметр	АН, n=35*	ГХ, n=35*	p-value**
Пол, абс. (%):			>0,9
женский	29 (83)	29 (83)	
мужской	6 (17)	6 (17)	
Возраст, лет	55±9	60±9	0,013
Вес, кг	76±14	77±14	0,8
Рост, м	1,66±0,10	1,68±0,08	0,3
ИМТ, кг/м ²	27,6±4,1	27,2±4,2	0,7
Рентгенологическая стадия ОА, абс. (%):			0,057
I	16 (46)	8 (23)	
II	18 (51)	22 (63)	
III	1 (3)	5 (14)	
Коморбидность, абс. (%):			
гипертоническая болезнь	17 (49)	20 (57)	0,6
избыточная масса тела	18 (51)	16 (46)	0,8
ожирение 1-й степени	9 (26)	9 (26)	>0,9
СД 2-го типа	4 (11)	3 (9)	>0,9
хронический гастрит	5 (14)	5 (14)	>0,9
ишемическая болезнь сердца	0	2 (6)	0,5

*Среднее ± стандартное отклонение, **критерий χ -квадрат, t-критерий Стьюдента.

на визите рандомизации (день 1), а их динамику наблюдали в последующие 7 (дни 7, 30, 60, 90, 120, 150 и 180).

Оценка эффективности. В дни 1, 7, 30, 90 и 180 оценивали индекс WOMAC, представленный 24 вопросами касательно ОА, сгруппированными в 3 подшкалы: боль WOMAC-A (до 20 баллов), скованность WOMAC-B (до 8 баллов), функциональность WOMAC-C (до 68 баллов) [17]. Суммарную оценку в 0–14 баллов интерпретировали как «отлично», 15–28 – «хорошо», 29–38 – «удовлетворительно», >38 – «неудовлетворительно». Тяжесть гонартроза оценивали по шкале Лекена. Максимальный суммарный индекс составил 24 балла, минимальное клинически значимое снижение >2,75 [18]. Тяжесть заболевания оценивали как слабую при значении индекса 1–4 балла, среднюю – при 5–7, выраженную – при 8–10, значительно выраженную – при 11–13, резко выраженную – от 13. Боль в целевом КС (боль в движении – при его старте и ходьбе по кабинету) оценивали по шкале ВАШ (0–100 мм) [19]. Для измерения истинной боли предполагался полный отказ от приема в любой дозе препарата «спасения» – парацетамола, а также от процедур, направленных на снижение боли в КС за 48 ч до измерения.

В дни 1, 7, 30, 90 и 180 измеряли окружность КС, спустя 1, 3 и 6 мес – продолжительность утренней скованности и качество жизни по опроснику SF-36 [19, 20], который включает 8 подшкал (36 вопросов), группируемых в виде физического и психологического компонентов здоровья.

Через 6 мес оценивали эффективность терапии с использованием интегральной шкалы оценки результатов лечения IMOS («полное выздоровление», «значительное улучшение», «незначительное, до умеренного, улучшение», «без изменений», «ухудшение») [21]. Проведенное лечение оценивали и пациенты («отлично», «хорошо», «удовлетворительно» или «неэффективно»).

Лучевые методы. В начале и по окончании 6 мес лечения проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) целевого КС (GE Signa Pioneer 3,0 тесла, импульсные последовательности: 3D Sag PD FS Cube, 3D Sag MERGE water excited, 3D Sag MENSA, 3D Sag T1 Cube, 3D Sag T2/PD FS Cube, Ax DWI FOCUS b 50-800, Sag T2 frFSE FS, T2 MAP AX.T2 MAP SAG). Измерение параметров производили на программном обеспечении GE HealthCare. Оценивали толщину синовиальной оболочки, отек костного мозга, размеры остеофитов. Площадь синовита измеряли на аксиальных изображениях в супрапателлярной сумке на уровне верхнего края надколенника. Время T2-релаксации определяли, выделяя в хряще 3 гистологических слоя, на каждый из которых устанавливали ROI диаметром 3 мм. Цветовое T2-картирование хряща проводили в аксиальной и сагиттальной плоскостях с использованием приложения ReadyView.

Методы статистической обработки. Данные представлены в виде средних значений со средноквадратичным отклонением ($M \pm SD$). Межгрупповые сравнения качественных признаков проводили с помощью критерия χ -квадрат. Гипотезу о нормальном распределении значений количественных признаков проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае нормальности распределения данные сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента. В случае шкальных признаков (WOMAC, индекс Лекена, боль по ВАШ, IMOS) и признаков с ненормальным распределением для определения достоверности межгрупповых различий использовали тест Манна–Уитни, а для оценки динамики показателей – критерий Уилкоксона. Различия величин оценивали как значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Группы были сопоставимы по полу, индексу массы тела (ИМТ), коморбидным состояниям и рентгенологической стадии ОА ($p > 0,05$). Средний возраст составил 55±9 и 60±9 лет в группах АН и ГХ соответственно. Преобладали лица женского пола в возрасте 55–60 лет с I–II стадиями ОА. Наиболее частыми коморбидными состояниями являлись гипертоническая болезнь, избыточная масса тела, ожирение 1-й степени, хронический гастрит, СД 2-го типа (табл. 1).

Заметная положительная динамика по индексу Лекена ($p < 0,05$ при сравнении с исходным уровнем) отмечалась к 30-му дню в группе АН, к 180-му – в группе ГХ (рис. 1). На 3-й месяц лечения тяжесть течения ОА в группе АН была значительно ниже, чем в группе ГХ ($p < 0,05$). Через 6 мес статистически значимое снижение индекса Лекена ($p < 0,05$) наблюдалось в обеих группах, а клинически значимое снижение (не менее 2,75 балла [18]) – в группе АН.

Показатели боли при ходьбе по ВАШ демонстрировали положительную динамику. Статистически ($p < 0,05$) и клинически (>1,37 см [19]) значимое снижение средних значений относительно исходных отмечено с 30-го дня в обеих группах (на 2,11 и 1,73 балла в группах АН и ГХ соответственно).

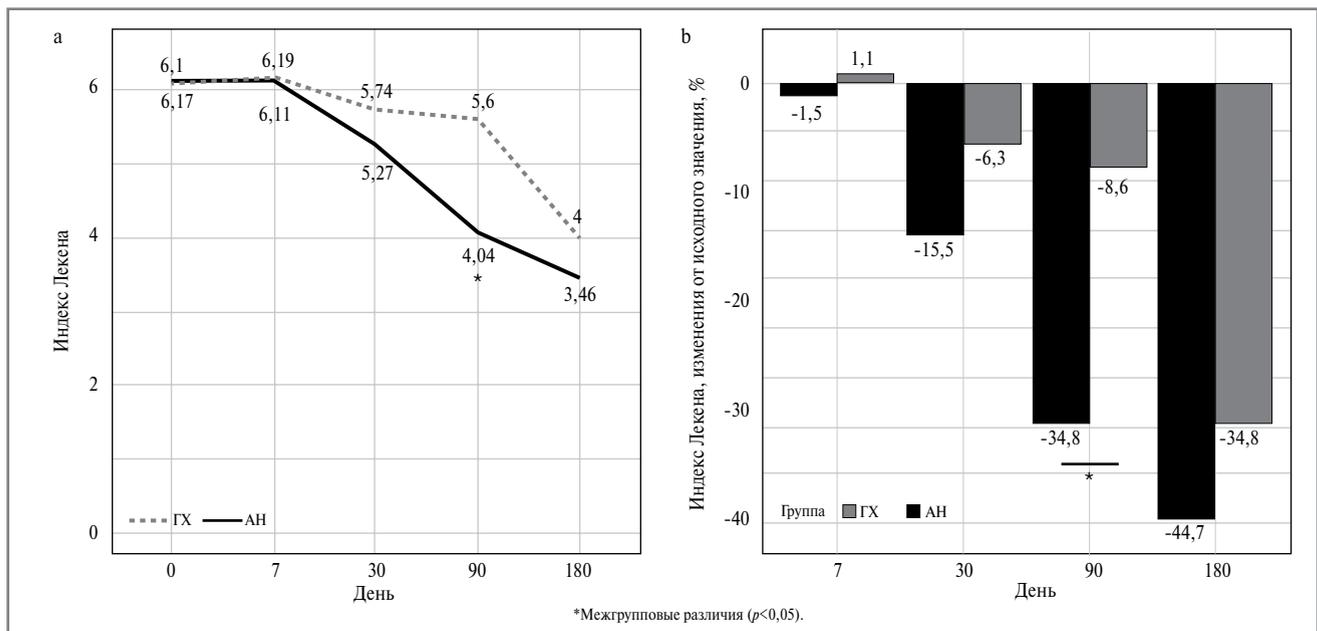


Рис. 1. Альгофункциональный индекс Лекена: **а** – абсолютные значения; **б** – изменения от исходного значения, %.

Fig. 1. Lequesne algofunctional index: **a** – absolute values; **b** – changes from the initial value, %.

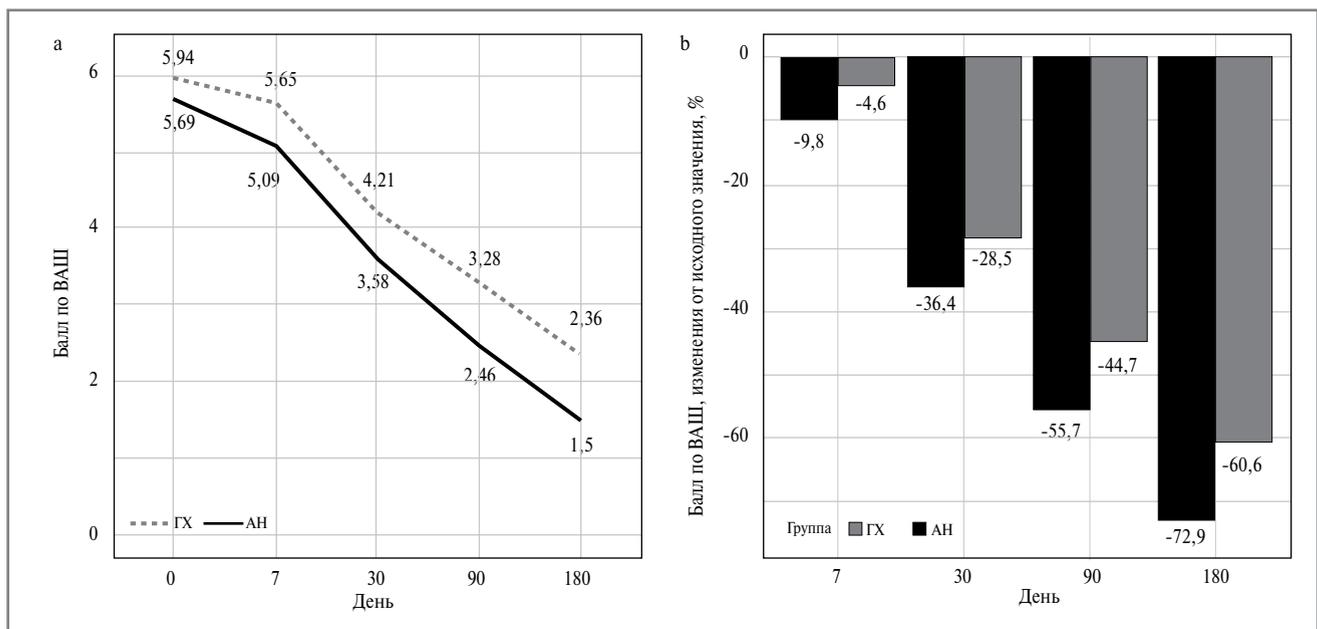


Рис. 2. ВАШ боли при ходьбе: **а** – абсолютные значения; **б** – изменения от исходного значения, %.

Fig. 2. VAS pain when walking: **a** – absolute values; **b** – changes from the initial value, %.

К моменту завершения наблюдения за пациентами отмечали значимое снижение боли в целевом КС (при движении) по ВАШ без достоверных различий по группам (рис. 2).

Значимое снижение индекса WOMAC ($p < 0,05$) определялось с 30-го дня в обеих группах, положительная динамика сохранялась в течение 6 мес без достоверных межгрупповых различий (рис. 3).

В каждой группе к моменту завершения наблюдения отмечена достоверная динамика снижения средних значений длины окружности целевого КС по отношению к исходным значениям ($p < 0,05$): с 406,97 см (95% доверительный интервал – ДИ 391,31–422,64) до 403,91 (95% ДИ 388,41–419,42) и с 415,17 (95% ДИ 401,01–429,33)

до 414,23 (95% ДИ 400,18–428,28) в группах АН и ГХ соответственно.

В группе АН наблюдалась более выраженная динамика снижения продолжительности утренней скованности по сравнению с группой ГХ через 1, 3 и 6 мес лечения ($p < 0,05$); **рис. 4.**

Качество жизни, определяемое по значениям физического компонента SF-36, оказалось достоверно ($p < 0,05$) выше в группе АН: с 37,83 (95% ДИ 35,34–40,33) до 46,03 (43,66–48,41) и с 36,33 (33,54–39,13) до 42,37 (39,94–44,81) в группах АН и ГХ соответственно ($p < 0,05$) с сохранением положительной динамики ($p < 0,05$) через 6 мес в обеих группах.

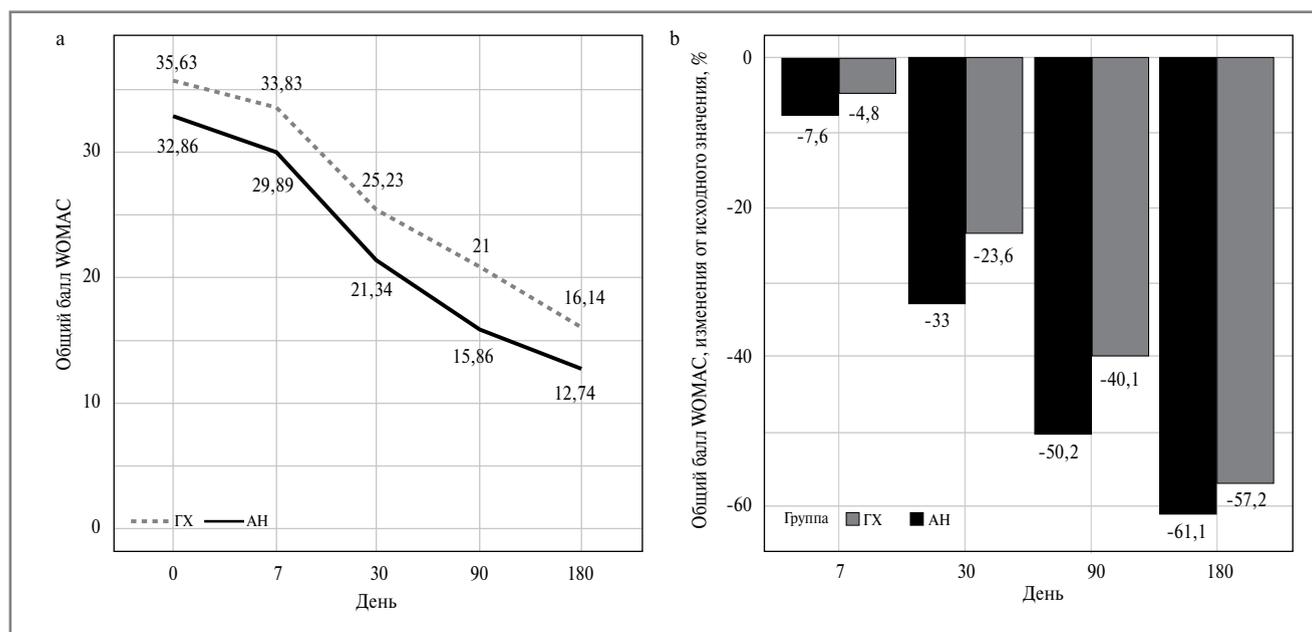


Рис. 3. Индекс WOMAC: *a* – абсолютные значения; *b* – изменения от исходного значения, %.

Fig. 3. WOMAC score: *a* – absolute values; *b* – changes from the initial value, %.

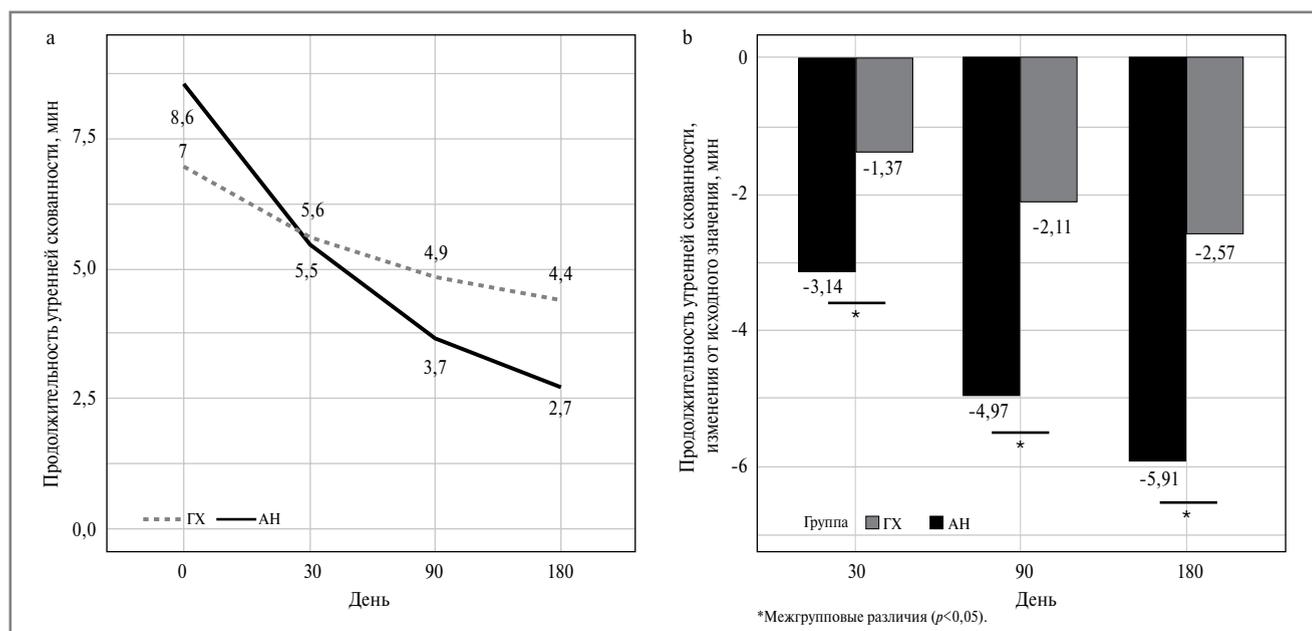


Рис. 4. Утренняя скованность: *a* – абсолютные значения; *b* – изменения от исходного значения, мин.

Fig. 4. Morning stiffness: *a* – absolute values; *b* – changes from the initial value, min.

При анализе субшкал опросника SF-36 оценивали размер эффекта, проводя расчеты коэффициента конкордации *W* Кендалла (рис. 5). По субшкалам SF-36 большой размер эффекта (>0,6) получен в группе АН по показателю «Телесная боль» (0,608). Умеренный размер эффекта в группе АН отмечен по физическому компоненту здоровья и субшкалам «Ролевое функционирование», «Физическое функционирование» и «Социальное функционирование». В группе ГХ умеренный размер эффекта отмечен по физическому компоненту здоровья и субшкале «Телесная боль».

При субъективной оценке эффективности терапии (шкала IMOS) значительное улучшение, по мнению врачей, отмечено у 83% пациентов из группы АН, у 60% – из группы ГХ.

Достоверных различий по оценкам удовлетворенности терапией, по мнению пациентов, не выявлено (рис. 6).

Более выраженное уменьшение среднего значения площади синовиита (рис. 7) наблюдали в группе АН (снижение в 2,95 и 1,37 раза в группах АН и ГХ соответственно). В обеих группах положительная динамика отмечалась более чем у 1/2 пациентов. В группе обследуемых, принимавших ГХ, у 21 (60%) пациента отмечена положительная динамика, у 5 (14,3%) – отрицательная, у 9 (25,7%) – без динамики. В группе АН у 18 (53%) обследуемых отмечена положительная динамика, у 3 (9%) – отрицательная, у 13 (38%) – без динамики. Не у всех обследуемых до начала лечения выявлены признаки синовиита. В случае его отсутствия по

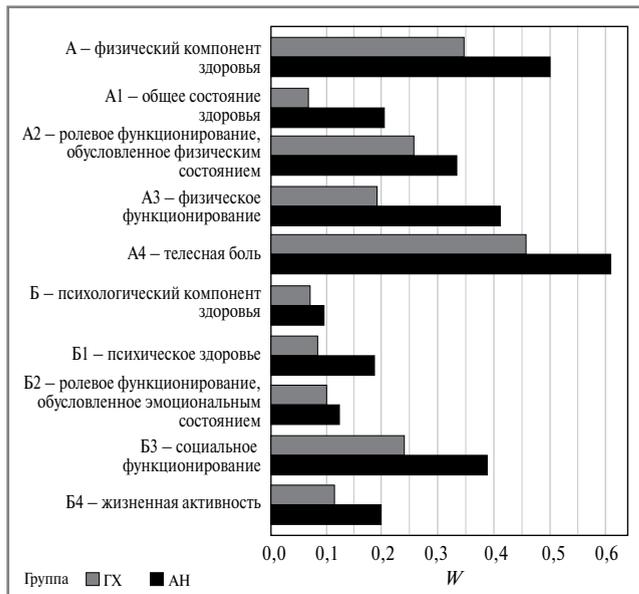


Рис. 5. Качество жизни SF-36 с расчетом размера эффекта (коэффициента конкордации W Кендалла).

Fig. 5. SF-36 quality of life with calculation of the effect size (Kendall's W concordance coefficient).

окончании исследования таких пациентов относили к категории «без динамики».

На рис. 8 представлен репрезентативный случай из исследования с уменьшением площади синовиита на фоне терапии АН более чем в 5 раз.

В обеих группах к концу исследования определялось значимое снижение ($p < 0,05$) времени T2-релаксации хряща, свидетельствующее об улучшении биохимической ультраструктуры через 6 мес лечения (табл. 2). Значимых межгрупповых различий по данному показателю не выявлено ($p > 0,05$). Динамика размера остеофитов (мм), площади отека костного мозга (см^2) и кистовидной перестройки (см^2) на фоне терапии АН или ГХ представлена в табл. 2.

В обеих группах продемонстрированы хорошая переносимость и высокая безопасность терапии (табл. 3–5). Клинически значимых нежелательных явлений, связанных с приемом АН или ГХ, не зарегистрировано.

В дополнительном обезболивании с использованием препарата «спасения» нуждались лишь 3 (9%) пациента

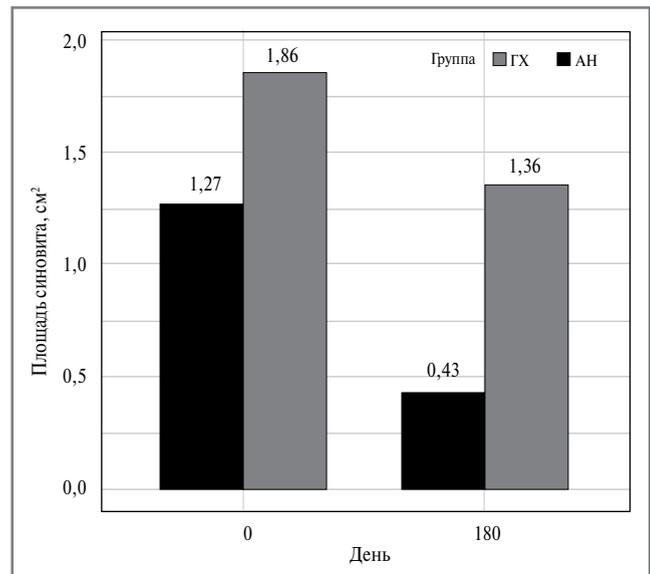


Рис. 7. Площадь синовиита по данным МРТ.

Fig. 7. Area of synovitis after 6 months according to MRI.

в каждой группе. Отмечена тенденция к большей максимальной (1000 и 500 мг) и большей средней (667 и 500 мг) совокупным дозам парацетамола в группе ГХ.

Случаев выбывания пациентов из исследования, в частности вследствие необходимости назначения НПВП и иных обезболивающих лекарственных препаратов (за исключением приема в установленных протоколом дозах препарата «спасения» – парацетамола) либо увеличения разрешенной по протоколу дозы (1500 мг в день) парацетамола, не зарегистрировано.

Обсуждение

В ходе проведенного исследования установлено, что эффективность и безопасность АН у коморбидных больных ОА с I–III стадиями гонартроза не уступает ГХ. Отмечены снижение выраженности болевого синдрома (по ВАШ боли при движении), уменьшение продолжительности утренней скованности, снижение тяжести течения ОА по альгофункциональному индексу Лекена, улучшение состояния пациентов согласно опроснику WOMAC. Приведенные изменения являлись значимыми начиная с 30-го дня терапии, с более выраженной по сравнению с ГХ положительной динамикой

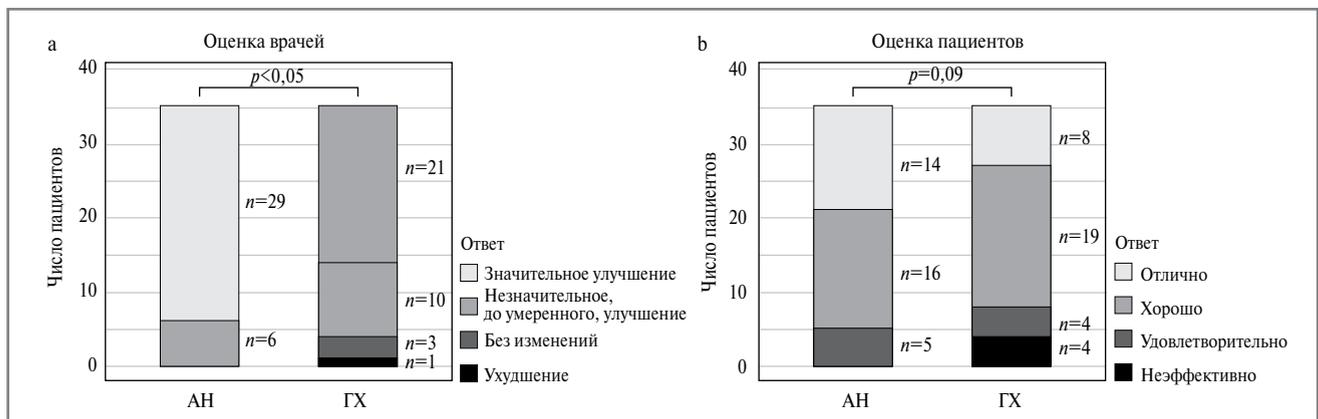


Рис. 6. Оценка врачом (а) и пациентом (б) эффективности терапии по окончании 6 мес лечения.

Fig. 6. Assessment by the doctor (a) and the patient (b) of the efficacy of therapy at the end of 6 months of treatment.

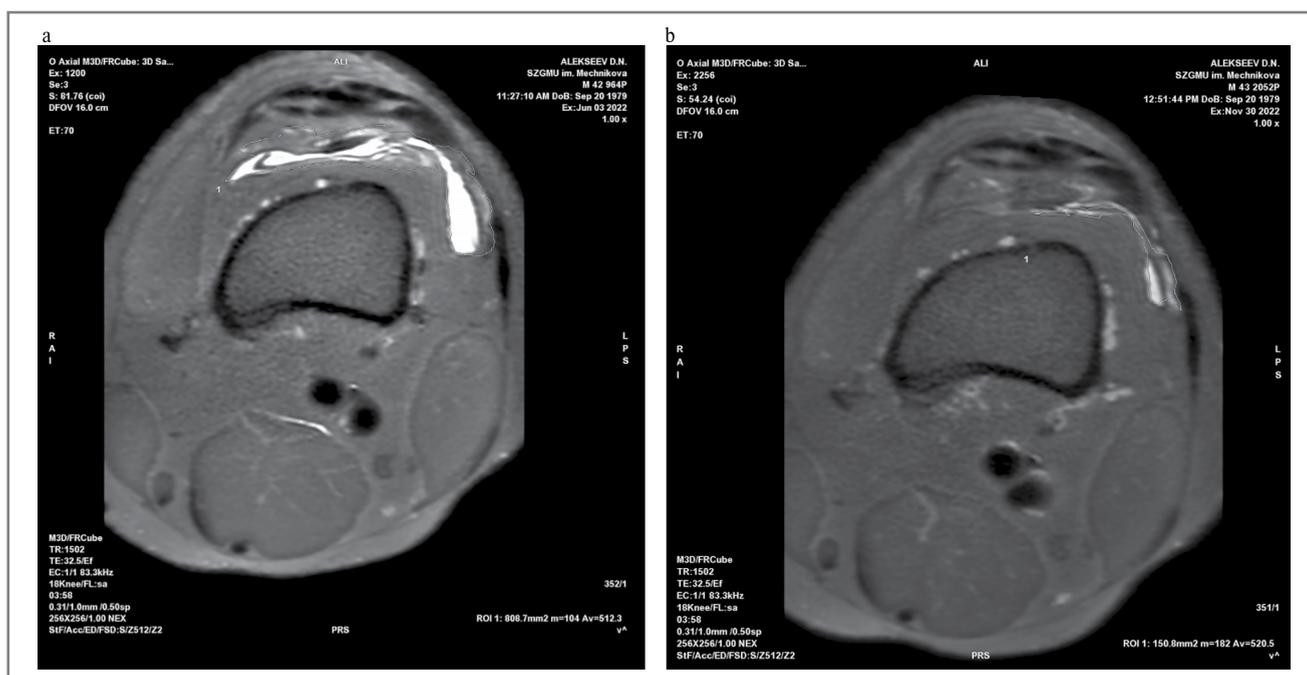


Рис. 8. Площадь синовита у пациентки В. на фоне терапии АН через 6 мес: **а** – визит 2, площадь синовита – 8,1 см²; **б** – визит 9, площадь синовита – 1,5 см².

Fig. 8. Area of synovitis in patient V. during Arneo therapy after 6 months: **a** – visit 2, area of synovitis 8.1 cm²; **b** – visit 9, area of synovitis 1.5 cm².

Таблица 2. Размеры остеофитов (мм), площадь отека костного мозга (см²) и площадь кистовидной перестройки (см²)
Table 2. Dimensions of osteophytes (mm), area of bone marrow edema (cm²) and area of cystic reconstruction (cm²)

Параметр	АН	АН	АН	ГХ	ГХ	ГХ
	день 0, n=33*	день 180, n=33*		p-value**	день 0, n=35*	
Время T2-релаксации, мс	34,3±3,4	32,9±3,1	0,002	34,3±3,1	33,1±3,6	0,001
Площадь кистовидной перестройки, см ²	0,07±0,24	0,07±0,24		0,25±0,46	0,25±0,46	
Площадь отека костного мозга, см ²	0,13±0,48	0,15±0,53	0,8	0,41±0,86	0,33±1,36	0,8
<i>Размеры остеофитов, мм</i>						
Верхний полюс надколенника	1,67±1,11	1,67±1,11		2,94±2,54	2,94±2,54	
Нижний полюс надколенника	1,09±1,38	1,09±1,38		1,63±2,22	1,63±2,22	
<i>Боковой полюс</i>						
медиального мышцелка бедра	0,97±2,05	0,97±2,05		2,06±2,90	2,06±2,90	
латерального мышцелка бедра	0,55±1,23	0,55±1,23		1,51±2,17	1,51±2,17	
медиального мышцелка большеберцовой кости	0,55±1,44	0,55±1,44		1,77±2,89	1,77±2,89	
латерального мышцелка большеберцовой кости	0,52±1,37	0,52±1,37		1,03±1,74	1,03±1,74	

Примечание. Здесь и далее в табл. 3–5: *среднее ± стандартное отклонение, **t-критерий Стьюдента для связанных выборок.

к 6-му месяцу терапии, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований.

В трех метаанализах [22–24] сделаны выводы о значительном влиянии экстракта *Boswellia serrata* на боль и функцию у пациентов с ОА. В двойных слепых рандомизированных исследованиях J. Lugo и соавт. (2016 г.) [15], D. Crowley и соавт. (2009 г.) [16] отмечены преимущества куриного НК-II (40 мг/сут) в отношении боли и функции сустава по сравнению с комбинацией ГХ у пациентов с ОА. В недавнем метаанализе [25] показано влияние НК-II на боль, скованность и функцию КС, в другом же [24] сообщалось об умеренном эффекте НК-II в отношении боли и функции КС при ОА (боль: SMD -0,67, 95% ДИ -1,01–0,33; функция: SMD -0,55, 95% ДИ

-0,94–0,17). В недавнем исследовании D. Sadigursky и соавт. (2022 г.) [26] НК-II изучен у пожилых пациентов (60–80 лет) с ОА, осложненным различными проявлениями метаболического синдрома. Ввиду сложности выбора симптом-модифицирующей терапии для коморбидных пациентов с ограничениями к назначению или прямыми противопоказаниями для назначения НПВП (СД, неконтролируемая АГ, хроническая болезнь почек) возможность применения у них исследуемой комбинации имеет важное практическое значение.

К ограничениям исследования можно отнести объем и гетерогенность выборки, длительность периода терапии, наблюдение, лимитированное 6 мес. В связи с этим целесообразно проведение дальнейших исследований с большей

Таблица 3. Жизненно важные показатели исходно и через 6 мес

Table 3. Vital signs at baseline and after 6 months

Параметр	АН	АН	АН <i>p</i> -value**	ГХ	ГХ	ГХ <i>p</i> -value**
	день 0, <i>n</i> =35*	день 180, <i>n</i> =35*		день 0, <i>n</i> =35*	день 180, <i>n</i> =35*	
Систолическое давление, мм рт. ст.	120±7	119±5	0,2	121±7	122±6	0,7
Диастолическое давление, мм рт. ст.	77,1±4,8	76,9±4,2	0,7	78,2±5,0	77,8±4,2	0,5
Частота сердечных сокращений, уд/мин	68,6±4,9	66,5±4,4	0,008	69,0±5,7	69,5±5,6	0,6
Частота дыхания, движ/мин	15,83±1,84	15,43±2,20	0,13	15,09±2,13	15,26±2,28	0,6
<i>t</i> , °C	36,52±0,11	36,55±0,10	0,10	36,52±0,13	36,58±0,10	0,031

Таблица 4. Клинический анализ крови исходно и через 6 мес

Table 4. Clinical blood test at baseline and after 6 months

Параметр	АН	АН	АН <i>p</i> -value**	ГХ	ГХ	ГХ <i>p</i> -value**
	день 0, <i>n</i> =35*	день 180, <i>n</i> =35*		день 0, <i>n</i> =35*	день 180, <i>n</i> =35*	
Гемоглобин, г/л	137±12	138±10	0,9	136±9	137±10	0,5
Гематокрит, %	42,0±3,5	42,0±2,9	>0,9	41,43±2,65	41,68±3,12	0,5
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,56±0,38	4,57±0,35	0,8	4,53±0,34	4,62±0,36	0,046
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	245±49	245±54	>0,9	266±67	254±55	0,2
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,86±1,55	6,00±1,24	0,5	5,92±1,26	6,20±1,22	0,2
Нейтрофилы, %	57±9	55±8	0,3	56±8	54±12	0,3
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	3,37±1,17	3,33±0,90	0,8	3,37±0,98	3,36±1,01	>0,9
Лимфоциты, %	33±8	35±7	0,3	34±8	35±9	0,6
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,91±0,57	2,09±0,57	0,048	1,99±0,58	2,14±0,75	0,11
Моноциты, %	7,10±1,78	6,78±1,55	0,3	6,65±1,04	7,93± 5,29	0,14
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,41±0,13	0,40±0,11	0,5	0,39±0,11	0,43±0,14	0,089
Эозинофилы, %	2,25±1,38	2,68±1,88	0,15	2,53±1,97	2,44±1,50	0,7
Эозинофилы, 10 ⁹ /л	0,13±0,09	0,16±0,10	0,062	0,15±0,10	0,16±0,11	0,5
Базофилы, %	0,46±0,32	1,78±8,39	0,4	0,36±0,19	0,37±0,21	0,8
Базофилы, 10 ⁹ /л	0,027±0,023	0,104±0,489	0,4	0,021±0,011	0,021±0,013	0,7
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	14,5±6,9	13,7±5,4	0,4	17,1±6,5	15,1±5,5	0,089

Таблица 5. Биохимический анализ крови исходно и через 6 мес

Table 5. Biochemical blood test at baseline and after 6 months

Параметр	АН	АН	АН <i>p</i> -value**	ГХ	ГХ	ГХ <i>p</i> -value**
	день 0, <i>n</i> =35*	день 180, <i>n</i> =35*		день 0, <i>n</i> =35*	день 180, <i>n</i> =35*	
Глюкоза, ммоль/л	5,40±0,51	5,47±0,56	0,5	5,56±0,49	5,50±0,45	0,5
АЛТ, Ед/л	24±11	22±8	0,3	22±11	22±10	0,7
АСТ, Ед/л	22±6	23±7	0,4	21±7	25±8	0,002
ГГТ, Ед/л	24±12	24±11	0,8	24±13	24±11	>0,9
Билирубин общий, мкмоль/л	10,7±4,8	11,4±4,0	0,13	11,9±6,0	11,7±4,9	0,8
Креатинин, мкмоль/л	81±17	84±13	0,3	82±17	82±17	>0,9
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	90±27	86±20	0,2	83±23	82±20	0,7
Мочевая кислота, мкмоль/л	253±84	227±68	0,009	246±66	259±75	0,3
Ревматоидный фактор	14±8	14±7	>0,9	15±10	18±10	0,2
ЩФ, Ед/л	147±61	169±58	0,025	150±53	179±52	<0,001

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ГГТ – γ-глутамилтрансфераза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЩФ – щелочная фосфатаза

статистической мощностью (размером выборки) и более длительным периодом наблюдения, в том числе в рамках рутинной клинической практики.

Нами впервые получено подтверждение эффективности оригинальной комбинации пяти компонентов в рамках сравнительного исследования. Научной новизной работы является оценка эффективности путем проведения МРТ КС с T2-картированием хряща в динамике полугодового наблюдения. По итогам МРТ-исследования у большей части пациентов к завершающему визиту определялось снижение площади выпота и/или улучшение ультраструктуры хряща. Данные о наличии более выраженной динамики уменьшения площади синовиита в группе АН через 6 мес терапии свидетельствуют о значимом противовоспалительном эффекте АН, обусловленном комплексом входящих в исследуемую комбинацию компонентов НК-II, метилсульфонилметана и экстракта *Boswellia serrata*. Исследование подтвердило возможность применения АН у пациентов с синовиитом при метаболическом и воспалительном фенотипах ОА.

Представляют интерес результаты оценки качества жизни пациентов по шкале SF-36, согласно которым к концу лечения в группе АН получен большой размер эффекта по субшкале «Телесная боль». Указанные данные согласуются с оценкой терапии врачом по шкале IMOS, которая свидетельствовала о достоверно лучшем эффекте в группе АН по сравнению с группой ГХ.

Большую прикладную значимость для врачей, подбирающих более подходящую терапию для пациентов с недостаточной комплаентностью, могут представлять данные о том, что тяжесть течения гонартроза в группе АН снижалась со средней до слабой менее чем через 3 мес, в группе ГХ – через 6 мес.

Заключение

Таким образом, сравнимый, а по ряду показателей и более выраженный клинический эффект АН против ГХ и отсутствие клинически значимых нежелательных явлений и отклонений лабораторных показателей на фоне применения АН свидетельствуют об эффективности, хорошей переносимости и безопасности АН, в том числе у коморбидных пациентов с АГ, СД и метаболическим синдромом. Соответственно, АН может быть рекомендован к применению в комплексной терапии ОА, в том числе у пациентов в условиях ограниченности использования НПВП.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АН – Артнео
ВАШ – Визуальная аналоговая шкала
ГХ – комбинация глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата
ДИ – доверительный интервал
ИМТ – индекс массы тела
КС – коленный сустав

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 независимым комитетом по этике (NCT06032442, www.ClinicalTrials.gov) при ООО «Арте Мед Ассистанс» (протокол №267 от 22.12.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the independent ethics committee (NCT06032442, www.ClinicalTrials.gov) by LLC “Arte Med Assistance” (№267 from 22.12.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам ООО «Медико-санитарная часть №157» г. Санкт-Петербурга.

Appreciation. The authors express their gratitude to the staff of LLC “Medical and Sanitary Unit No. 157”, Saint Petersburg.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мазуров В.И., Трофимова А.С., Трофимов Е.А. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита. *Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова*. 2016;2(8):116-24 [Mazurov VI, Trofimova AS, Trofimov EA. Risk factors and some aspects of the osteoarthritis pathogenesis. *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2016;2(8):116-24 (in Russian)].
2. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. *Научно-практическая*

МРТ – магнитно-резонансная томография
НК-II – неденатурированный (нативный) коллаген II типа
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОА – остеоартрит
СД – сахарный диабет
SYSADOAs – Symptomatic Slow-acting Drugs for Osteoarthritis
WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis

ревматология. 2015;53(2):120-4 [Balabanova RM, Erdes SF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):120-4 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2015-120-124

3. Олюнин Ю.А., Никишина Н.Ю. Остеоартрит: ключевые звенья патогенеза и современные средства патогенетической терапии. *Современная ревматология*. 2017;3:121-8 [Olyunin YuA, Nikishina NYu. Osteoarthritis: Key elements in its pathogenesis and

- current agents for pathogenetic therapy. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2007;11:121-8 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2017-3-121-128
4. Алексеева Л.И. Новые представления о патогенезе остеоартрита, роль метаболических нарушений. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(2):75-2 [Alekseeva LI. New ideas about the pathogenesis of osteoarthritis, the role of metabolic disorders. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(2):75-82 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet10274
 5. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А., и др. Остеоартрит и ассоциированная патология – клинико-патогенетические взаимосвязи. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(11(II)):44-7 [Shostak NA, Pravdyuk NG, Klimenko AA, et al. Osteoarthritis and associated pathology-clinical and pathogenetic relationships. *RMJ. Medical Review*. 2019;3(11(II)):44-7 (in Russian)].
 6. Стребкова Е.А., Алексеева Л.И. Остеоартроз и метаболический синдром. *Фарматека*. 2015;17:15-9 [Strebkova EA, Alekseeva LI. Osteoarthrosis and metabolic syndrome. *Farmateka*. 2015;17:15-9 (in Russian)].
 7. Лиля А.М., Алексеева Л.И., Тельшев К.А. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. *Современная ревматология*. 2019;13(2):4-8 [Lila AM, Alekseeva LI, Telyshev KA. Current approaches to osteoarthritis phenotyping. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):4-8 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2019-2-4-8
 8. Лиля А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;11(II):48-52 [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines. *RMJ. Medical Review*. 2019;11(II):48-52 (in Russian)].
 9. Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 г. *РМЖ*. 2019;4:2-6 [Alekseeva LI. Clinical guidelines update on the treatment of patients with osteoarthritis in 2019. *RMJ*. 2019;4:2-6 (in Russian)].
 10. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Трофимов Е.А. Анализ терапевтических преимуществ медленнодействующих симптоматических средств при остеоартрите: акцент на структурно-модифицирующем действии. *Современная ревматология*. 2021;15(6):117-23 [Belyaeva IB, Mazurov VI, Trofimov EA. Analysis of the therapeutic benefits of symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis: emphasis on structural-modifying action. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):117-23 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2021-6-117-123
 11. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Безопасная симптом-модифицирующая терапия остеоартрита у коморбидных пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(38):24-31 [Belyaeva IB, Mazurov VI. Safe symptom-modifying therapy of osteoarthritis in comorbid patients with high cardiovascular risk. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(38):24-31 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2022-18-38-24-30
 12. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Саранцева Л.Е. Рациональная фармакотерапия коморбидных пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в условиях пандемии COVID-19. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(21):40-6 [Belyaeva IB, Mazurov VI, Sarantseva LYe. Rational pharmacotherapy of comorbid patients with musculoskeletal system diseases in the conditions of COVID-19 pandemic. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(21):40-6 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2021-17-21-40-46
 13. Жугрова Е.С., Беляева И.Б., Самигуллина Р.Р. Взгляд на остеоартрит с позиций доказательной медицины и собственного опыта. *РМЖ*. 2023;7(3):167-73 [Zhugrova ES, Belyaeva IB, Samigullina RR. Insights in osteoarthritis from the perspectives of evidence-based medicine and authors' own experience. *RMJ*. 2023;7(3):167-73 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2023-7-3-167-173
 14. Rakesh M, Niranjana RR, Varsha N. Multimodal Anti-Inflammatory Approach to Osteoarthritis Management – Review of T Cell Immunomodulation with Undenatured (Native) Collagen Type II and LOX Inhibition with Boswellia. *Nov Tech Arthritis Bone Res*. 2019;3(4):555618. DOI:10.19080/NTAB.2019.03.555618.
 15. Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J*. 2016;15:14. DOI:10.1186/s12937-016-0130-8
 16. Crowley DC, Lau FC, Sharma P, et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci*. 2009;6(6):312-21. DOI:10.7150/ijms.6.312
 17. McConnell S, Kolopack P, Davis AM. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC): a review of its utility and measurement properties. *Arthritis Rheum*. 2001;45(5):453-61. DOI:10.1002/1529-0131(200110)45:5<453::aid-art365>3.0.co;2-w
 18. Salehi R, Valizadeh L, Negahban H, et al. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis, Lequesne Algofunctional index, Arthritis Impact Measurement Scale-short form, and Visual Analogue Scale in patients with knee osteoarthritis: responsiveness and minimal clinically important differences. *Disabil Rehabil*. 2023;45(13):2185-91. DOI:10.1080/09638288.2022.2084776
 19. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of Adult Pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl. 11):S240-52. DOI:10.1002/acr.20543
 20. Алексенко Е.Ю., Говорин А.В., Цвингер С.М. Качество жизни у больных остеоартрозом. *Бюллетень СО РАМН*. 2009;6(140):15-8 [Alekzenko EYu, Govorin AV, Cvinger SM. Kachestvo zhizni u bol'nykh osteoartrozom. *Bulleten' SO RAMN*. 2009;6(140):15-8 (in Russian)].
 21. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9-21 [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13:9-21 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
 22. Cameron M, Chrusak S. Oral herbal therapies for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD002947. DOI:10.1002/14651858.CD002947.pub2
 23. Yu G, Xiang W, Zhang T, et al. Effectiveness of Boswellia and Boswellia extract for osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Med Ther*. 2020;20(1):225. DOI:10.1186/s12906-020-02985-6
 24. Liu X, Machado GC, Eyles JP, et al. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018;52(3):167-75. DOI:10.1136/bjsports-2016-097333
 25. Sadigursky D, Sanches MM, Garcia NM, et al. Effectiveness of the use of non hydrolysed type II collagen in the treatment of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian Journal of Health Research*. 2023;6(1):1649-60. DOI:10.34119/bjhrv6n1-131
 26. Sadigursky D, Magnavita VFS, De Sá CKC, et al. Undenatured collagen type II for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Acta Ortop Bras*. 2022;30(2):e240572. DOI:10.1590/1413-785220223002240572

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.11.2023



OMNIDOCTOR.RU

Измерения глюкозы по месту лечения: пострегистрационное испытание госпитального глюкометра Акку-Чек Информ II

Е.Е. Петрайкина, Н.А. Маянский, Е.С. Дёмина, И.В. Карамышева, К.А. Горст, А.В. Тимофеев✉

Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Измерения глюкозы по месту лечения (ИМЛ) – важный компонент ведения пациентов с гипергликемией и гипогликемией в стационарных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ). В российских ЛПУ для ИМЛ традиционно применяются обычные глюкометры, предназначенные для самоконтроля глюкозы больными сахарным диабетом. Эти приборы имеют два серьезных недостатка. Во-первых, они измеряют концентрацию глюкозы (C_{GL}) с большой погрешностью. Во-вторых, они не сопрягаются с медицинскими информационными системами, и данные измерений приходится переносить в карты пациентов вручную. И то и другое приводит к врачебным ошибкам. Поэтому в ЛПУ целесообразнее использовать *госпитальные глюкометры*, которые точнее обычных и имеют интерфейс для передачи данных в медицинские информационные системы. Исходя из этого, врачи Российской детской клинической больницы – филиала ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» – решили заменить обычные глюкометры на госпитальный глюкометр Акку-Чек Информ II, но с условием предварительного испытания этого прибора.

Цель. Протестировать операционные параметры глюкометра Акку-Чек Информ II: точность, линейность, воспроизводимость и среднюю погрешность измерений.

Материалы и методы. Операционные параметры тестировали путем сравнения результатов параллельных измерений C_{GL} в пробах капиллярной крови с помощью Акку-Чек Информ II и референтного лабораторного анализатора. Всего выполнили 99 параллельных измерений C_{GL} в 45 пробах. Точность оценивали по критериям стандарта ISO 15197-2013 и руководства РОСТ12-А3.

Результаты. Точность Акку-Чек Информ II соответствовала требованиям ISO 15197-2013 и РОСТ12-А3. Глюкометр продемонстрировал высокую линейность (коэффициент корреляции $r=1,0$), хорошую воспроизводимость (средний коэффициент вариации $CV=1,38\%$) и приемлемую среднюю погрешность измерений (4,9%).

Обсуждение. Госпитальный глюкометр Акку-Чек Информ II может эффективно и безопасно использоваться для ИМЛ в ЛПУ, в том числе в детских больницах.

Ключевые слова: измерения по месту лечения, глюкометр, Акку-Чек Информ II, ISO 15197, РОСТ12-А3, точность, воспроизводимость, линейность, средняя погрешность измерений

Для цитирования: Петрайкина Е.Е., Маянский Н.А., Дёмина Е.С., Карамышева И.В., Горст К.А., Тимофеев А.В. Измерения глюкозы по месту лечения: пострегистрационное испытание госпитального глюкометра Акку-Чек Информ II. Терапевтический архив. 2023;95(12):1151–1163. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202522

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Нарушения обмена глюкозы – гипергликемия и гипогликемия – существенно влияют на эффективность лечения госпитализированных пациентов с сахарным диабетом (СД) и пациентов с другими заболеваниями. Даже невысокая гипергликемия ухудшает исходы, увеличивает больничную летальность, удлиняет сроки госпитализации и реабилитации после выписки, повышает вероятность больничной инфекции [1, 2]. Тяжелая гипогликемия приводит к тем же последствиям и, кроме того, повышает риск обмороков и падений у госпитализированных пациентов [3].

Главным инструментом диагностики, мониторинга, профилактики и оценки эффективности лечения всех форм гипергликемии и гипогликемии является измерение концентрации глюкозы в крови (C_{GL}). В российских лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) ежегодно производится около 35 млн измерений C_{GL} , и почти 15% из них – это *измерения по месту лечения* (ИМЛ, в англоязычной литературе – point-of-care testing, РОСТ). Под ИМЛ понимают измерения, выполняемые медицинским работником прямо у постели больного с помощью глюкометра – портативного измерительного устройства с автономным

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Тимофеев Алексей Валентинович** – врач клинической лабораторной диагностики Центра лабораторной диагностики РДКБ – филиала ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: alvaltim@gmail.com

Петрайкина Елена Ефимовна – дир. РДКБ – филиала ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Маянский Николай Андреевич – рук. Центра лабораторной диагностики РДКБ – филиала ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Дёмина Елена Степановна – зав. эндокринологическим отд-нием РДКБ – филиала ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Карамышева Ирина Викторовна – врач клинической лабораторной диагностики Центра лабораторной диагностики РДКБ – филиала ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Горст Ксения Андреевна – врач клинической лабораторной диагностики Центра лабораторной диагностики РДКБ – филиала ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

✉ **Alexei V. Timofeev.** E-mail: alvaltim@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6861-9630

Elena E. Petryaykina. ORCID: 0000-0002-8520-2378

Nikolay A. Mayanskiy. ORCID: 0000-0001-8077-5313

Elena S. Demina. ORCID: 0000-0002-4396-1245

Irina V. Karamysheva

Kseniya A. Gorst. ORCID: 0000-0002-5986-4976

Point-of-Care Blood Glucose Testing: Post-Market Performance Assessment of the Accu-Chek Inform II Hospital-Use Glucose Meter

Elena E. Petryaykina, Nikolay A. Mayanskiy, Elena S. Demina, Irina V. Karamysheva, Kseniya A. Gorst, Alexei V. Timofeev✉

Russian Children's Clinical Hospital – Branch of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Background. A point-of-care glucose testing (POCT) is an essential component of care in patients with hyperglycemia and hypoglycemia in inpatient and outpatient settings. In Russian medical facilities (MFs), conventional glucose meters designed for self-monitoring by patients with diabetes are commonly used for POCT. These home-use meters have two serious disadvantages: the first is large measurement bias and the second – they can't be integrated into laboratory information systems, so measurement data have to be recorded into patient charts manually. Both factors may lead to medical errors. It is reasonable to use in the MFs specialized POCT glucose meters, as they are superior to conventional ones in accuracy and may be easily connected to laboratory information systems. With this in mind, physicians at the Russian Children's Clinical Hospital decided to substitute conventional meters with the Accu-Chek Inform II POCT meter, however, after preliminary performance assessment of the model.

Aim. To test the Accu-Chek Inform II performance characteristics: accuracy, linearity, repeatability, and mean absolute relative difference (MARD).

Materials and methods. Performance of the Accu-Chek Inform II was tested by comparing the results of parallel C_{GL} measurements with the meter and reference laboratory analyzer in capillary blood samples. Overall, 99 parallel C_{GL} measurements were made in 45 samples. Accuracy was evaluated according to the ISO 15197-2013 and POCT12-A3 criteria.

Results. The Accu-Chek Inform II meter met the requirements of ISO 15197-2013 and POCT12-A3 and demonstrated high linearity (correlation coefficient, $r=1,0$), good repeatability (mean coefficient of variation, $CV=1,38\%$) and acceptable MARD (4,9%).

Conclusion. The Accu-Chek Inform II POCT glucose meter may be efficiently and safely used in inpatient and outpatient MFs and particularly in pediatric clinics.

Keywords: point-of-care, glucose meter, Accu-Chek Inform II, ISO 15197, POCT12-A3, accuracy, repeatability, linearity, mean absolute relative difference

For citation: Petryaykina EE, Mayanskiy NA, Demina ES, Karamysheva IV, Gorst KA, Timofeev AV. Point-of-care blood glucose testing: post-market performance assessment of the Accu-Chek Inform II hospital-use glucose meter. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1151–1163. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202522

питанием. ИМЛ позволяют бригадам скорой помощи и персоналу приемных отделений мгновенно выявлять гипергликемию и опасную гипогликемию. В эндокринологических и терапевтических стационарах ИМЛ применяются для круглосуточного мониторинга C_{GL} (для построения «гликемических профилей») и дают возможность быстро менять тактику лечения у пациентов с СД и другими нарушениями обмена глюкозы. В хирургических и реанимационных отделениях ИМЛ используются при послеоперационном мониторинге пациентов.

Клиническая эффективность и безопасность ИМЛ определяются правильностью решений, принимаемых врачами на основании результатов ИМЛ. Правильность этих решений, в свою очередь, зависит от операционных параметров глюкометра, прежде всего – от его точности. Под точностью глюкометра понимают степень близости показаний глюкометра к истинной C_{GL} в крови (на практике – степень близости результатов измерений C_{GL} в одном и том же образце крови, полученных с помощью глюкометра и референтного лабораторного анализатора). Аналитическая ошибка (неточный результат) ИМЛ может повлечь серьезную врачебную ошибку, например назначение неподходящей дозы инсулина или ненужной инфузии глюкозы.

Глюкометры, применяющиеся для ИМЛ

В большинстве российских ЛПУ для ИМЛ применяют обычные («бытовые») глюкометры, по определению предназначенные для самостоятельных измерений C_{GL} больными СД. Требования к точности таких глюкометров сформулированы в международном стандарте ISO 15197-2013 [4] и его российском аналоге – ГОСТ 15197-2015 [5] (далее мы будем обозначать оба эти стандарта как ISO 15197). К ним относятся:

1) не менее 95% результатов глюкометра должны отклоняться от результатов референтного анализатора не более чем на $\pm 0,83$ ммоль/л в диапазоне

$C_{GL} < 5,55$ ммоль/л и не более чем на $\pm 15\%$ в диапазоне $C_{GL} \geq 5,55$ ммоль/л;

2) не менее 99% результатов глюкометра должны находиться внутри зон А и В номограммы СЕГ.

Соответствие глюкометров первому требованию оценивают по диаграммам Блэнда–Алтмана (их называют также диаграммами погрешностей) [6]. Эти диаграммы показывают, насколько результаты глюкометра отклоняются от результатов анализатора и каково количество отклоняющихся результатов. В качестве примера приведем диаграмму, полученную при испытании некоего глюкометра Х (рис. 1).

Даже при беглом взгляде на эту диаграмму видно, что в допустимых пределах находится намного меньше 95% результатов глюкометра, т.е. он не удовлетворяет первому требованию ISO 15197.

Если первое требование ISO 15197 касается аналитической точности глюкометров, то второе относится к их *клинической точности* и основано на следующих рассуждениях [7]:

- на результатах глюкометра базируются решения врача об изменении терапии, например об изменении дозы инсулина или перорального сахароснижающего препарата;
- ошибка глюкометра создает риск неверного решения и опасность для больного;
- сведения о точности глюкометра, полученные из диаграммы Блэнда–Алтмана, не позволяют оценить степень риска, возникающего вследствие ошибок измерений.

Для оценки клинической точности глюкометров применяют номограмму с зонами риска, разработанную Джозан Паркс из Медицинского колледжа им. Эйнштейна в г. Нью-Йорке [8]. Эту номограмму называют согласованной сеткой ошибок (СЕГ, consensus error grid), поскольку при определении зон риска Дж. Паркс учла мнения 100 опытных эндокринологов в США. На номограмме СЕГ есть 5 зон риска.

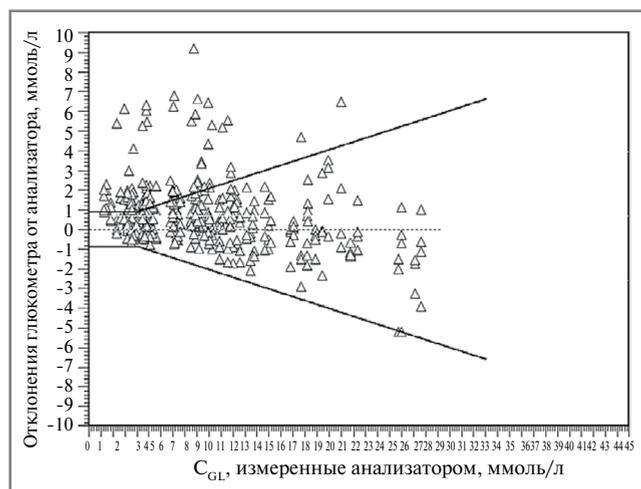


Рис. 1. Диаграмма Блэнда–Алтмана для глюкометра X.

В 440 пробах крови одновременно измерили C_{GL} с помощью глюкометра и референтного анализатора. Для каждой пары измерений вычислили отклонение результата глюкометра от результата анализатора (треугольники). Сплошные линии: границы допустимых отклонений согласно ГОСТ 15197. Пунктир: гипотетическая линия нулевых отклонений (идеального совпадения всех результатов глюкометра со всеми соответствующими результатами анализатора).

Fig. 1. Bland–Altman plot for blood glucose meter X.

In 440 blood samples, C_{GL} was measured simultaneously using a blood glucose meter and a reference analyzer. For each pair of measurements, the deviation of the glucose meter result from the analyzer result (triangles) was calculated. Solid lines are the limits of permissible deviations according to GOST 15197. The dotted line is a hypothetical line of zero deviations (a perfect match of all glucose meter results with all corresponding analyzer results).

А – зона отсутствия ошибок. Решение врача об изменении лечения, основанное на результате глюкометра, попавшем в эту зону, будет правильным и не повлияет на исход лечения.

В – зона несущественных ошибок. Решение будет ошибочным, но не повлияет или незначительно повлияет на исход лечения.

С – зона существенных ошибок. Решение неблагоприятно повлияет на исход лечения.

Д – зона опасных ошибок. Решение может нанести существенный вред больному.

Е – зона жизненно опасных ошибок. Решение может оказаться смертельно опасным.

Познакомимся с номограммой CEG для глюкометра X (рис. 2).

На рис. 2 видно, что 12 результатов глюкометра находятся в зоне С, 2 – в зоне D, т.е. в зонах А и В находится 386 (96,5%) из 400 результатов. Таким образом, глюкометр X не соответствует второму требованию ISO 15197.

В последнее время популярна еще одна номограмма для оценки клинической точности глюкометров – инспекционная сетка ошибок (surveillance error grid – SEG) [9]. Она построена по тому же принципу, что и CEG, но зоны риска на ней наглядно обозначены разными цветами. В сети Интернет размещена бесплатная программа SEG Software для обработки результатов исследований точности глюкометров [10]. Пример номограммы SEG показан на рис. 3.

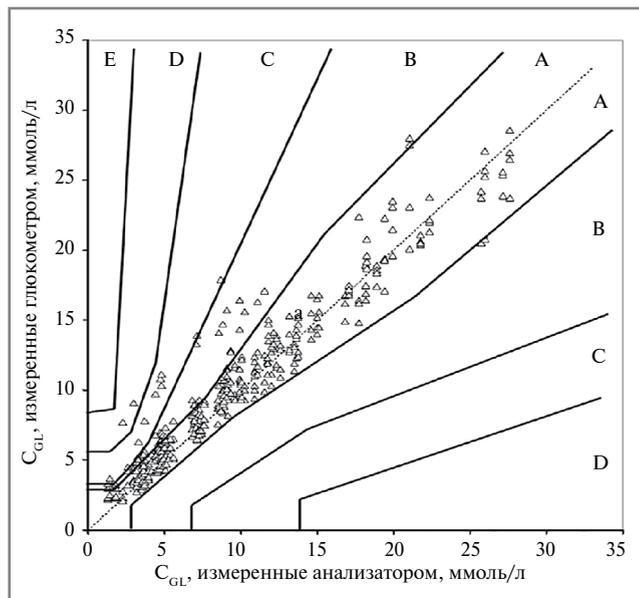


Рис. 2. Номограмма CEG для глюкометра X. На номограмму CEG нанесены результаты 400 измерений C_{GL} с помощью глюкометра. Каждый результат глюкометра сопоставлен с результатом референтного анализатора. На номограмме обозначены 5 зон с разной степенью риска.

Fig. 2. CEG plot for blood glucose meter X. The results of 400 measurements of C_{GL} using a glucose meter are plotted on the CEG plot. Each glucose meter result is compared with the result of the reference analyzer. The plot shows 5 zones with different risk degrees.

С начала 2010-х годов в зарубежных ЛПУ для ИМЛ стали применять госпитальные глюкометры, более точные, чем обычные. Требования к аналитической точности госпитальных глюкометров сформулированы в руководстве Института стандартизации клинических и лабораторных исследований США РОСТ12-А3 [11]:

1) не менее 95% результатов глюкометра должны отклоняться от результатов референтного анализатора не более чем на $\pm 0,67$ ммоль/л в диапазоне $C_{GL} < 5,55$ ммоль/л и не более чем на $\pm 12,5\%$ в диапазоне $C_{GL} \geq 5,55$ ммоль/л;

2) не менее 98% результатов глюкометра должны отклоняться от результатов анализатора не более чем на $\pm 0,83$ ммоль/л в диапазоне $C_{GL} < 4,2$ ммоль/л и не более чем на $\pm 20\%$ в диапазоне $C_{GL} \geq 4,2$ ммоль/л.

Соответствие госпитальных глюкометров этим требованиям оценивают по диаграммам Блэнда–Алтмана.

Кроме аналитической и клинической точности стандарт ISO 15197 требует оценивать еще два операционных параметра глюкометров: линейность и воспроизводимость. Линейность отражает степень корреляции результатов глюкометра и референтного анализатора во всем диапазоне измеряемых C_{GL} . Линейность оценивают методом регрессионного анализа, основным показателем линейности служит коэффициент корреляции r . Воспроизводимость показывает, насколько велик разброс результатов глюкометра при нескольких измерениях C_{GL} в одной и той же пробе крови. Показатель воспроизводимости – коэффициент вариации (coefficient of variation – CV). ISO 15197 не регламентирует численные значения r и CV, но по умолчанию считается, что у хорошего глюкометра r должен быть не меньше 0,985, а CV – не больше 6%.

В последнее время при испытаниях глюкометров принято оценивать еще один операционный параметр – среднюю погрешность измерений (mean absolute relative difference – MARD) [12]. MARD служит «кумулятивным» показателем точности глюкометра во всем диапазоне измеряемых C_{GL} .

Преимущества госпитальных глюкометров

Клиническая эффективность и безопасность ИМЛ определяются не только точностью измерений C_{GL} , но и возможностью безошибочного переноса в медицинскую информационную систему (МИС) сведений о пациентах и результатов измерений. Обычные глюкометры, как правило, не сопрягаются с МИС, поэтому данные приходится переносить в МИС вручную. При таком способе передачи данных велика вероятность постаналитических ошибок. В отличие от обычных глюкометров, госпитальные глюкометры имеют интерфейс и программное обеспечение, которые позволяют автоматически переносить данные пациентов и результаты измерений в МИС через USB-кабель или по беспроводным сетям Bluetooth. Кроме того, госпитальные глюкометры снабжены сканером штрихкодов. Описанные конструктивные особенности госпитальных глюкометров снижают вероятность постаналитических ошибок практически до нуля. Таким образом, применение госпитальных глюкометров для ИМЛ в ЛПУ значительно снижает вероятность аналитических и постаналитических, а следовательно, и врачебных ошибок, и потому эффективнее и безопаснее, чем применение обычных глюкометров. Еще одно достоинство госпитальных глюкометров состоит в том, что они могут измерять C_{GL} не только в капиллярной, но и в венозной и артериальной крови.

Предрегистрационные и пострегистрационные испытания глюкометров

Любая новая модель глюкометра перед регистрацией в надзорных службах систем здравоохранения и выводом на рынок проходит *предрегистрационные испытания*. Они проводятся и финансируются производителями глюкометров. Испытания проходят по регламенту ISO 15197, поэтому в документации к глюкометру производитель всегда указывает, что его изделие соответствует требованиям этого стандарта в части точности. Однако нередко случается, что через какое-то время после вывода на рынок точность глюкометра ухудшается. Это происходит из-за нарушений технологии изготовления тест-полосок или условий их транспортировки и хранения, либо из-за различий разных партий реагентов, входящих в состав тест-полосок.

Учитывая эти обстоятельства, многие системы здравоохранения и отдельные ЛПУ организуют *независимые пострегистрационные испытания* глюкометров [13]. Слово «независимые» означает, что в таких испытаниях никак не участвуют производители или поставщики глюкометров. Мотивы для независимых испытаний: претензии врачей к точности глюкометра, мониторинг его эффективности и безопасности, предстоящая закупка большой новой партии тест-полосок.

Цель исследования

В РДКБ – филиале ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» – ежегодно выполняется не менее 50 тыс. ИМЛ с помощью обычных глюкометров. Врачи решили заменить обычные глюкометры на госпитальные. Одним из госпитальных глюкометров, зарегистрированных в РФ, является Akku-Чек Информ II производства компании Roche

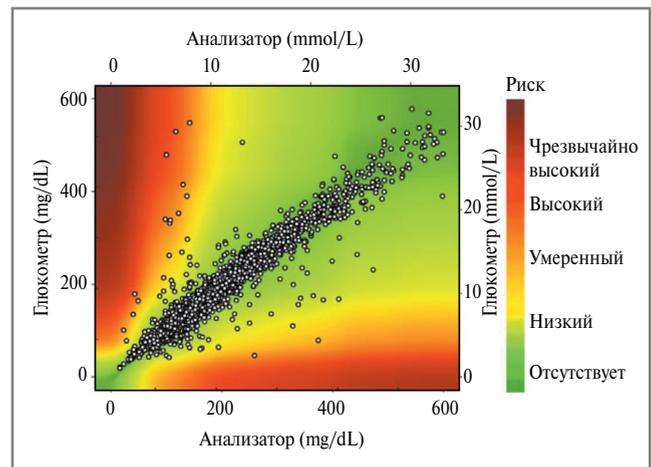


Рис. 3. Демонстрационная номограмма SEG на сайте SEG Software [10]. На номограмму SEG нанесены результаты 600 измерений C_{GL} с помощью глюкометра. Каждый результат глюкометра сопоставлен с результатом анализатора. На номограмме обозначены 5 зон с разной степенью риска. Зеленый цвет – нулевой риск, желтый – незначительный риск, оранжевый – умеренный риск, красный – высокий риск, коричневый – очень высокий риск.

Fig. 3. Demonstration of SEG plot on the SEG Software website [10]. The results of 600 measurements of C_{GL} using a glucose meter are plotted on the SEG plot. Each glucose meter result is compared with the analyzer result. The plot shows 5 zones with different risk degrees. Green = zero risk, yellow = negligible risk, orange = moderate risk, red = high risk, brown = very high risk.

Diagnostics, Германия. Согласно документации производителя глюкометр:

- может измерять C_{GL} в капиллярной, венозной и артериальной крови, в том числе в пробах крови с антикоагулянтами;
- имеет сенсорный экран с возможностью ввода цифровых и буквенных символов, программное обеспечение, которое регистрирует сведения о пациенте и результаты измерений C_{GL} в памяти глюкометра и автоматически передает эти данные в МИС;
- отображает результат измерения как C_{GL} в плазме (результат глюкометра соответствует результату лабораторного анализатора, измеряющего C_{GL} в плазме крови);
- по точности соответствует требованиям ISO 15197.

Кроме того, в нескольких пострегистрационных испытаниях Akku-Чек Информ II показано, что его точность соответствует требованиям РОСТ12-А3 [14, 15].

Эти сведения позволяют считать, что Akku-Чек Информ II вполне подходит для ИМЛ в РДКБ – филиале ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». Тем не менее врачи сочли необходимым провести испытание глюкометра на предмет его соответствия требованиям ISO 15197 и РОСТ12-А3. Оно и стало целью настоящей работы.

Материалы и методы

Испытание проводили с соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации [16] и Федеральном законе РФ №323-ФЗ от 21.11.2011 [17]. План испытания одобрен локальным этическим комитетом РДКБ – филиала ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» (протокол №3 от 23.11.2021).

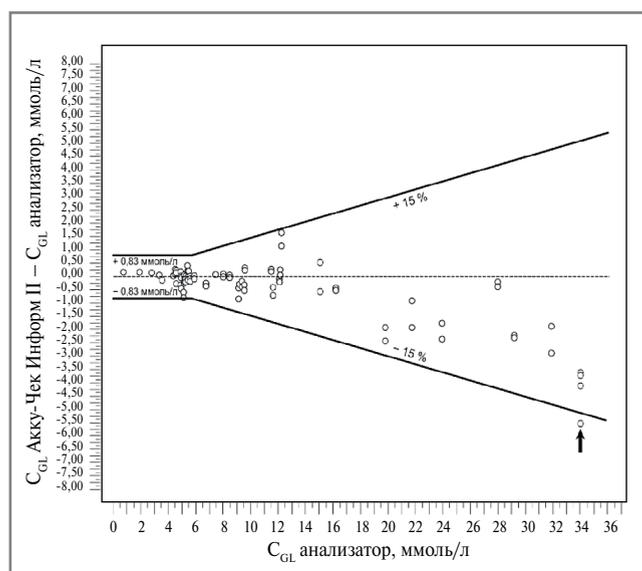


Рис. 4. Оценка соответствия аналитической точности глюкометра Акку-Чек Информ II требованиям ISO 15197.

Пунктир: линия идеальных совпадений результатов Акку-Чек Информ II и анализатора. Тонкие сплошные линии: границы диапазона допустимых отклонений по ISO 15197. Стрелка: результат, выходящий за допустимый диапазон. Абсцисса: C_{GL} , измеренные анализатором, ммоль/л. Ордината: разность между C_{GL} , измеренными Акку-Чек Информ II и анализатором, ммоль/л.

Fig. 4. Assessment of the Accu-Chek Inform II glucose meter analytical accuracy compliance with the ISO 15197. The dotted line is a line of the perfect match between the results of the Accu-Chek Inform II glucose meter and the analyzer. Thin solid lines are the limits of the range of permissible deviations according to ISO 15197. The arrow indicates an out-of-range result. The X-axis is C_{GL} measured by the analyzer, mmol/L. The Y-axis is a difference between C_{GL} measured by the Inform glucose meter and analyzer, mmol/L.

Операционные параметры Акку-Чек Информ II оценивали путем параллельных измерений C_{GL} в пробах капиллярной крови с помощью Акку-Чек Информ II и в соответствующих образцах плазмы, полученных из этих проб, с помощью референтного биохимического анализатора Cobas c311. Детальные технические описания Акку-Чек Информ II и анализатора приведены в приложении к статье. Пробы крови брали у 48 добровольцев, в том числе у 19 пациентов и 29 сотрудников РДКБ – филиала ГИАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова», подписавших согласие на участие в испытании. Детальные сведения о добровольцах приведены в приложении к статье. Кровь брали из подушечек пальцев. Для проколов кожи использовали скарификаторы Greiner Safety 2 mm (Greiner Bio-One GmbH, Австрия). Не менее 0,4 мл крови собирали в микропробирки с гепаринатом лития MiniCollect Vacuette Li-Нер 0,5 ml (Greiner Bio-One GmbH, Австрия).

Согласно ISO 15197 и ГОСТ12-А3 при испытаниях глюкометров измерения C_{GL} должны проводиться в пробах крови с гематокритом (Hct) в диапазоне, указанном производителем. Для Акку-Чек Информ II этот диапазон составляет 10–65%. Поэтому перед измерением C_{GL} в пробе крови определяли Hct методом центрифугирования в капилляре. Если Hct находился в указанном диапазоне, пробу допускали к измерениям C_{GL} .

Согласно ISO 15197 и ГОСТ12-А3 часть измерений C_{GL} необходимо проводить в пробах крови с очень низкими, «гипогликемическими», C_{GL} (<3 ммоль/л) и очень высокими, «сильно гипергликемическими», C_{GL} (>22 ммоль/л). Поскольку вероятность получения нативных проб крови с такими C_{GL} мала, допускается использование модифицированных проб с искусственно измененными C_{GL} . В нашем испытании модифицированные пробы с очень низкими C_{GL} получали путем «состаривания» проб при 37°C, пробы с очень высокими C_{GL} – путем добавления к пробам концентрированного раствора глюкозы.

В каждой пробе выполняли как минимум 2 измерения C_{GL} с помощью Акку-Чек Информ II. Затем микропробирку с кровью центрифугировали, отбирали плазму и дважды измеряли в ней C_{GL} на анализаторе. Результаты всех измерений регистрировали в таблице Microsoft Excel и затем анализировали с помощью медико-статистической программы MedCalc [18]. Данные проверяли на наличие выбросов с помощью критерия Граббса. Нормальность распределений данных проверяли методом Шапиро–Уилка. Оценивали следующие операционные параметры:

- аналитическую точность – по диаграммам Блэнда–Алтмана;
- клиническую точность – по номограммам SEG и SEG;
- линейность – методом регрессионного анализа;
- воспроизводимость – путем расчета индивидуальных CV результатов измерений C_{GL} в каждой пробе и расчета среднего CV и медианы CV;
- MARD – как среднее модулей относительных отклонений результатов Акку-Чек Информ II от результатов анализатора.

Результаты

С помощью глюкометра Акку-Чек Информ II выполнили в общей сложности 99 измерений C_{GL} в пробах капиллярной крови с C_{GL} в диапазоне 0,7–34 ммоль/л, в том числе 22 измерения в пробах с C_{GL} <5,55 ммоль/л и 77 измерений в пробах с C_{GL} ≥5,55 ммоль/л. С помощью референтного анализатора выполнили 48 двойных измерений C_{GL} в соответствующих пробах плазмы. Результаты измерений представлены в приложении к статье.

Результаты оценки соответствия Акку-Чек Информ II требованиям ISO 15197

Соответствие Акку-Чек Информ II первому требованию ISO 15197 оценили по диаграмме Блэнда–Алтмана (рис. 4).

Все 22 (100%) из 22 результатов Акку-Чек Информ II в пробах крови с C_{GL} <5,55 ммоль/л отклоняются от результатов анализатора менее чем на ±0,83 ммоль/л. Только 1 из 77 результатов измерений в пробах крови с C_{GL} ≥5,55 ммоль/л, а именно результат в модифицированной пробе крови с C_{GL} 34 ммоль/л, отклоняется от результата анализатора на -16,23%, т.е. находится вне допустимого диапазона отклонений (±15%). Иначе говоря, 98,7% результатов Акку-Чек Информ II отклоняются от результатов анализатора не более чем на ±15% в диапазоне C_{GL} ≥5,55 ммоль/л. Таким образом, 98 (98,98%) из 99 результатов Акку-Чек Информ II находятся в допустимом диапазоне, что дает основание говорить о соответствии аналитической точности Акку-Чек Информ II требованиям ISO 15197.

Соответствие Акку-Чек Информ II второму требованию ISO 15197 оценили по номограмме SEG (рис. 5).

Девяносто девять (100%) из 99 результатов измерений C_{GL} , выполненных с помощью Акку-Чек Информ II,

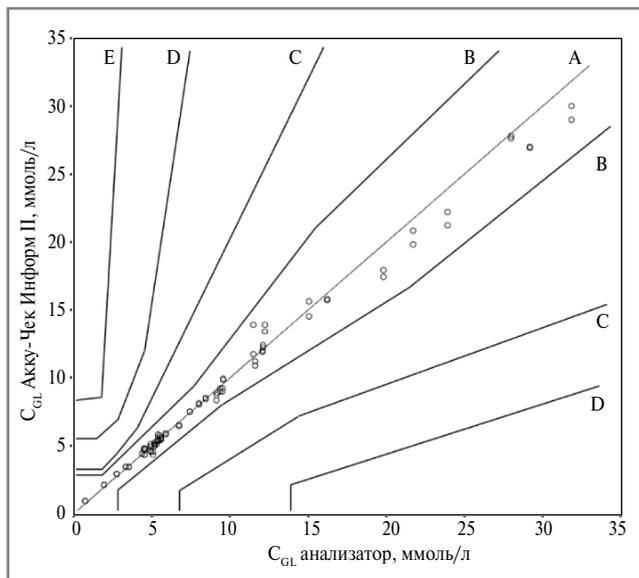


Рис. 5. Оценка соответствия клинической точности глюкометра Акку-Чек Информ II требованиям ISO 15197. Пунктир: линия идеальных совпадений результатов Акку-Чек Информ II и анализатора. Сплошные линии: границы зон риска. Абсцисса: C_{GL} , измеренные анализатором, ммоль/л. Ордината: C_{GL} , измеренные Акку-Чек Информ II, ммоль/л.

Fig. 5. Assessment of the Accu-Chek Inform II glucose meter clinical accuracy compliance with the ISO 15197. The dotted line is a line of the perfect match between the results of the Accu-Chek Inform II glucose meter and the analyzer. Solid lines are the boundaries of the risk zones. The X-axis is C_{GL} measured by the analyzer, mmol/L. The Y-axis is C_{GL} measured by the Accu-Chek Inform II glucose meter, mmol/L.

находятся в зоне А, что дает основание говорить о соответствии клинической точности Акку-Чек Информ II требованиям ISO 15197.

Клиническую точность Акку-Чек Информ II дополнительно оценили с помощью номограммы SEG (рис. 6).

На номограмме SEG все результаты измерений C_{GL} , выполненных с помощью Акку-Чек Информ II, находятся в зоне отсутствия риска, что дает основание говорить о высокой клинической точности и безопасности Акку-Чек Информ II.

Результаты оценки соответствия Акку-Чек Информ II требованиям РОСТ12-А3

Соответствие Акку-Чек Информ II требованиям РОСТ12-А3 оценивали по диаграмме Блэнда–Алтмана (рис. 7).

За пределами диапазона отклонений, регламентируемого первым требованием РОСТ12-А3 ($\pm 12,5\%$ или $\pm 0,67$ ммоль/л), находятся 3 (3,03%) из 99 результатов Акку-Чек Информ II, т.е. 96,97% результатов находятся в допустимых пределах. При этом 99 (100%) из 99 результатов Акку-Чек Информ II находятся в пределах диапазона, регламентируемого вторым требованием РОСТ12-А3 ($\pm 20\%$ или $\pm 0,83$ ммоль/л). Это дает основание говорить о соответствии аналитической точности Акку-Чек Информ II требованиям РОСТ12-А3.

Результаты оценки линейности

Линейность результатов измерений C_{GL} , выполненных с помощью Акку-Чек Информ II, оценили методом регрессионного анализа (рис. 8).

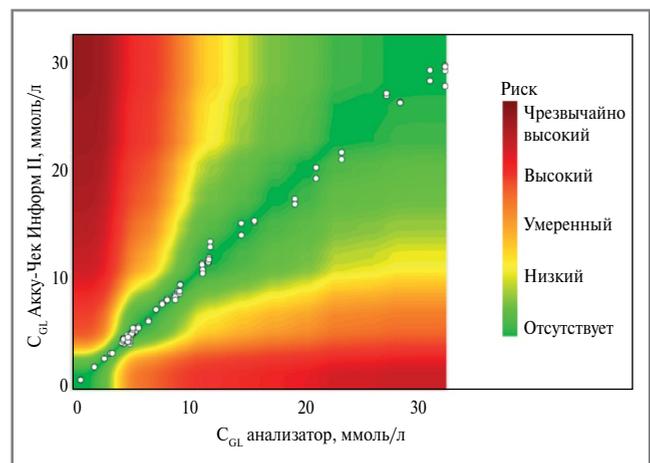


Рис. 6. Оценка клинической точности глюкометра Акку-Чек Информ II по номограмме SEG.

Fig. 6. Assessment of the Accu-Chek Inform II glucose meter clinical accuracy according to the SEG plot.

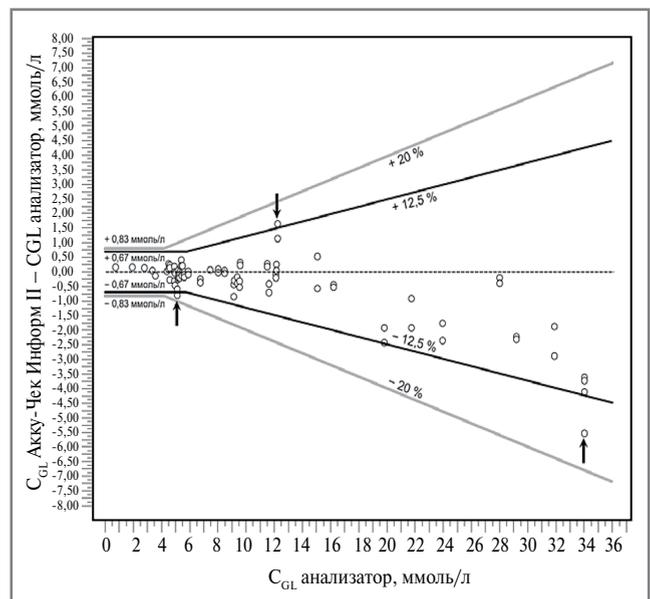


Рис. 7. Оценка соответствия аналитической точности глюкометра Акку-Чек Информ II требованиям РОСТ12-А3. Пунктир: линия идеальных совпадений результатов Акку-Чек Информ II и анализатора. Черные линии: границы диапазона допустимых отклонений согласно первому требованию РОСТ12-А3. Серые линии: границы диапазона допустимых отклонений согласно второму требованию РОСТ12-А3. Стрелки: результаты, выходящие за пределы допустимых диапазонов. Абсцисса: C_{GL} , измеренные анализатором, ммоль/л; ордината: разность между C_{GL} , измеренными Акку-Чек Информ II и анализатором, ммоль/л.

Fig. 7. Assessment of the Accu-Chek Inform II analytical accuracy compliance with the РОСТ12-А3. The dotted line is a line of the perfect match between the results of the Accu-Chek Inform II glucose meter and the analyzer. Black lines are the limits of the range of permissible deviations according to the РОСТ12-А3 first requirement. Grey lines are the limits of the range of permissible deviations according to the РОСТ12-А3 second requirement. The arrows indicate out-of-range results. The X-axis is C_{GL} measured by the analyzer, mmol/L; the Y-axis is the difference between C_{GL} measured by the Accu-Chek Inform II glucose meter and the analyzer, mmol/L.

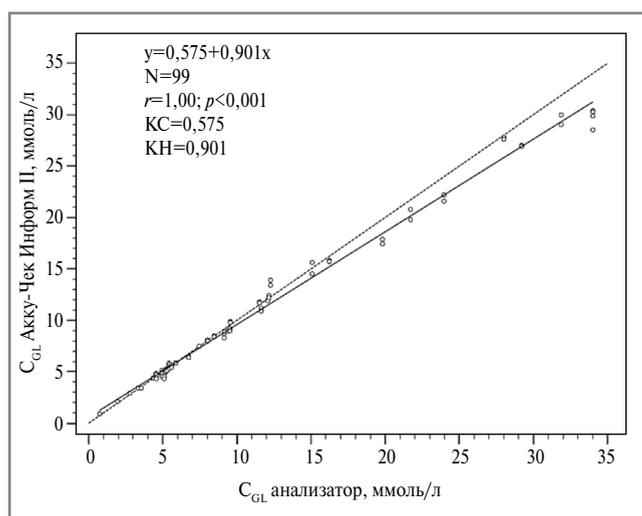


Рис. 8. Оценка линейности глюкометра Акку-Чек Информ II. Сплошная линия: кривая регрессии. Пунктир: линия идеальных совпадений результатов Акку-Чек Информ II и анализатора. В верхней части рисунка записано уравнение регрессии, где r – коэффициент корреляции, KC – коэффициент сдвига, KH – коэффициент наклона. Абсцисса: C_{GL} , измеренные анализатором, ммоль/л; ордината: C_{GL} , измеренные Акку-Чек Информ II, ммоль/л.

Fig. 8. Assessment of the linearity of the Accu-Chek Inform II glucose meter. The solid line is a regression curve. The dotted line is a line of the perfect match between the results of the Accu-Chek Inform II and the analyzer. In the top of the figure, the regression equation is written, where r – correlation coefficient; KC – shift factor; KH – slope coefficient. The X-axis is C_{GL} measured by the analyzer, mmol/L; the Y-axis is C_{GL} measured by the Accu-Chek Inform II, mmol/L.

Коэффициент корреляции $r=1$, что свидетельствует о высокой линейности Акку-Чек Информ II при измерениях C_{GL} в диапазоне от 0,7 до 34 ммоль/л. Коэффициент наклона, равный 0,901, говорит о том, что Акку-Чек Информ II имеет небольшую отрицательную систематическую погрешность, т.е. результаты Акку-Чек Информ II постоянно слегка отклоняются в меньшую сторону от результатов референтного анализатора. Эта погрешность равна коэффициенту сдвига и составляет в среднем 0,575 ммоль/л.

Результаты оценки воспроизводимости

Среднее арифметическое CV составило 1,38% (95% доверительный интервал – ДИ 0,95–1,81%), медиана CV составила 1,13% (95% ДИ 0,49–1,55%). Таким образом, Акку-Чек Информ II обладает хорошей воспроизводимостью.

Результаты оценки MARD

Среднее арифметическое MARD составило 4,89% (95% ДИ 3,98–5,8%), медиана MARD составила 3,76% (95% ДИ 2,94–4,24%). Таким образом, Акку-Чек Информ II имеет приемлемую MARD.

Обсуждение

Испытание глюкометра Акку-Чек Информ II проводилось по инициативе врачей РДКБ – филиала ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», финансировалось из бюджета больницы и, соответственно, являлось независимым пострегистрационным испытанием. Установили, что Акку-Чек Информ II обладает высокой аналитической и клинической точностью, высокой линейностью, хорошей воспроизводимостью и приемлемой MARD и соответствует требованиям ISO 15197 и РОСТ12-A3 в части аналитической и клинической точности.

На основании результатов испытания врачи и руководство РДКБ – филиала ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» – окончательно решили заменить обычные глюкометры на госпитальные глюкометры Акку-Чек Информ II и использовать их для ИМЛ в приемном отделении и в отделениях терапевтического и хирургического профиля. Кроме того, результаты испытания позволяют рекомендовать госпитальный глюкометр Акку-Чек Информ II для выполнения ИМЛ в ЛПУ, в том числе в детских больницах.

Конфликт интересов. Все авторы не являются сотрудниками или консультантами компании Roche Diagnostics, не оказывали и не оказывают этой компании какие-либо оплачиваемые услуги.

Conflict of interest. All authors are not employees or consultants of Roche Diagnostics and have not received any compensation from Roche Diagnostics.

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 РДКБ – филиала ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (протокол №3 от 23.11.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Russian Children's Clinical Hospital – Branch of Pirogov Russian National Research Medical University (protocol №3 dated 23.11.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

ИМЛ – измерения по месту лечения
ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение
МИС – медицинская информационная система
СД – сахарный диабет

C_{GL} – концентрация глюкозы в крови
Hct – гематокрит
MARD – средняя погрешность измерений

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Потолинская Ю.В., и др. Влияние гипергликемии на результаты чрескожных коронарных вмешательств у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Терапевтический архив*. 2017;89(9):25-9 [Bessonov IS, Kuznetsov VA, Potolinskaya YuV, et al. Impact of hyperglycemia on the results of percutaneous coronary interventions in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(9):25-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789925-29
2. Rosinha PMO, Inácio IMR, de Moura Teixeira SM, et al. Hyperglycemia in hospitalized patients of a tertiary care hospital: prevalence and treatment in two cross-sectional evaluations (2011–2020). *Arch Endocrinol Metab*. 2022;66(2):214-21. DOI:10.20945/2359-399700000452
3. Cruz P, Blackburn MC, Tobin GS. A Systematic Approach for the Prevention and Reduction of Hypoglycemia in Hospitalized Patients. *Curr Diab Rep*. 2017;17(11):117. DOI:10.1007/s11892-017-0934-8
4. International Organization for Standardization. ISO 15197:2013 In vitro diagnostic test systems requirements for blood-GLucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Available at: <https://www.iso.org/standard/54976.html#:~:text=ISO%2015197%3A2013%20specifies%20requirements,performance%20by%20the%20intended%20users/> Accessed: 29.11.2023.
5. ГОСТ Р ИСО 15197-2015. Национальный стандарт Российской Федерации «Тест-системы для диагностики in vitro. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета». Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. М.: Стандартинформ, 2015. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200120137>. Ссылка активна на 29.11.2023 [GOST R ISO 15197-2015. Natsional'nyi standart Rossiiskoi Federatsii "Test-sistemy dlia diagnostiki in vitro. Trebovaniia k sistemam monitoringa gliukozy v krvi dlia samokontrolia pri lechenii sakharnogo diabeta". Federal'noe agentstvo po tekhnicheskomu regulirovaniu i metrologii. Moscow: Standartinform, 2015. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200120137>. Accessed: 29.11.2023 (in Russian)].
6. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307-10.
7. Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, et al. Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood GLucose. *Diabetes Care*. 1987;10(5):622-8. DOI:10.2337/diacare.10.5.622
8. Parkes JL, Slatin SL, Pardo S, Ginsberg BH. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. *Diabetes Care*. 2000;23(8):1143-8. DOI:10.2337/diacare.23.8.1143
9. Kovatchev BP, Wakeman CA, Breton MD, et al. Computing the surveillance error grid analysis: procedure and examples. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8(4):673-84. DOI:10.1177/1932296814539590
10. Blood glucose Monitoring System Surveillance Program. Available at: <https://www.diabetestechology.org/seg.shtml>. Accessed: 29.11.2023.
11. CLSI. Point-of-Care Blood Glucose Testing in Acute and Chronic Care Facilities; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document POCT12-A3. Wayne, PA, Clinical and Laboratory Standards Institute. 2013. Available at: <https://clsi.org/standards/products/point-of-care-testing/documents/poct12>. Accessed: 29.11.2023.
12. Freckmann G, Mende J, Pleus S, et al. Mean Absolute Relative Difference of Blood GLucose Monitoring Systems and Relationship to ISO 15197. *J Diabetes Sci Technol*. 2022;16(5):1089-95. DOI:10.1177/19322968211001402
13. Тимофеев А.В., Хайбулина Э.Т., Мамонов Р.А., Горст К.А. Проверка аналитических характеристик трех моделей глюкометров. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;21(1):39-45 [Timofeev AV, Khaibulina ET, Mamonov RA, Gorst KA. Proverka analiticheskikh kharakteristik trekh modelei gliukometrov. *Klinicheskaia laboratornaia diagnostika*. 2016;21(1):39-45 (in Russian)].
14. Mitsios JV, Ashby LA, Haverstick DM, et al. Analytic evaluation of a new glucose meter system in 15 different critical care settings. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(5):1282-7. DOI:10.1177/193229681300700518
15. Nichols JH, Brandler ES, Fantz CR, et al. A Multicenter Evaluation of a Point-of-Care Blood Glucose Meter System in Critically Ill Patients. *J Appl Lab Med*. 2021;6(4):820-33. DOI:10.1093/jalm/jfab005
16. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964 and amended by the 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013. Available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects>. Accessed: 29.11.2023.
17. Федеральный закон Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201111220007>. Ссылка активна на 29.11.2023 [Federal law of the Russian Federation 323-FZ of 21 November 2011. "Basic principles of health care in the Russian Federation". Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201111220007>. Accessed: 29.11.2023 (in Russian)].
18. MedCalc® Statistical Software version 22.016. MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium. Available at: <https://www.medcalc.org>. Accessed: 29.11.2023.

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.11.2023



OMNIDOCTOR.RU

Измерения глюкозы по месту лечения: пострегистрационное испытание госпитального глюкометра Акку-Чек Информ II. ПРИЛОЖЕНИЕ

Е.Е. Петрайкина, Н.А. Маянский, Е.С. Дёмина, И.В. Карамышева, К.А. Горст, А.В. Тимофеев[✉]

Характеристика популяции добровольцев

В испытание включили в общей сложности 48 добровольцев, в том числе группу подростков с СД 1-го типа – СД ($n = 19$) и группу взрослых добровольцев ($n = 29$).

Доброволец	Пол	Возраст, лет	Вес, кг	Рост, см	ИМТ	Диагноз
01	М	15,3	45	155	18,7	СД 1
02	Ж	39,8	65	162	24,8	Здорова
03	Ж	32,9	68	164	25,3	СД 1
04	М	17,3	68	178	21,5	СД 1
05	М	17,8	65	180	20,1	СД 1
06	М	56,9	120	185	35,1	СД 2
07	Ж	26,0	51	158	20,4	Здорова
08	Ж	52,6	52	155	21,6	Здорова
09	Ж	23,0	58	167	20,8	Пограничная гипергликемия
10	М	30,4	99	184	29,2	Здоров
11	Ж	26,5	78	181	23,8	Здорова
12	Ж	24,9	54	168	19,1	Здорова
13	М	39,4	86	178	27,1	Здоров
14	Ж	17,4	53	166	19,2	СД 1
15	М	17,8	68	183	20,3	СД 1
16	М	16,4	50	174	16,5	СД 1
17	Ж	35,7	64	163	24,1	Здорова
18	М	39,2	92	190	25,3	СД 1
19	Ж	17,8	61	164	22,7	СД 1
20	М	23,9	81	185	23,7	Здоров
21	М	24,8	75	170	26,0	Здоров
22	Ж	29,8	72	163	27,1	Здорова
23	М	38,8	84	184	24,8	Здоров
24	М	15,6	61	165	22,4	Здоров
25	М	15,9	72	178	22,7	СД 1
26	М	36,3	80	178	25,2	Здоров
27	М	17,0	62	168	22,0	СД 1
28	М	66,1	100	174	33,0	Здоров
29	М	68,0	82	181	25,0	Здоров
30	Ж	15,7	48	158	19,2	СД 1
31	М	36,9	91	191	24,9	Здоров
32	Ж	29,8	44	155	18,3	Здорова
33	М	29,7	80	185	23,4	Здоров
34	Ж	25,9	48	163	18,1	Здорова
35	М	67,9	87	185	25,4	Здоров
36	М	21,7	78	184	23,0	Здоров
37	М	17,5	80	180	24,7	СД 1
38	М	16,6	111	185	32,4	СД 1
39	М	17,8	62	180	19,1	СД 1
40	Ж	17,9	49	157	19,9	СД 1
41	Ж	53,0	56	154	23,6	Здорова
42	Ж	32,0	68	164	25,3	Здорова
43	Ж	65,4	80	162	30,5	Здорова
44	М	20,7	102	185	29,8	Здоров
45	М	17,0	63	172	21,3	СД 1
46	М	15,0	70	185	20,5	СД 1
47	М	16,1	75	175	24,5	СД 1
48	М	16,0	62	172	21,0	СД 1

Половозрастная характеристика всей популяции добровольцев

$n = 48$; М:Ж = 30:18; возрастная характеристика ($W = 0,82$, распределение по возрасту не нормальное):
 $Min = 15,0$; $Max = 68,0$; $Me = 24,9$ (95% ДИ 17,8–30).

Половозрастная характеристика группы подростков с СД 1

$n = 19$; М:Ж = 15:4; возрастная характеристика ($W = 0,91$, распределение по возрасту нормальное):
 $Min = 15,0$; $Max = 17,9$; $\bar{X} = 16,8$ (95% ДИ 16,3–17,3).

Половозрастная характеристика группы взрослых добровольцев

$n = 29$; М:Ж = 15:14; возрастная характеристика ($W = 0,87$, распределение по возрасту не нормальное):
 $Min = 20,1$; $Max = 68,0$; $Me = 32,5$ (95% ДИ 27,1–37,1).

Детальное техническое описание глюкометра Акку-Чек Информ II**Глюкометр (измерительный элемент системы)**

Наименование	Экспресс-анализатор (глюкометр) портативный для контроля уровня глюкозы крови «Акку-Чек Информ II» (Accu-Chek® Inform II System)
Производитель	Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse, 116 D-68305 Mannheim, Germany
Регистрационное удостоверение в РФ	ФСЗ 2011/11037 от 06.12.2011
Каталожный номер	05060303
Код GTIN	04015630945757
Партия	05704261
Заводской номер	UU14446116
Дата изготовления	26.05.2020

Тест-полоски (аналитический элемент системы)

Наименование	Тест-полоски Акку-Чек Информ II / Accu-Chek Inform II EU2
Производитель	Тот же
Регистрационное удостоверение в РФ	РЗН 2013/687 от 17.05.2016
Каталожный номер	05942861044
Партия	479653
Срок годности	31.08.2022
Код	653
Диапазон C_{GL}^b	Уровень 1: 1,7 – 3,3 ммоль/л. Уровень 2: 14,5 – 19,6 ммоль/л

Базовый модуль/зарядное устройство

Наименование	Базовый модуль «Акку-Чек Информ II» / Accu-Chek Inform II Base Unit Light
Производитель	Тот же
Регистрационное удостоверение в РФ	ФСЗ 2011/11037 от 06.12.2011
Каталожный номер	08376824
Код GTIN	07613336155332
Заводской номер	UU51027011
Дата изготовления	25.09.2020

Считыватель кода тест-полосок

Наименование	Считыватель кода для «Акку-Чек Информ II» / Accu-Chek Inform II Code Key Reader
Производитель	Тот же
Регистрационное удостоверение в РФ	ФСЗ 2011/11037 от 06.12.2011
Каталожный номер	04884671 001
Заводской номер	UU61051986

Контрольный раствор для проверки работоспособности системы

Наименование	Контрольный раствор Accu-Chek Performa Control 1x2.5 mL Control 1 1x2.5 mL
Производитель	Тот же
Регистрационное удостоверение в РФ	РЗН 2018/7185 от 23.05.2018
Каталожный номер	04861736
Код GTIN	04015630007257
Партия	00101023
Срок годности	31.01.2022
Диапазон показаний глюкометра при проверке с контрольным раствором	1,7–3,3 ммоль/л

Данные о точности глюкометра Акку-Чек Информ II

Точность системы:		
Данные о точности системы при концентрации глюкозы ниже 5,55 ммоль/л (ниже 100 мг/дл)		
в пределах $\pm 0,28$ ммоль/л (в пределах ± 5 мг/дл)	в пределах $\pm 0,56$ ммоль/л (в пределах ± 10 мг/дл)	в пределах $\pm 0,83$ ммоль/л (в пределах ± 15 мг/дл)
138/174 (79,3 %)	171/174 (98,3 %)	174/174 (100 %)
Данные о точности системы при концентрации глюкозы равной или выше 5,55 ммоль/л (равной или выше 100 мг/дл)		
в пределах ± 5 %	в пределах ± 10 %	в пределах ± 15 %
258/426 (60,6 %)	387/426 (90,8 %)	421/426 (98,8 %)
Данные о точности системы при концентрации глюкозы от 1,2 ммоль/л (21 мг/дл) до 30,04 ммоль/л (547 мг/дл)		
в пределах $\pm 0,83$ ммоль/л или в пределах ± 15 % (в пределах ± 15 мг/дл или в пределах ± 15 %)		
595/600 (99,2 %)		

Фрагмент листовки-вкладыша из упаковки тест-полосок к глюкометру Акку-Чек Информ II. В этом фрагменте представлены результаты оценки точности Акку-Чек Информ II. Как видно, точность по сведениям производителя удовлетворяет первому требованию ISO15197.

Референтный анализатор

Использовали биохимический анализатор Cobas c311 (производитель – Roche Diagnostics, Inc., США; заводской номер 2019087004). Измерения C_{GL} выполняли в соответствии с руководством по эксплуатации анализатора, в штатном режиме. Принцип измерения C_{GL} в анализаторе: глюкоза, содержащаяся в пробе, фосфорилируется гексокиназой в присутствии АТФ и ионов Mg^{2+} . В результате образуются глюкозо-6-фосфат и АДФ. Затем глюкозо-6-фосфат окисляется глюкозо-6-фосфатдегидрогеназой в присутствии НАД⁺. В результате глюкозо-6-фосфат превращается в 6-фосфоглюконат, а НАД⁺ восстанавливается до НАД·Н. Содержание НАД·Н в реакционной смеси оценивают спектрофотометрически. C_{GL} в пробе пропорциональна изменению поглощения пробы при 340/380 нм. Для измерений C_{GL} на анализаторе использовали штатный реагент GLUC3 (REF04404483 190). При использовании этого реагента обеспечивается линейность измерений C_{GL} в диапазоне 0,6–45 ммоль/л; CV не превышает 1,25%.

Результаты параллельных измерений C_{GL} , выполненных с помощью глюкометра Акку-Чек Информ II и анализатора

Доброволец	Ист, %	C_{GL} Г, ммоль/л ^а	C_{GL} А, ммоль/л ^б	$\bar{X} C_{GL}$ А, ммоль/л ^в	Откл, ммоль/л ^г	ОтклОтн, % ^д	OO , % ^е
01	49,0	4,3	4,47	4,57	-0,27	-5,88	5,88
		4,3	4,67		-0,27	-5,88	5,88
02	53,0	8,9	9,23	9,19	-0,29	-3,11	3,11
		8,9	9,14		-0,29	-3,11	3,11
03	41,0	3,4	3,30	3,35	0,05	1,38	1,38
		3,4	3,40		0,05	1,38	1,38
04	51,6	20,8	21,77	21,73	-0,93	-4,26	4,26
		19,8	21,68		-1,93	-8,86	8,86
05	50,0	15,7	16,23	16,23	-0,53	-3,28	3,28
		15,8	16,23		-0,43	-2,67	2,67
06	53,5	9,9	9,53	9,57	0,33	3,40	3,40
		9,8	9,62		0,23	2,35	2,35
07	42,1	5,3	5,35	5,44	-0,14	-2,64	2,64
		5,3	5,54		-0,14	-2,64	2,64

Доброволец	Нст, %	C _{GL} Г, ммоль/л ^а	C _{GL} А, ммоль/л ^б	X _{C_{GL} А} , ммоль/л ^б	Откл, ммоль/л ^г	ОтклОтн, % ^а	ОО , % ^с
08	46,5	9,2	9,23	9,38	-0,18	-1,92	1,92
		9,0	9,53		-0,38	-4,05	4,05
09	52,4	8,7	9,04	9,14	-0,44	-4,79	4,79
		8,3	9,23		-0,84	-9,16	9,16
10	47,4	5,7	5,54	5,49	0,21	3,79	3,79
		5,7	5,44		0,21	3,79	3,79
11	45,0	5,1	5,15	5,20	-0,10	-1,93	1,93
		5,1	5,25		-0,10	-1,93	1,93
12	48,0	5,5	5,54	5,59	-0,09	-1,60	1,60
		5,4	5,64		-0,19	-3,39	3,39
13	51,0	4,9	4,86	4,91	-0,01	-0,18	0,18
		5,1	4,96		0,19	3,89	3,89
14	43,0	22,2	23,91	23,96	-1,76	-7,35	7,35
		21,6	24,01		-2,36	-9,85	9,85
15	50,0	5,1	5,15	5,20	-0,10	-1,93	1,93
		5,0	5,25		-0,20	-3,85	3,85
16	43,5	6,5	6,71	6,76	-0,26	-3,79	3,79
		6,4	6,80		-0,36	-5,27	5,27
17	44,7	5,4	5,35	5,44	-0,04	-0,80	0,80
		5,4	5,54		-0,04	-0,80	0,80
18	42,3	11,8	11,47	11,52	0,28	2,44	2,44
		11,7	11,57		0,18	1,57	1,57
19	38,5	13,9	12,15	12,25	1,65	13,49	13,49
		13,4	12,35		1,15	9,41	9,41
20	38,0	4,4	4,37	4,37	0,03	0,59	0,59
		4,4	4,37		0,03	0,59	0,59
21	30,0	4,3	5,15	5,10	-0,80	-15,74	15,74
		4,5	5,05		-0,60	-11,82	11,82
22	40,0	4,5	4,96	4,96	-0,46	-9,23	9,23
		4,5	4,96		-0,46	-9,23	9,23
23	44,0	4,9	5,15	5,15	-0,25	-4,89	4,89
		5,2	5,15		0,05	0,93	0,93
24	42,0	4,8	4,47	4,52	0,28	6,19	6,19
		4,6	4,57		0,08	1,77	1,77
25	41,5	4,6	4,86	4,91	-0,31	-6,29	6,29
		4,6	4,96		-0,31	-6,29	6,29
26	48,5	5,6	5,54	5,59	0,01	0,19	0,19
		5,5	5,64		-0,09	-1,60	1,60
27	41,0	7,5	7,48	7,44	0,06	0,86	0,86
		7,5	7,39		0,06	0,86	0,86
28	43,0	5,3	5,25	5,30	0,00	0,04	0,04
		5,1	5,35		-0,20	-3,73	3,73
29	50,0	2,1	1,94	1,94	-0,10	-1,84	1,84
		2,1	1,94		0,16	8,02	8,02
30	40,5	17,9	19,64	19,83	-1,93	-9,73	9,73
		17,4	20,02		-2,43	-12,25	12,25
31	41,2	28,5	34,12	34,02	-5,52	-16,23	16,23
		29,9			-4,12	-12,12	12,12
32	58,0	30,4	33,92	29,21	-3,62	-10,65	10,65
		30,3			-3,72	-10,94	10,94
33	48,4	27,0	29,16	2,77	-2,21	-7,57	7,57
		26,9	29,26		-2,31	-7,91	7,91
34	43,3	2,9	2,72	28,00	0,13	4,68	4,68
		2,9	2,82		0,13	4,68	4,68
		27,6	27,80		-0,40	-1,41	1,41

Доброволец	Нст, %	$C_{GL} \Gamma$, ммоль/л ^а	$C_{GL} A$, ммоль/л ^б	$\bar{X}C_{GL} A$, ммоль/л ^в	Откл, ммоль/л ^г	ОтклОтн, % ^д	ОО , % ^е
		27,8	28,19		-0,20	-0,70	0,70
		30,0	31,88		-1,88	-5,91	5,91
35	47,1	29,0	31,88	31,88	-2,88	-9,04	9,04
		0,9	0,68		0,17	23,45	23,45
36	53,3	0,9	0,78	0,73	0,17	23,45	23,45
		11,9	12,15		-0,20	-1,67	1,67
37	49,0	12,0	12,05	12,10	-0,10	-0,84	0,84
		9,0	9,62		-0,53	-5,52	5,52
38	48,5	9,2	9,43	9,53	-0,33	-3,42	3,42
		4,8	4,67		0,23	5,06	5,06
39	46,2	4,7	4,47	4,57	0,13	2,88	2,88
		8,1	8,07		0,08	1,00	1,00
40	40,0	8,0	7,97	8,02	-0,02	-0,24	0,24
		5,6	5,25		0,21	3,80	3,80
41	44,1	5,8	5,54	5,39	0,41	7,51	7,51
		5,9	5,83		0,02	0,32	0,32
42	41,4	5,8	5,93	5,88	-0,08	-1,38	1,38
		4,5	4,96		-0,46	-9,23	9,23
43	50,0	4,9	4,96	4,96	-0,06	-1,16	1,16
		3,4	3,60		-0,15	-4,17	4,17
44	52,0	3,4	3,50	3,55	-0,15	-4,17	4,17
		15,6	15,26		0,53	3,54	3,54
45	44,5	14,5	14,87	15,07	-0,57	-3,76	3,76
		8,5	8,46		0,04	0,51	0,51
46	52,5	8,4	8,46	8,46	-0,06	-0,67	0,67
		12,4	12,25		0,25	2,05	2,05
47	44,0	12,2	12,05	12,15	0,05	0,41	0,41
		11,2	11,66		-0,42	-3,58	3,58
48	49,0	10,9	11,57	11,62	-0,72	-6,16	6,16

^а $C_{GL} \Gamma$ — результаты измерений C_{GL} в капиллярной крови, выполненных с помощью глюкометра Акку-Чек Информ II;

^б $C_{GL} A$ — результаты измерений C_{GL} в плазме, выполненных с помощью референтного анализатора;

^в $\bar{X}C_{GL} A$ — среднее значение результатов измерений C_{GL} в плазме, выполненных с помощью анализатора;

^г Откл — отклонение результата Акку-Чек Информ II от среднего значения результатов анализатора, выраженное в ммоль/л;

^д ОтклОтн — относительное отклонение результата Акку-Чек Информ II от среднего значения результатов анализатора, выраженное в %;

^е |ОО| — модуль относительного отклонения результата Акку-Чек Информ II от среднего значения результатов анализатора.

Серым цветом выделены ячейки таблицы с $C_{GL} < 5,55$ ммоль/л.

Белым шрифтом на черном фоне выделены отклонения, выходящие за пределы, допускаемые ISO15197 и/или ГОСТ12-А3.



Применение ХС221G1 в лечении гриппа и ОРВИ у взрослых: новый подход – управление вирус-индуцированным воспалением. Результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового клинического исследования

А. Г. Малявин¹, М. И. Багаева^{2✉}, О. В. Калюжин³

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²АО «Валента Фарм», Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценка эффективности и безопасности препарата Атериксен® (ХС221G1, 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион) в лечении неосложненных форм гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у взрослых.

Материалы и методы. В клиническое исследование III фазы включили 260 человек в возрасте 18–65 лет с легкими и среднетяжелыми формами гриппа или других ОРВИ. Пациентов рандомизировали в 2 группы: в 1-й группе ($n=130$) пациентам назначали препарат Атериксен® в таблетках по 100 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней; во 2-й ($n=130$) – плацебо, соответствующее препарату, в том же режиме. Первичной конечной точкой оценки эффективности являлось время в часах с момента первого приема препарата до клинического улучшения. Основной анализ эффективности проводили в популяции пациентов с подтвержденным с помощью полимеразной цепной реакции гриппом или ОРВИ, завершивших исследование по протоколу (per protocol infected – PPI). Дополнительно эффективность оценивали в популяциях ИТТ (intention-to-treat) и РР (per protocol), включавших пациентов как с выявленным, так и невыявленным возбудителем. Популяция для анализа безопасности включала всех пациентов, подвергшихся как минимум однократному воздействию исследуемого препарата или плацебо.

Результаты. Выявили статистически значимое превосходство препарата Атериксен® над плацебо по первичной конечной точке как при основном, так и при дополнительном анализе во всех исследуемых популяциях: клиническое улучшение в группе исследуемого лекарственного средства наступало на 24 ч быстрее по сравнению с группой плацебо. Оценка эффективности по вторичным конечным точкам подтвердила превосходство препарата Атериксен® над плацебо в отношении купирования катаральных симптомов и симптомов интоксикации. Продемонстрирован благоприятный профиль безопасности препарата.

Заключение. Атериксен® является эффективным и безопасным средством лечения гриппа и других ОРВИ у взрослых.

Ключевые слова: ОРВИ, грипп, респираторные вирусы, Атериксен®, ХС221G1

Для цитирования: Малявин А. Г., Багаева М. И., Калюжин О. В. Применение ХС221G1 в лечении гриппа и ОРВИ у взрослых: новый подход – управление вирус-индуцированным воспалением. Результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового клинического исследования. Терапевтический архив. 2023;95(12):1165–1171. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202554

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают лидирующее место в группе инфекционных заболеваний человека. Количество ежегодно болеющих ОРВИ и гриппом в России достигает порядка 30 млн человек, а ежегодный суммарный экономический ущерб оценивается в 40 млрд руб., что составляет почти 80% ущерба от всех инфекционных болезней [1].

Наиболее значимым с точки зрения эпидемиологии, клиники и тяжести осложнений является грипп. Ежегодно в мире эпидемии гриппа приводят к 3–5 млн случаев тяжелых форм заболевания и являются причиной 250–500 тыс. случаев смерти. В ряде случаев летальные исходы связаны

с гипервоспалительным ответом и развитием таких жизнеугрожающих состояний, как пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, коагулопатия. Кроме того, необходимо учитывать показатель «дополнительной» смертности, где лидирующее место занимают заболевания органов кровообращения (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь и пр.), органов дыхания (хронический бронхит, бронхиальная астма, эмфизема и пр.) и их сочетание (870 случаев на 100 тыс. населения) [2]. Патогенез этих заболеваний сопровождается хроническим воспалением, и гипервоспалительный ответ на фоне ОРВИ у данных пациентов значительно увеличивает риск неблагоприятного исхода.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Багаева Мадина Ибрагимовна** – федеральный мед. советник АО «Валента Фарм». E-mail: madina.bagaeva@valentapharm.com; ORCID: 0000-0002-4577-1832

Малявин Андрей Георгиевич – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: maliavin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6128-5914

Калюжин Олег Витальевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». E-mail: kalyuzhin@list.ru; ORCID: 0000-0003-3628-2436

✉ **Madina I. Bagaeva.** E-mail: madina.bagaeva@valentapharm.com; ORCID: 0000-0002-4577-1832

Andrey G. Malyavin. E-mail: maliavin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6128-5914

Oleg V. Kalyuzhin. E-mail: kalyuzhin@list.ru; ORCID: 0000-0003-3628-2436

Application of HS221GI in treatment of influenza and ARVI in adults: a new approach – managing virus-induced inflammation. Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical trial

Andrey G. Malyavin¹, Madina I. Bagaeva^{2✉}, Oleg V. Kalyuzhin³

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

²Valenta Pharm Pharmaceutical Company JSC, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. Evaluation of the efficacy and safety of the drug Aterixen® (XC221GI, 1-[2-(1-methylimidazole-4-yl)-ethyl]perhydroazine-2,6-dione), in the treatment of uncomplicated forms of influenza and other ARVI in adults.

Materials and methods. The phase III clinical trial enrolled 260 people aged 18–65 years with mild and moderate forms of influenza or other ARVI. Patients were randomly assigned to two groups: in group 1 ($n=130$), patients were prescribed the drug Aterixen® in tablets of 100 mg 2 times a day for 5 days; in group 2 ($n=130$) – a placebo corresponding to the drug, in the same regimen. The primary endpoint of the efficacy assessment was the time in hours from the first administration of the drug to clinical improvement. The main efficacy analysis was performed in a population of patients with PCR-confirmed influenza or ARVI who completed the study according to the protocol (per protocol infected). Additionally, efficacy was evaluated in ITT and PP populations, including patients with both identified and undetected pathogen. The population for safety analysis included all patients, without exception, who were exposed to at least one exposure to the study drug or placebo.

Results. A statistically significant superiority of the drug Aterixen® over placebo in primary endpoint was revealed in both the main and additional analysis in all studied populations: clinical improvement in the group of the studied drug occurred 24 hours faster compared with the placebo group. The evaluation of the effectiveness of secondary endpoints confirmed the superiority of the drug Aterixen® over placebo in terms of relief of catarrhal symptoms and symptoms of intoxication. A favorable safety profile of the drug has been demonstrated.

Conclusion. The drug has demonstrated a favorable safety profile for use in outpatient practice. Aterixen® is an effective and safe treatment for influenza and other ARVI in adults.

Keywords: ARVI, acute respiratory infections, influenza, respiratory viruses, Aterixen®, XC221GI

For citation: Malyavin AG, Bagaeva MI, Kalyuzhin OV. Application of HS221GI in treatment of influenza and ARVI in adults: a new approach – managing virus-induced inflammation. Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12): 1165–1171. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202554

Эпидемиологический сезон 2022–2023 гг. («тридемия», или «мультидемия») характеризовался одновременной активной циркуляцией возбудителей сезонных ОРВИ, в том числе гриппа, и новых вариантов SARS-CoV-2, обладающих высокой заразностью. Осенью и в начале зимы сезона 2023–2024 гг. это во многом повторяется. В таких условиях высока вероятность сочетанных инфекций, которые имеют более тяжелое или атипичное течение. Особенно опасна эта ситуация для пациентов групп высокого риска (дети до 5 лет, пожилые люди, пациенты с хроническими заболеваниями и др.).

Учитывая вышеперечисленные обстоятельства, актуализируется поиск новых лечебных технологий, обладающих способностью управлять вирус-индуцированным воспалением (ВИВ), контролировать уровень репродукции широкого спектра респираторных вирусов и предупреждать развитие гипervоспалительного ответа.

Одним из перспективных в этом направлении препаратов является Атериксен® (1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион, АО «Валента Фарм», Россия) – противовоспалительное средство с активностью в отношении вирусов.

Разработка лекарственного средства заняла более 10 лет. За этот период создана многоуровневая экспериментальная доказательная база, подтверждающая эффективность препарата в отношении целого ряда вирусных инфекций (гриппа, респираторно-синцитиальной, коронавирусной, риновирусной, аденовирусной и др.), а также раскрывающая механизм действия препарата на молекулярном и клеточном уровнях [3]. Установлено, что Атериксен® снижает выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов, ассоциированных с развитием вирусного воспаления в дыхательных путях. Так, на модели респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВИ)

in vitro препарат подавлял выработку интерлейкина-6 на 55–85%, а интерлейкина-8 – на 40%. При этом Атериксен® не влиял на продукцию данных медиаторов неинфицированными клетками, а значит, не приводил к избыточному подавлению функций иммунной системы [4].

Активность препарата в отношении ВИВ связана с управлением рН-зависимыми этапами жизненного цикла ряда респираторных вирусов, которые проходят в условиях высокой концентрации ионов водорода, наблюдаемых внутри структур эндосомально-лизосомальной системы клеток организма человека. Атериксен® способен блокировать внутриклеточную распаковку генетического материала вируса и его выход в цитоплазму для последующего образования новых вирусных частиц. Таким образом, препаратом контролируется ключевая мишень клеток организма человека, эксплуатируемая респираторными вирусами в ходе реализации их жизненного цикла, сопровождающегося цитопатическим действием с исходом в ВИВ. Данная особенность механизма действия препарата Атериксен® отражает инновационную стратегию управления инфекционным процессом на уровне мишеней клеток хозяина (host response strategy), не сопряженную с рисками запуска эволюционных процессов резистентности, характерными для препаратов, воздействующих на мишени вируса, и поэтому представляет значительный интерес для эмпирического применения в клинической практике [5–7].

В рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях доказана эффективность препарата Атериксен® в лечении COVID-19 легкого и средне-тяжелого течения. В частности, установлена способность препарата статистически значимо снижать вероятность перехода заболевания к более тяжелому течению и сокращать время до клинического улучшения на фоне благоприятного профиля безопасности и переносимости [8, 9].

По результатам двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого сравнительного многоцентрового клинического исследования II фазы у пациентов с ОРВИ и гриппом (идентификатор clinicaltrials.gov NCT05030324) выявлено превосходство препарата в дозе 200 мг/сут, которое выражалось в более быстром достижении клинического выздоровления (время от первого приема препарата до купирования всех симптомов) по сравнению с группами Атериксен® 100 мг/сут и плацебо.

Цель клинического исследования III фазы – оценка эффективности и безопасности препарата Атериксен® в лечении неосложненных форм гриппа и других ОРВИ у взрослых.

Материалы и методы

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое сравнительное многоцентровое клиническое исследование III фазы (идентификатор clinicaltrials.gov NCT05544916) проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, трехсторонним соглашением по Надлежащей клинической практике и регламентируется действующим законодательством Евразийского экономического союза и Российской Федерации.

В исследование включали пациентов обоего пола с легкими и среднетяжелыми формами гриппа или других ОРВИ, отвечающих следующим критериям: возраст 18–65 лет; повышение температуры тела от 38,0 до 39,5°C без приема жаропонижающих средств в течение последних 8 ч; как минимум одно из респираторных проявлений гриппа или других ОРВИ (кашель, насморк / заложенность носа, боль в горле) выраженностью не менее 2 баллов по четырехбалльной шкале выраженности симптомов; как минимум одно из системных проявлений гриппа или других ОРВИ (головная боль, боли в мышцах, озноб/потливость, усталость) с выраженностью не менее 2 баллов по четырехбалльной шкале выраженности симптомов; длительность заболевания от манифестации симптомов до приема первой дозы препарата не более 48 ч; отсутствие показаний к госпитализации на момент включения в исследование.

К критериям не включения относились: гиперчувствительность к исследуемому препарату; дефицит лактазы; непереносимость лактозы; глюкозо-галактозная мальабсорбция; непереносимость галактозы; установленный или вероятный в настоящий момент диагноз COVID-19; осложненное течение гриппа или других ОРВИ; симптомы пневмонии и возможного острого респираторного дистресс-синдрома; любые заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, желудочно-кишечного тракта, эндокринной и нервной систем; тяжелые декомпенсированные хронические (включая хроническую болезнь почек и хронические заболевания печени) или острые заболевания, а также любые другие состояния/заболевания, которые, по мнению исследователя, могут привести к тому, что участие в исследовании для пациента будет небезопасным; наличие онкологических заболеваний, ВИЧ-инфекции, туберкулеза, в том числе и в анамнезе; беременность и кормление грудью; невозможность отмены на период исследования других лекарственных препаратов, способных повлиять на результат настоящего исследования; проведение любой вакцинации в течение 90 дней до включения в исследование; участие в любом другом клиническом исследовании в течение 90 дней до начала периода скрининга. Все пациенты, включенные в работу и давшие добровольное информированное согласие на

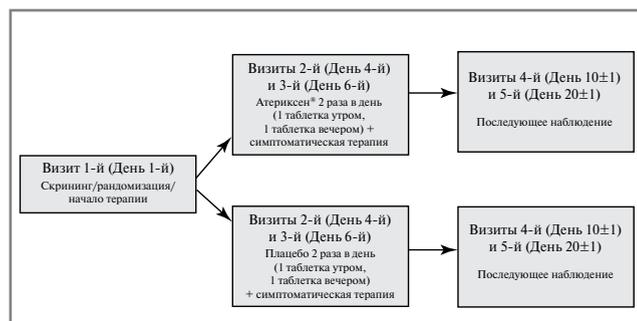


Рис. 1. Графическая схема исследования.

Fig. 1. Graphic schedule of the study.

участие в исследовании, рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы: в группе Атериксен® ($n=130$) пациентам назначали препарат Атериксен® в таблетках по 100 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней; в группе плацебо ($n=130$) – плацебо, соответствующее препарату, в том же режиме.

Пациенты также принимали стандартную симптоматическую терапию гриппа и других ОРВИ с учетом актуальных клинических рекомендаций. Разрешались закапывание/промывание носа изотоническим солевым раствором, полоскание горла изотоническим солевым раствором, отварами трав, отхаркивающие препараты на основе первоцвета и подорожника. При выраженной заложенности носа или насморке разрешено применение антиконгестантов, при повышении температуры тела более 38,5°C – применение антипиретиков (ибупрофена или парацетамола). В случае применения вышеуказанных средств выраженность симптомов (кашля, заложенности носа / насморка и лихорадки) оценивали не ранее чем через 4 ч после применения препарата.

Действовали ограничения на применение любых противовирусных препаратов, кроме исследуемого; интерферонов и индукторов интерферона, препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием; системных и местных антибактериальных и антисептических препаратов; системных глюкокортикостероидов и других иммунодепрессантов; противокашлевых, муколитических и отхаркивающих препаратов (кроме указанных выше); жаропонижающих средств (при температуре тела ниже 38,5°C и состояниях, требующими неотложного применения жаропонижающих средств) и вакцин.

Исследование состояло из трех периодов: периода скрининга (день 1-й), периода лечения (дни с 1 по 5-й) и периода последующего наблюдения (14±1 день). Общая продолжительность исследования составляла 21 день (рис. 1).

Все пациенты обязывались 2 раза в сутки (до очередного применения симптоматических средств) на протяжении 10 дней оценивать и фиксировать в дневнике выраженность всех симптомов (кроме лихорадки) по четырехбалльной шкале, где:

- 0 баллов – симптом отсутствует;
- 1 балл – минимальная выраженность симптома;
- 2 балла – умеренная выраженность симптома;
- 3 балла – максимальная выраженность симптома.

Пациенты оценивали заложенность носа / насморк, боль в горле, кашель, боль в мышцах, головную боль, усталость, озноб/потливость.

Первичной конечной точкой (ПКТ) оценки эффективности являлось время в часах с момента первого приема препарата до клинического улучшения. Под клиническим улучшением понимали купирование всех следующих

симптомов при условии сохранения достигнутого уровня по каждому из них не менее 24 ч: лихорадка (температура тела в течение суток ниже 37,0 °С без применения жаропонижающих препаратов), заложенности носа / насморка, боли в горле, кашля, боли в мышцах, головной боли, усталости, озноба/потливости (днем исчезновения данных симптомов считался первый день, когда пациент оценивал их выраженность в течение суток в 0–1 балл).

В рамках анализа сформулирована статистическая гипотеза превосходства изучаемого препарата над плацебо: H_0 (нулевая гипотеза): $HR \leq 1$ (альтернативная гипотеза): $HR > 1$, где HR – отношение рисков (hazard ratio) для времени достижения ПКТ в группе Атериксен® по сравнению с группой плацебо.

В качестве вторичных конечных точек (ВКТ) эффективности приняты время до купирования отдельных симптомов (лихорадка, заложенности носа / насморка, боли в горле, кашля, боли в мышцах, головной боли, усталости, озноба/потливости) и доля пациентов, у которых зарегистрировано достижение данного события к 4 и 6-у дням от начала лечения; частота развития осложнений гриппа или других ОРВИ (синусит, отит, бронхит, пневмония); время до элиминации вирусов по результатам качественной полимеразной цепной реакции – ПЦР (время до получения первого отрицательного результата ПЦР); потребность в парацетамоле или ибупрофене (суммарная суточная доза в дни 1–10 исследования).

Для оценки безопасности оценивали частоту развития нежелательных явлений (НЯ), их тяжесть и связь с исследуемым препаратом.

Расчет размера выборки проведен при помощи программного обеспечения SAS версии 9.4. По результатам расчетов в анализ первичного параметра эффективности планировали включить 132 пациента, по 66 пациентов в группе.

Для статистического анализа использовали валидированное статистическое программное обеспечение IBM SPSS 28, а также Julia v1,8+ (CSV 0,10+, DataFrames 1,5+, ODMXMLTools 0,6+, MetidaFreq 0,1+).

Для проведения анализа ПКТ использовали метод пропорциональных рисков Кокса с расчетом HR и 95% доверительных интервалов (ДИ). Рассчитаны медианы до наступления клинического улучшения в соответствии с вышеописанными критериями. Для сравнения групп использовали логранговый критерий (критерий Кокса–Мантеля).

Для доказательства превосходства препарата Атериксен® над плацебо необходимо, чтобы нижняя граница двустороннего 95% ДИ для HR превышала 1, а двустороннее значение p составляло менее 0,05 (что соответствует

запланированному для расчета объема выборки одностроннему значению p менее 0,025).

Сравнение групп по ВКТ, представленным в виде дихотомических показателей, проводили с помощью критерия Фишера–Фримена–Хальтона или критерия χ^2 (хи-квадрат), для представленных количественными показателями – однофакторного дисперсионного анализа либо критерия Манна–Уитни.

Основной анализ эффективности проводили в популяции пациентов, завершивших исследование по протоколу с подтвержденной методом ПЦР вирусной инфекцией (гриппа или других ОРВИ) – per protocol infected – PPI. Дополнительно первичные и вторичные конечные точки эффективности проанализированы в популяции всех рандомизированных пациентов (intention-to-treat – ITT) и в популяции пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом (per protocol – PP). Популяция для анализа безопасности (safety) включала всех пациентов, подвергшихся как минимум однократно воздействию исследуемого препарата или плацебо.

Результаты

В исследование включен 271 пациент, 260 из них рандомизированы, завершили исследование в соответствии с протоколом 233 человека (популяция PP). У выбывших пациентов зафиксированы значимые отклонения от протокола, связанные главным образом с поздним получением результатов обнаружения SARS-CoV-2. В популяцию пациентов PPI вошли 104 человека. Основные выявленные возбудители: риновирус – 52%, вирус гриппа А (H1N1) – 31,7%, вирус гриппа В – 5,7%, метапневмовирус – 5,7%.

Исследуемые группы не различались между собой по демографическим и антропометрическим данным, а также по базовому состоянию пациентов на скрининге. Средний возраст пациентов в группах составил $38,8 \pm 11,1$ года.

При оценке ПКТ выявлены статистически значимые различия по времени достижения клинического улучшения между группами Атериксен® и плацебо во всех исследуемых популяциях: в популяции PPI при анализе с помощью регрессии Кокса 95% ДИ для HR составил 1,113–2,474 ($p=0,013$); в популяции PP – 1,119–1,898 ($p=0,005$); в популяции ITT – 1,08–1,778 ($p=0,01$). Таким образом, и в основном, и в дополнительном анализе во всех исследуемых популяциях доказана гипотеза превосходства изучаемого препарата над плацебо.

При этом медиана времени достижения события в основной популяции (PPI) составила 96,0 ч (ДИ 95% 82,935–109,065) для группы Атериксен® и 120,0 (ДИ 95% 96,260–143,740) для группы плацебо (табл. 1).

Таблица 1. Средние значения и медианы времени (ч) достижения клинического улучшения с момента первого приема препарата (ПКТ) в популяции пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом или другой ОРВИ, PPI

Table 1. Mean and median time (h) to clinical improvement from the first dose (primary endpoint [PE]) in the population of patients with laboratory-confirmed influenza or other ARVI, PPI (per protocol infected)

Группа	Среднее				Медиана			
	оценка	стандартная ошибка	95% ДИ		оценка	стандартная ошибка	95% ДИ	
			нижняя граница	верхняя граница			нижняя граница	верхняя граница
Атериксен®	101,778	5,529	90,942	112,614	96,000	6,666	82,935	109,065
Плацебо	128,160	7,373	113,709	142,611	120,000	12,112	96,260	143,740
Все	114,462	4,721	105,209	123,714	96,000	7,417	81,463	110,537

Таблица 2. Средние значения и медианы времени (ч) снижения температуры тела в течение суток ниже 37,0°C без применения жаропонижающих препаратов от момента первого приема препарата (ВКТ) в популяции пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом или другой ОРВИ, РПИ

Table 2. Mean and median time (h) of fever decrease during the day below 37.0°C without the use of antipyretic drugs from the first dose of the drug (secondary endpoints [SE]) in the population of patients with laboratory-confirmed influenza or other ARVI, PPI (per protocol infected)

Группа	Среднее				Медиана			
	оценка	стандартная ошибка	95% ДИ		оценка	стандартная ошибка	95% ДИ	
			нижняя граница	верхняя граница			нижняя граница	верхняя граница
Атериксен®	97,333	4,890	87,748	106,919	96,000	6,551	83,160	108,840
Плацебо	117,600	6,934	104,010	131,190	120,000	11,877	96,721	143,279
Все	107,077	4,287	98,674	115,480	96,000	6,961	82,357	109,643

В отношении ВКТ также получены значимые результаты, подтверждающие эффективность препарата. Выявлены различия между группами Атериксен® и плацебо по показателю времени до купирования лихорадки (количество часов от первого приема препарата до снижения температуры тела в течение суток ниже 37,0°C без применения жаропонижающих препаратов): при анализе с помощью регрессии Кокса 95% ДИ для HR составил 1,055–2,392 ($p=0,027$). Медиана времени по данному показателю составила 96,0 ч для группы Атериксен® и 120,0 ч для группы плацебо (табл. 2). Различия также выявлены в популяциях РР и ИТТ.

Установлены статистически значимые различия между группами по доле пациентов, у которых зарегистрировали купирование заложенности носа / насморка к дню 6-у (точный критерий Фишера; $p=0,002$): симптом купировался у 54 (56,3%) пациентов в группе Атериксен® и у 42 (43,8%) пациентов в группе плацебо. Результаты по этому параметру также подтверждаются в РР и ИТТ популяциях.

Выявлены различия во времени достижения купирования головной боли (количество часов от первого приема препарата до момента, когда пациент оценивает выраженность данного симптома в течение суток в 0–1 балл): при анализе с помощью регрессии Кокса 95% ДИ для HR составил 1,004–2,224 ($p=0,048$). Медиана времени по данному симптому составила 24 ч в группе препарата Атериксен® в сравнении с 48 ч в группе плацебо. Зарегистрированы статистически значимые различия между группами по доле пациентов с купированием симптома «головная боль» к дню 4-у ($p=0,050$): симптом купировался у 54 (54%) пациентов в группе Атериксен® и у 46 (46%) – в группе плацебо. Данные различия подтверждаются в популяциях РР и ИТТ.

Время до элиминации вирусов по результатам качественной ПЦР составило 120 ч. Осложнений гриппа или других ОРВИ не наблюдали. Статистически значимых межгрупповых различий в суммарной суточной дозе парацетамола или ибупрофена не выявлено.

При оценке безопасности по данным анализа жизненно важных показателей не выявили каких-либо значимых различий между группами за исключением значений температуры тела, которая более значимо снижалась в группе Атериксен®, $p=0,001$ (рис. 2). Не выявлено каких-либо статистически значимых различий в динамике лабораторных показателей биохимического (глюкоза, общий белок, общий холестерин, триглицериды, общий билирубин, креатинин, мочевины, креатинфосфокиназа, щелочная фосфатаза,

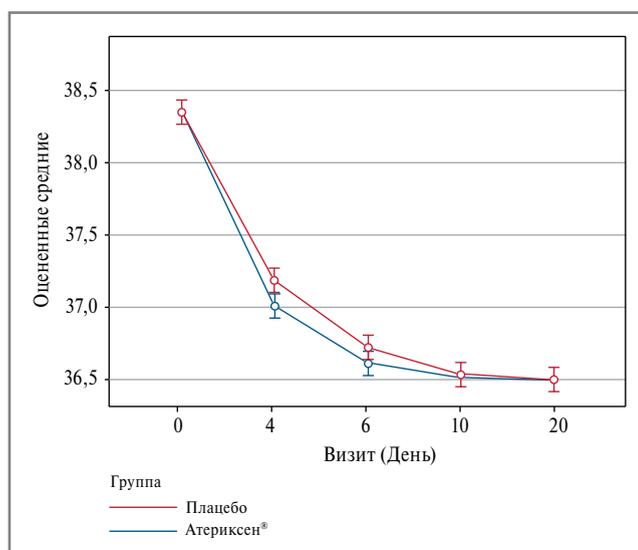


Рис. 2. Динамика температуры тела (°C) у пациентов с гриппом или другими ОРВИ в группах Атериксен® и плацебо (средние ± стандартная ошибка).

Fig. 2. Change of body temperature (°C) in patients with influenza or other acute respiratory viral infections in the Aterixen® and placebo groups (mean ± standard error).

аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза) и общего (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, скорость оседания эритроцитов, тромбоциты, лейкоциты, общие нейтрофилы, палочкоядерные нейтрофилы, сегментоядерные нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты, лимфоциты) анализов крови, а также общего анализа мочи (удельный вес, pH, цвет, прозрачность, белок, глюкоза, эритроциты, лейкоциты, эпителиоциты, цилиндры, слизь, бактерии).

В ходе исследования зарегистрировали 230 НЯ у 112 пациентов: 103 НЯ в группе препарата Атериксен® и 127 – в группе плацебо. Выявленные НЯ имели легкую (89,1%) и среднюю (10,9%) степени тяжести, не требовали госпитализации, не приводили к отмене лекарственного препарата и исключению пациента из исследования. При этом связь с приемом препарата в основном классифицирована как неопределенная и сомнительная.

Основными НЯ являлись: усталость – 19,1%, положительный результат исследования на коронавирусу

SARS-CoV-2 – 13,0%, головная боль – 10,4%, кашель – 9,1%, миалгия – 8,3%, боль в ротоглотке – 7,8%, озноб – 6,1%, тошнота – 5,7%.

При анализе НЯ выявлены статистически значимые различия между группами в категории «нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения»: 12 (30,8%) случаев в группе Атериксен® и 27 (69,2%) случаев в группе плацебо ($p=0,014$). НЯ представлены кашлем, заложенностью носа / насморком и орофарингеальной болью и являлись признаками основного заболевания. Следовательно, можно отметить, что в группе препарата Атериксен® значимо быстрее устранялись катаральные симптомы.

При сравнительном анализе частоты других НЯ статистически значимых различий не выявлено.

Обсуждение

Полученные результаты демонстрируют математически подтвержденное превосходство препарата Атериксен® как средства лечения ОРВИ и гриппа над плацебо по ПКТ как при основном, так и при дополнительном анализе во всех исследуемых популяциях.

По данным ранее проведенных исследований, препарат Атериксен® обладает, помимо фокусного противовоспалительного действия, еще и противовирусной активностью. Поэтому представляло практический интерес сравнение выявленной клинической эффективности препарата Атериксен® с таковой у противовирусных средств прямого действия. Так, нами установлено, что клиническое улучшение (ПКТ) в группе Атериксен® наступало на 24 ч быстрее по сравнению с группой плацебо. В свою очередь, по данным систематического обзора с метаанализом, препарат прямого противовирусного действия – осельтамивир – сокращал время до облегчения симптомов гриппа только на 16,8 ч (с 7 до 6,3 сут) [10]. Принимая во внимание инновационный механизм действия препарата Атериксен®, достигнутый клинический результат может свидетельствовать о значимой клинической добавленной пользе стратегии управления вирусным воспалением при терапии гриппа и ОРВИ.

Анализ ВКТ также демонстрирует превосходство препарата Атериксен® над плацебо в отношении купирования симптомов интоксикации и катаральных симптомов: время до купирования лихорадки было меньше на 24 ч и наступало на 4–е сутки от начала терапии; разница во времени для купирования симптома «головная боль» также составила 24 ч (24 ч в группе препарата Атериксен® против 48 ч в группе плацебо), оно наступало у большей доли пациентов (к дню 4-у у 54% пациентов в группе Атериксен® и 46% в группе плацебо); купирование симптома «заложенность носа / насморк» к дню 6-у происходило у большей доли пациентов (56,3% пациентов в группе Атериксен® в сравнении с 43,8% в группе плацебо). Умифеновир в исследовании «Арбитр» продемонстрировал сокращение длительности лихорадки на 7,3 ч по сравнению с группой плацебо, головной боли – на 10,5 ч [11]. Анализ эффективности балоксавира марбоксилла хотя и демонстрировал значительно более короткое время разрешения лихорадки по сравнению с плацебо, но преимущество было меньше суток и составляло 19,12 ч [12].

Данные по оценке НЯ также свидетельствуют о высокой безопасности и хорошей переносимости препарата Атериксен®.

Принципиальная новизна механизма действия лекарственного средства Атериксен® позволяет классифицировать его как препарат first-in-class. Лизосомотропные

свойства действующего вещества препарата обуславливают избирательность его накопления в лизосомах, а также других эндосомально-лизосомальных структурах с низкими значениями внутрикомпарментного pH и способностью регулировать функцию этих органелл. В частности, благодаря имидазольной химической структуре Атериксен® способен выступать акцептором ионов водорода и таким образом контролировать выход вирусных нуклеопротеинов из эндосом до начала процесса воспроизведения генетического материала вируса. Обсуждаемый механизм действия препарата Атериксен® также позволяет объяснить наличие выраженных противовоспалительных свойств у молекулы по аналогии с известными лекарственными препаратами, обладающими лизосомотропными свойствами [13, 14]. Указанные свойства препарата обеспечивают такие его фармакологические эффекты, как снижение выработки провоспалительных медиаторов, регуляция привлечения нейтрофилов и мононуклеарных клеток в очаг воспаления, а также подавление формирования экссудатов и воспалительных инфильтратов в тканях дыхательных путей [4].

Заключение

На фоне терапии препаратом Атериксен® время от момента первого приема препарата до клинического улучшения на 1 сутки меньше, чем в группе плацебо; на 1 сутки быстрее по сравнению с группой плацебо происходило купирование лихорадки; разрешение симптомов «головная боль», «заложенность носа / насморк» происходило в более короткие сроки и у большей доли пациентов, а также значимо быстрее устранялись катаральные симптомы. Кроме того, отмечались высокая безопасность и хорошая переносимость назначенной терапии.

Таким образом, Атериксен® является эффективным и безопасным средством лечения гриппа и других ОРВИ у взрослых. Данные настоящего и ранее проведенных исследований позволяют рассматривать этот препарат как инструмент новой лечебной технологии управления инфекционным процессом при ОРВИ/гриппе, совместимой с традиционными подходами терапии этой группы заболеваний и обеспечивающей добавленную клиническую пользу в виде эффективного контроля ВИВ.

Авторы выражают **благодарность** медицинским центрам, принявшим участие в исследовании: ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность», г. Санкт-Петербург; ООО «Мейли», г. Санкт-Петербург; ООО «Медицинская клиника», г. Санкт-Петербург; ООО «Энергия здоровья», г. Санкт-Петербург; ГАУЗ «Энгельсская городская клиническая больница №1», г. Энгельс; ЗАО «ЮНИМЕД-С», г. Москва; СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №117», г. Санкт-Петербург.

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

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

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

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Работа финансировалась АО «Валента Фарм» (Россия).

Funding source. The study was funded by Valenta Pharm JSC (Russia).

Соответствие принципам этики. Исследование III фазы (идентификатор clinicaltrials.gov NCT05544916) проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, трехсторонним соглашением по Надлежащей клинической практике и регламентируется действующим законодательством Евразийского экономического союза и Российской Федерации.

Ethics approval. Phase III study (identifier clinicaltrials.gov NCT05544916) was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association, of the tripartite agreement on Good Clinical Practice and regulated by the current legislation of the Eurasian Economic Union and the Russian Federation.

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

ВИВ – вирус-индуцированное воспаление

ВКТ – вторичная конечная точка

ДИ – доверительный интервал

НЯ – нежелательное явление

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

ПКТ – первичная конечная точка

ПЦР – полимеразная цепная реакция

HR (hazard ratio) – отношение рисков

ITT – intention-to-treat

PP – per protocol

PPI – per protocol infected

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. Клинические рекомендации РФ. 2021. Режим доступа: Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru). Ссылка активна на 11.12.2023 [Ostrye respiratornye virusnye infektsii (ORVI) u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii RF. 2021. Available at: Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru). Accessed: 11.12.2023 (in Russian)].
- Грипп у взрослых. Клинические рекомендации РФ. 2022. Режим доступа: Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru). Ссылка активна на 11.12.2023 [Gripp u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii RF. 2022. Available at: Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru). Accessed: 11.12.2023 (in Russian)].
- Globenko AA, Kuzin GV, Rydlovskaya AV, et al. Curtailing virus-induced inflammation in respiratory infections: emerging strategies for therapeutic interventions. *Front Pharmacol.* 2023;14:1087850. DOI:10.3389/fphar.2023.1087850
- Стукова М.А., Рыдловская А.В., Проскурина О.В., и др. Фармакодинамическая активность нового соединения XC221GI в *in vitro* и *in vivo* моделях вирусного воспаления респираторного тракта. *MIR J.* 2022;9(1):56-70 [Stukova MA, Rydlovskaya AV, Proskurina OV, et al. In vitro and in vivo pharmacodynamic activity of the new compound XC221GI in models of the viral inflammation of the respiratory tract. *MIR J.* 2022;9(1):56-70 (in Russian)]. DOI:10.18527/2500-2236-2022-9-1-56-70
- Singh L, Bajaj S, Gadewar M, et al. Modulation of Host Immune Response Is an Alternative Strategy to Combat SARS-CoV-2 Pathogenesis. *Front Immunol.* 2021;12:660632. DOI:10.3389/fimmu.2021.660632
- Latreille E, Lee WL. Modulation of the Host Response as a Therapeutic Strategy in Severe Lung Infections. *Viruses.* 2023;15(7):1462. DOI:10.3390/v15071462
- Zhou A, Zhang W, Dong X, et al. The battle for autophagy between host and influenza A virus. *Virulence.* 2022;13(1):46-59. DOI:10.1080/21505594.2021.2014680
- Калюжин О.В., Баранова А., Багаева М.И. Стратегия управления вирус-индуцированным воспалением при COVID-19. Результаты многоцентрового адаптивного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у амбулаторных пациентов. *Инфекционные болезни.* 2023;21(1):26-34 [Kalyuzhin OV, Baranova A, Bagaeva MI. Management strategy for virus-induced inflammation in COVID-19. Results of a multicenter, adaptive, randomized, double-blind, placebo-controlled study in outpatients. *Infectious Diseases.* 2023;21(1):26-34 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2023-1-26-34
- Горелов А.В., Калюжин О.В., Багаева М.И. Новые возможности упреждающей противовоспалительной терапии пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19. *Терапевтический архив.* 2022;94(7):872-5 [Gorelov AV, Kalyuzhin OV, Bagaeva MI. New opportunities for preventive anti-inflammatory therapy in the management of patients with moderate and severe COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(7):872-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.07.201729
- Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(4):CD008965. DOI:10.1002/14651858.CD008965.pub4
- Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А., Львов Н.И., и др. Клиническая эффективность умифеновира при гриппе и ОРВИ (исследование АРБИТР). *Терапевтический архив.* 2019;91(3):56-63 [Pshenichnaya NYu, Bulgakova VA, Lvov NI, et al. Clinical efficacy of umifenovir in influenza and ARVI (study ARBITR). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(3):56-63 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.03.000127
- Taieb V, Ikeoka H, Ma FF, et al. A network meta-analysis of the efficacy and safety of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza in otherwise healthy patients. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(8):1355-64. DOI:10.1080/03007995.2019.1584505
- Faraone I, Labanca F, Ponticelli M, et al. Recent Clinical and Preclinical Studies of Hydroxychloroquine on RNA Viruses and Chronic Diseases: A Systematic Review. *Molecules.* 2020;25(22):5318. DOI:10.3390/molecules25225318
- Sukhatme VP, Reiersen AM, Vayttaden SJ, Sukhatme VV. Fluvoxamine: A Review of Its Mechanism of Action and Its Role in COVID-19. *Front Pharmacol.* 2021;12:652688. DOI:10.3389/fphar.2021.652688

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.12.2023



OMNIDOCTOR.RU

Опыт применения нетакимаба для лечения спондилоартритов в реальной клинической практике

А.Д. Мешков[✉], Н.М. Воробьева, В.С. Остапенко, В.С. Пыхтина, В.И. Рузанова, О.А. Перлова, И.С. Кордюкова, А.В. Наумов, Н.О. Ховасова, О.Н. Ткачева

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

Аннотация

Цель. Изучить эффективность и безопасность нетакимаба при лечении анкилозирующего спондилита (АС) и псориатического артрита (ПсА) в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включили 23 пациента (13 мужчин; 56,5% и 10 женщин; 43,5%) в возрасте от 23 до 73 лет (медиана 42, интерквартильный размах от 28 до 52 лет) с АС ($n=12$) или ПсА ($n=11$), которые получали терапию нетакимабом с февраля 2021 г. по апрель 2023 г. Активность заболеваний оценивали 1 раз в 3–6 мес по уровню С-реактивного белка (СРБ) для всех пациентов по индексам BASDAI и ASDAS-СРБ – для АС, DAPSA и PASI – для ПсА. Для оценки эффективности лечения проанализировали значения данных показателей до начала терапии и на последнем визите. Результаты представлены как медиана (интерквартильный размах).

Результаты. У всех пациентов на фоне терапии нетакимабом (медиана длительности лечения 11 мес) содержание СРБ снизилось с 10,6 (3,1; 17,3) до 3,1 (1,9; 8,9) мг/л (абсолютная разница -7,5 мг/л, медиана степени снижения -60%; $p=0,008$), а доля пациентов с его повышенным уровнем уменьшилась с 70 до 41%; $p=0,039$. У пациентов с АС (медиана длительности лечения 9 мес) снизились значения индексов BASDAI – с 5,8 (4,7; 6,5) до 3,0 (1,9; 3,8) балла (абсолютная разница -2,8 балла, медиана степени снижения -45%; $p=0,008$) и ASDAS-СРБ – с 2,8 (1,9; 3,9) до 1,9 (1,7; 2,6) балла (абсолютная разница -0,9 балла, медиана степени снижения -21%; $p=0,007$). Уменьшилась доля пациентов с высокой активностью АС ($BASDAI \geq 4$) с 90 до 20% ($p=0,031$), тогда как значимой динамики уровня СРБ не отмечено (абсолютная разница -4,9 мг/л, медиана степени снижения -57%; $p=0,110$). У пациентов с ПсА (медиана длительности лечения 18 мес) уровень СРБ снизился с 12,0 (4,5; 17,3) до 3,3 (2,0; 7,8) мг/л (абсолютная разница -8,7 мг/л, медиана степени снижения -80%; $p=0,041$), индекс DAPSA – с 23,0 (19,0; 30,5) до 6,3 (5,2; 13,5) балла (абсолютная разница -16,7 балла, медиана степени снижения -69%; $p=0,018$). Среди всех пациентов зарегистрировано 3 (13%) нежелательных явления легкой и средней тяжести.

Заключение. Полученные данные подтверждают эффективность и безопасность нетакимаба при лечении АС и ПсА в реальной клинической практике.

Ключевые слова: нетакимаб, ингибитор интерлейкина-17А, спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, генно-инженерные биологические препараты, реальная клиническая практика

Для цитирования: Мешков А.Д., Воробьева Н.М., Остапенко В.С., Пыхтина В.С., Рузанова В.И., Перлова О.А., Кордюкова И.С., Наумов А.В., Ховасова Н.О., Ткачева О.Н. Опыт применения нетакимаба для лечения спондилоартритов в реальной клинической практике. Терапевтический архив. 2023;95(12):1172–1178. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202547

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Real-world experience with netakimab in the treatment of spondyloarthritis

Alexey D. Meshkov[✉], Natalya M. Vorobyeva, Valentina S. Ostapenko, Valentina S. Pykhtina, Viktoriya I. Ruzanova, Olesia A. Perlova, Irina S. Kordyukova, Anton V. Naumov, Natalia O. Khovasova, Olga N. Tkacheva

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the real-world efficacy and safety of netakimab in the treatment of ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA).

Materials and methods. The retrospective analysis included 23 patients (13 males; 56.5%) aged 23 to 73 years (median 42, interquartile range 28 to 52 years) with AS ($n=12$) or PsA ($n=11$) who received netakimab therapy from February 2021 to April 2023. Disease activity was assessed every 3–6 months based on the C-reactive protein (CRP) level for all patients according to the BASDAI and ASDAS-CRP indices for AS, DAPSA and PASI for PsA. These indicators were analyzed before therapy and at the last visit to assess the effectiveness of treatment. The results are presented as median (interquartile range).

Results. In all patients treated with netakimab (median duration of treatment 11 months), the CRP level decreased from 10.6 (3.1; 17.3) to 3.1 (1.9; 8.9) mg/L (absolute difference -7.5 mg/L, median relative reduction -60%; $p=0.008$), and the proportion of patients with elevated CRP decreased from 70 to 41%; $p=0.039$. In patients with AS (median duration of treatment 9 months), BASDAI score decreased from 5.8 (4.7; 6.5) to 3.0 (1.9; 3.8) points (absolute difference -2.8 points, median relative reduction of -45%; $p=0.008$) and ASDAS-CRP score decreased from 2.8 (1.9; 3.9) to 1.9 (1.7; 2.6) points (absolute difference -0.9 points, median relative reduction -21%; $p=0.007$). The proportion of patients with high AS activity ($BASDAI \geq 4$) decreased from 90% to 20% ($p=0.031$); however, there was no significant change in the CRP level (absolute difference -4.9 mg/L, median relative reduction -57%; $p=0.110$). In patients with PsA (median duration of treatment 18 months), the CRP level decreased from 12.0 (4.5; 17.3) to 3.3 (2.0; 7.8) mg/L (absolute difference -8.7 mg/L, median relative reduction -80%; $p=0.041$), the DAPSA score decreased from 23.0 (19.0; 30.5) to 6.3 (5.2; 13.5) points (absolute difference -16.7 points, median relative reduction -69%; $p=0.018$). Three (13%) patients reported mild to moderate adverse events.

Conclusion. The obtained data confirm the effectiveness and safety of netakimab in treating AS and PsA in real-world practice.

Keywords: netakimab, interleukin-17A inhibitor, spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, genetically engineered biological agents, real-world practice

For citation: Meshkov AD, Vorobyeva NM, Ostapenko VS, Pykhtina VS, Ruzanova VI, Perlova OA, Kordyukova IS, Naumov AV, Khovasova NO, Tkacheva ON. Real-world experience with netakimab in the treatment of spondyloarthritis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(12):1172–1178. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202547

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Мешков Алексей Дмитриевич – канд. мед. наук, врач-ревматолог, ст. науч. сотр. лаб. заболеваний костно-мышечной системы ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: alexeymeshkov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5187-0108

[✉]Alexey D. Meshkov. E-mail: alexeymeshkov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5187-0108

Введение

Спондилоартриты, среди которых наиболее распространенными являются анкилозирующий спондилит (АС) и псориазический артрит (ПсА), могут значительно ухудшать качество жизни пациентов и при отсутствии адекватного лечения приводить к стойкой утрате трудоспособности. В последнее время для терапии спондилоартритов успешно применяют генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Одним из них является некакимаб – ингибитор интерлейкина-17А (ИЛ-17А). ИЛ-17А – это провоспалительный цитокин, гиперпродукция которого преимущественно обусловлена активацией Th17-лимфоцитов. При ревматических заболеваниях патологическая активация Th17-лимфоцитов и гиперпродукция ИЛ-17А стимулируют Т-клеточный ответ и усиленную продукцию других медиаторов воспаления.

Некакимаб (Эфлейра®) – оригинальное рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, разработанное российской биотехнологической компанией АО «БИОКАД». В терапевтических концентрациях специфически связывает ИЛ-17А, находящийся непосредственно в тканях или крови и других биологических жидкостях. В молекуле некакимаба все аминокислотные последовательности иммуноглобулинов заменены на человеческие, кроме нескольких участков в CDR-участках (Complementarity Determining Region – гипервариабельные участки или участки, определяющие комплементарность), что позволяет снизить его иммуногенность и сохранить высокую аффинность. Некакимаб имеет высокое сродство к неонатальному Fc-рецептору, за счет чего он

дольше сохраняет активность. Благодаря модифицированной структуре Fc-фрагмента антитела некакимаб обладает улучшенными фармакокинетическими свойствами. После однократного введения в дозе 120 мг время достижения максимальной концентрации в плазме составляет в среднем 144 ч, а период полувыведения – около 16 сут, что позволяет вводить препарат каждые 2 или 4 нед (не считая стартового режима введения) в зависимости от показаний и клинических задач.

Эффективность и безопасность некакимаба при лечении спондилоартритов изучены в двух рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ): ASTERA у пациентов с АС [1, 2] и PATERA у больных ПсА [3, 4]. Опыт применения некакимаба в реальной клинической практике (РКП) пока ограничен. В настоящее время опубликованы результаты одного такого исследования [5] с участием 45 пациентов, из них 19 человек – с АС, 28 – с ПсА. Еще в одной публикации [6] описаны 3 клинических случая, демонстрирующие эффективность применения некакимаба у пациентов с псориазом и ПсА. Поэтому нам представляется важным дополнить собственным опытом доказательную базу в отношении применения некакимаба для лечения спондилоартритов в РКП.

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность некакимаба при лечении АС и ПсА в РКП.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ данных пациентов со спондилоартритами, получавших терапию некакима-

Информация об авторах / Information about the authors

Воробьева Наталья Михайловна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». ORCID: 0000-0002-6021-7864

Остапенко Валентина Сергеевна – канд. мед. наук, врач-гериатр, зав. отд-нием гериатрической терапии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». ORCID: 0000-0003-1222-3351

Пыхтина Валентина Сергеевна – канд. мед. наук, врач-ревматолог ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». ORCID: 0000-0003-0622-1886

Рузанова Виктория Ивановна – ассистент каф. болезней старения фак-та дополнительного профессионального образования, врач-терапевт отд-ния гериатрической терапии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». ORCID: 0000-0001-6040-1090

Перлова Олеся Андреевна – ординатор каф. болезней старения фак-та дополнительного профессионального образования. ORCID: 0009-0006-7404-9407

Кордюкова Ирина Сергеевна – врач-гериатр отд-ния гериатрической терапии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». ORCID: 0009-0007-8075-5516

Наумов Антон Вячеславович – д-р мед. наук, проф. каф. болезней старения фак-та дополнительного профессионального образования, зав. лаб. заболеваний костно-мышечной системы ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». ORCID: 0000-0002-6253-621X

Ховасова Наталья Олеговна – канд. мед. наук, доц. каф. болезней старения фак-та дополнительного профессионального образования, ст. науч. сотр. лаб. заболеваний костно-мышечной системы ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». ORCID: 0000-0002-3066-4866

Ткачева Ольга Николаевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». ORCID: 0000-0002-4193-688X

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

Valentina S. Ostapenko. ORCID: 0000-0003-1222-3351

Valentina S. Pykhtina. ORCID: 0000-0003-0622-1886

Viktoriya I. Ruzanova. ORCID: 0000-0001-6040-1090

Olesia A. Perlova. ORCID: 0009-0006-7404-9407

Irina S. Kordyukova. ORCID: 0009-0007-8075-5516

Anton V. Naumov. ORCID: 0000-0002-6253-621X

Natalia O. Khovasova. ORCID: 0000-0002-3066-4866

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

бом в Российском геронтологическом научно-клиническом центре с февраля 2021 г. по апрель 2023 г. Критериями включения в исследование являлись:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) верифицированный диагноз АС или ПсА;
- 3) письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Анкилозирующий спондилоартрит диагностирован в соответствии с российской версией модифицированных Нью-Йоркских критериев [7], ПсА – в соответствии с критериями CASPAR [8].

Терапия неакимабом инициирована как в Российском геронтологическом научно-клиническом центре, так и в сторонних медицинских учреждениях. Перед началом биологической терапии и во время лечения проводили скрининг на инфекции и контролировали лабораторные показатели в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [9, 10].

Неакимаб применяли согласно инструкции к препарату как в режиме монотерапии, так и в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (метотрексат, лефлуномид). При АС назначали в дозе 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) неакимаба каждая. Препарат вводили 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2-й, затем 1 раз в 2 недели.

При ПсА неакимаб назначали в дозе 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) неакимаба каждая. Вводили 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2-й, затем каждые 2 недели до недели 10-й включительно. Далее с недели 14-й препарат вводили в дозе 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 60 мг каждая 1 раз в 4 недели.

Активность заболеваний оценивали 1 раз в 3–6 мес по уровню С-реактивного белка (СРБ) для всех пациентов, по индексам BASDAI и ASDAS-СРБ – для АС, DAPSA и PASI – для ПсА. На сохранение активности заболевания указывали уровень СРБ ≥ 5 мг/л, значения индексов BASDAI ≥ 4 , ASDAS-СРБ $\geq 1,3$ [8, 11].

Значения индекса ASDAS-СРБ интерпретировали следующим образом: $< 1,3$ – неактивное заболевание, $1,3 \leq \text{ASDAS-СРБ} < 2,1$ – умеренная активность, $2,1 \leq \text{ASDAS-СРБ} < 3,5$ – высокая активность, $\geq 3,5$ – очень высокая активность.

Значения индекса DAPSA интерпретировали следующим образом: ≤ 4 – ремиссия, ≤ 14 – неактивное заболевание, ≤ 28 – умеренная активность и > 28 – высокая активность.

Для оценки эффективности лечения проанализировали значения данных показателей до начала терапии и на последнем визите.

При контроле безопасности в первую очередь учитывали наличие цитопений, снижение скорости клубочковой фильтрации и повышение активности аминотрансфераз.

Характеристика пациентов. В исследование включили 23 пациента (13 мужчин, 56,5% и 10 женщин, 43,5%) в возрасте от 23 до 73 лет (медиана 42, интерквартильный размах от 28 до 52 лет) с АС ($n=12$) или ПсА ($n=11$). Подавляющее большинство (83%) пациентов оказались бионаивными, 4 человека ранее получали терапию ГИБП (устекинумаб, адалимумаб, этанерцепт) или ингибитором JAK-киназа упадацитинибом. Тестирование на носительство антигена HLA-B27 выполнено у 14 из 23 пациентов, у 12 (86%) из них антиген обнаружен. Пациенты с АС и ПсА не различались по возрасту ($p=0,928$), среди больных АС существенно больше мужчин (83,3% против 27,3%; $p=0,012$). Пропорции бионаивных ($p=1,0$) и HLA-B27-позитивных ($p=0,275$) пациентов оказались сопоставимы среди больных АС и ПсА.

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы IBM® SPSS® Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Анализ соответствия вида распределения количественных и качественных порядковых переменных нормальному (гауссову) распределению не проводили, в связи с чем использовали непараметрические методы статистики. Пропущенные значения не восполняли. Результаты представлены как *Me* (25%; 75%), где *Me* – медиана, 25% – 25-й процентиль, 75% – 75-й процентиль. Для сравнения пациентов с АС и ПсА применяли критерии Манна–Уитни, χ^2 Пирсона или двусторонний точный тест Фишера (в случае, если ожидаемые значения в какой-либо из ячеек менее 5). Для оценки динамики показателей на фоне лечения использовали критерии Вилкоксона и χ^2 МакНемара. Динамику количественных и качественных порядковых переменных на фоне терапии также оценивали по показателю дельта-% ($\Delta\%$), который рассчитывали по формуле $\Delta\% = (N_1 - N_0) / N_0 \times 100\%$, где N_0 – значение показателя до лечения, N_1 – значение показателя на фоне лечения. Статистически значимыми считали различия при двустороннем значении $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты

Продолжительность лечения неакимабом варьировала от 1 до 42 мес (медиана 11, интерквартильный размах от 6 до 26 мес). Почти у 1/2 (48%) пациентов длительность лечения составила 12 мес и более.

До лечения у всех пациентов значения СРБ варьировали от 1,7 до 133,0 мг/л (медиана 10,6, интерквартильный размах от 3,1 до 17,3 мг/л) и превышали норму у 70% больных. На фоне терапии неакимабом уровень СРБ снизился до 3,1 (1,9; 8,9) мг/л ($p=0,008$), степень снижения от исходного уровня составила -60,1 (-86,7; 0%), абсолютная разница медиан -7,5 мг/л. Доля пациентов с повышенным уровнем СРБ уменьшилась в 1,7 раза (с 70 до 41%; $p=0,039$).

Анкилозирующий спондилит

Медиана длительности лечения составила 9 (6; 12) мес. У каждого 4-го пациента (25%) продолжительность лечения превышала 12 мес.

До лечения неакимабом медиана уровня СРБ превышала норму, медианы индексов BASDAI и ASDAS-СРБ соответствовали высокой активности АС (табл. 1). На фоне терапии неакимабом отмечено значимое снижение индексов BASDAI (медиана степени снижения -45%) и ASDAS-СРБ (медиана степени снижения -21%); медиана индекса BASDAI стала соответствовать низкой активности АС, медиана индекса ASDAS-СРБ – умеренной активности. Уровень СРБ на фоне терапии также снизился более чем в 2 раза (медиана степени снижения -57%). Однако эти изменения не достигали уровня статистической значимости, возможно, из-за небольшого числа пациентов. Медиана уровня СРБ на фоне лечения соответствовала норме.

До лечения неакимабом уровень СРБ превышал норму у 67% больных АС. На фоне терапии доля пациентов с повышенным СРБ уменьшилась в 1,8 раза (рис. 1). Однако эта динамика не достигла уровня статистической значимости ($p=0,125$). До лечения доля больных с индексом BASDAI ≥ 4 была 90%, на фоне лечения их число значительно уменьшилось в 4,5 раза (см. рис. 1).

До лечения неакимабом оценка по индексу ASDAS-СРБ выявила умеренную активность АС у 20% больных, высокую и очень высокую – с одинаковой частотой 40% (рис. 2). На фоне лечения доля пациентов с умеренной активностью увеличилась в 2,5 раза, с высокой – уменьшилась в 1,3 раза

Таблица 1. Динамика показателей активности АС на фоне терапии нетакимабом (n=12)

Table 1. Ankylosing spondylitis (AS) activity indicators over time during treatment with netakimab (n=12)

Показатель	n	До лечения	На фоне лечения	Абс. разница	Δ%	p
СРБ, мг/л	12	7,9 (3,0; 17,7)	3,0 (1,3; 13,0)	-4,9	-57,1 (-74,5; 0)	0,110
BASDAI, баллы	10	5,8 (4,7; 6,5)	3,0 (1,9; 3,8)	-2,8	-45 (-61; -30)	0,008
ASDAS-СРБ, баллы	10	2,8 (1,9; 3,9)	1,9 (1,7; 2,6)	-0,9	-20,8 (-31,3; -11,3)	0,007

Таблица 2. Динамика показателей активности ПсА на фоне терапии нетакимабом (n=11)

Table 2. Psoriatic arthritis (PsA) activity indicators over time during treatment with netakimab (n=11)

Показатель	n	До лечения	На фоне лечения	Абс. разница	Δ%	p
СРБ, мг/л	11	12,0 (4,5; 17,3)	3,3 (2,0; 7,8)	-8,7	-80,0 (-88,5; -36,7)	0,041
DAPSA, баллы	9	23,0 (19,0; 30,5)	6,3 (5,2; 13,5)	-16,7	-68,6 (-82,2; -46,6)	0,018

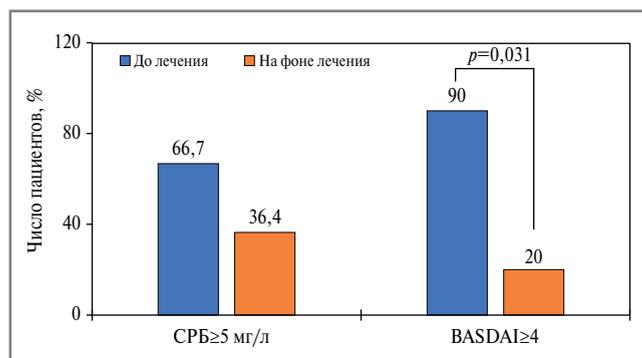


Рис. 1. Динамика доли пациентов с высокой активностью АС на фоне терапии нетакимабом (n=12).

Fig. 1. The proportion of patients with highly active AS over time during treatment with netakimab (n=12).

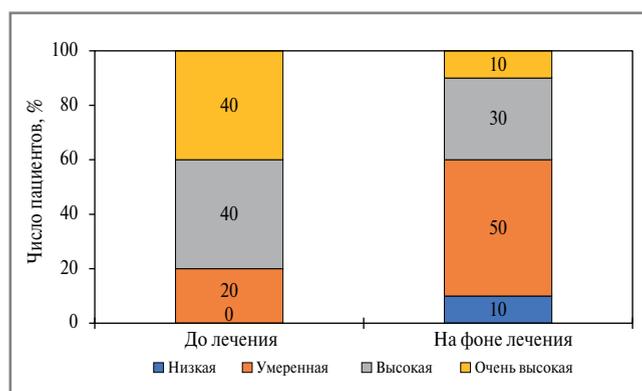


Рис. 2. Динамика доли пациентов с разной активностью АС при оценке по индексу ASDAS-СРБ на фоне лечения нетакимабом (n=10).

Fig. 2. The proportion of patients with different AS activity as assessed by the ASDAS index (C-reactive protein) over time during treatment with netakimab (n=10).

и с очень высокой – уменьшилась в 4 раза. Все изменения не были статистически значимыми из-за небольшого числа пациентов.

Псориатический артрит

Медиана длительности лечения составила 18 (8; 31) мес. Продолжительность лечения превышала 12 мес более чем

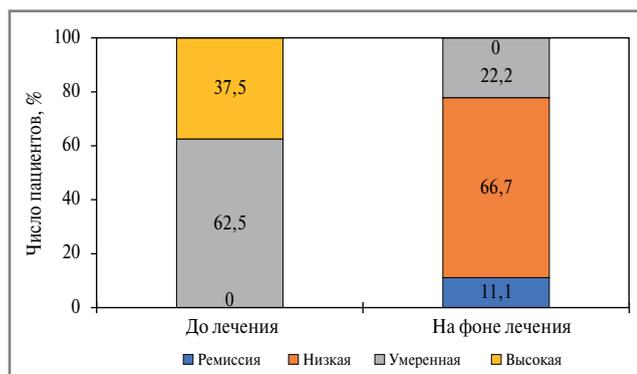


Рис. 3. Динамика доли пациентов с разной активностью ПсА при оценке по индексу DAPSA на фоне лечения нетакимабом (n=9).

Fig. 3. The proportion of patients with different PsA activity as assessed by the DAPSA index over time during treatment with netakimab (n=9).

у 2/3 пациентов (73%). У пациентов с ПсА имелась тенденция к большей длительности лечения, чем у больных АС (p=0,079).

До лечения нетакимабом медиана уровня СРБ превышала норму, медиана индекса DAPSA соответствовала умеренной активности ПсА (табл. 2). На фоне терапии нетакимабом отмечено значимое снижение уровня СРБ (медиана степени снижения -80%) и индекса DAPSA (медиана степени снижения -69%). На фоне лечения медиана уровня СРБ стала соответствовать норме, медиана индекса DAPSA – низкой активности ПсА.

До лечения нетакимабом уровень СРБ превышал норму у 73% больных ПсА. На фоне терапии доля пациентов с повышенным СРБ уменьшилась в 1,6 раза (до 46%). Однако эти изменения не достигли уровня статистической значимости (p=0,180) из-за небольшого числа пациентов.

До лечения оценка по индексу DAPSA выявила умеренную активность ПсА у 62,5% больных, высокую – у 37,5% (рис. 3). На фоне лечения доля пациентов с умеренной активностью ПсА уменьшилась в 2,8 раза (p=0,317), один пациент (11,1%) достиг ремиссии (p=0,317), у подавляющего большинства (66,7%) больных активность ПсА стала низкой (p=0,046), не осталось пациентов с высокой активностью ПсА (p=0,083). Примечательно, что в ремиссию вышел пациент с исходной высокой активностью ПсА (28,1 балла до лечения и 3,3 балла на фоне лечения).

Оценка активности ПсА по индексу PASI выполнена всего у 4 из 11 пациентов. Его значения до и на фоне лечения нетакимабом представлены на рис. 4. На фоне лечения значения индекса PASI снизились у всех пациентов (на 36, 83, 89 и 100%) и стали соответствовать практически полному разрешению кожного процесса (от 0 до 1,8 балла).

Безопасность терапии

За период лечения нежелательные явления (НЯ) наблюдали у 3 (13%) из 23 пациентов. У больной ПсА зафиксировано бессимптомное снижение числа лейкоцитов до $3,1 \times 10^9/\text{л}$, не потребовавшее прекращения терапии. В динамике количество лейкоцитов самостоятельно восстановилось до нормы. У другой пациентки с ПсА отмечено повышение активности аминотрансфераз, которое вначале расценили как побочное действие нетакимаба, в связи с чем препарат отменили. Однако вскоре верифицировали алиментарное токсическое повреждение печени, и под наблюдением гепатолога терапию нетакимабом возобновили с хорошей переносимостью. У третьей пациентки на фоне терапии нетакимабом по поводу АС развился псориаз, из-за чего препарат пришлось отменить, несмотря на отличный клинико-лабораторный ответ. Тем не менее связь возникновения псориаза с терапией нетакимабом не доказана. Важно отметить, что за время лечения не отмечено локальных реакций, а также жизнеугрожающих или серьезных НЯ.

Обсуждение

В статье представлен опыт лечения нетакимабом двух спондилоартритов – АС и ПсА – в условиях РКП. Исследуемая выборка небольшая – всего 23 человека, поэтому мы не разделяли пациентов по нозологии, тем более многие ревматологи считают, что АС и ПсА можно функционально объединить общностью клинических проявлений и течения (хотя между ними, безусловно, имеются определенные различия). Мы не ставили задачу сравнить эффективность и безопасность терапии нетакимабом при АС и ПсА. Поэтому сначала оценили динамику уровня СРБ и доли пациентов с его повышенными значениями во всей выборке. Далее проанализировали эффекты нетакимаба отдельно у пациентов с АС и ПсА, что связано с использованием разных оценочных индексов при этих заболеваниях. Кроме того, у пациентов с ПсА выявлена тенденция к большей продолжительности лечения нетакимабом (медиана 18 мес против 9 мес у больных АС; $p=0,079$), что могло повлиять на эффективность терапии.

Полученные результаты сопоставили с данными двух РКП и одного исследования РКП, которые в настоящее время составляют доказательную базу применения нетакимаба для лечения спондилоартритов. РКП выполнены отдельно у пациентов с АС и ПсА, а в исследовании РКП пациенты с АС и ПсА образовали общую выборку. Представим кратко результаты этих исследований, поскольку протоколы имели ряд отличий от нашего.

В международное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ASTERA [1, 2] включили 228 пациентов с АС, которых рандомизировали в группы нетакимаба ($n=114$) и плацебо ($n=114$). Пациенты 1-й группы получали нетакимаб в дозе 120 мг в виде подкожных инъекций еженедельно первые 3 недели (индукция), затем 1 раз в 2 недели до недели 14-й включительно. Пациенты 2-й группы получали плацебо по той же схеме. В обеих группах эффективность терапии оценивали на неделе 16-й. Далее пациенты 1-й группы продолжали получать нетакимаб 120 мг каждые 2 недели. Пациентов из группы плацебо, достигших ответа ASAS20, исключили из

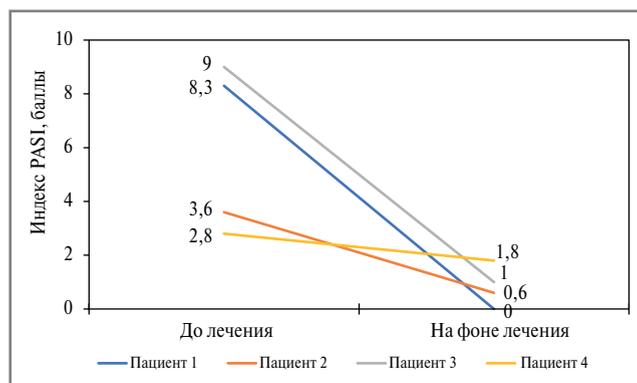


Рис. 4. Динамика значений индекса PASI на фоне лечения нетакимабом у пациентов с ПсА ($n=4$).

Fig. 4. PASI index values over time during treatment with netakimab in patients with PsA ($n=4$).

исследования, а больным, не достигшим ASAS20, назначили нетакимаб в дозе 120 мг на неделях 16, 17, 18-й и далее каждые 2 недели.

Первичной конечной точкой эффективности считали достижение ASAS40 (то есть улучшение $\geq 40\%$ и ≥ 2 по шкале 0–10 как минимум в трех из четырех доменов ASAS без ухудшения в оставшемся домене) на неделях 16 и 52-й. На неделе 16-й доля таких пациентов оказалась в 15,5 раза больше в группе нетакимаба, чем в группе плацебо (40,4% против 2,6%; $p<0,001$). На неделе 52-й в группе нетакимаба пропорция пациентов, достигших ASAS40, увеличилась до 80,7%. Помимо ASAS40, эффективность терапии оценивали и по вторичным конечным точкам, в том числе по уровню СРБ и индексам BASDAI и ASDAS-СРБ. На неделе 16-й абсолютное снижение уровня СРБ составило 19,2 мг/л, BASDAI – 2,6 балла, ASDAS-СРБ – 1,6 балла, на неделе 52-й – 20 мг/л, 4,2 и 2,3 балла соответственно.

На фоне лечения нетакимабом наиболее часто регистрировались НЯ, относящиеся к лабораторным и инструментальным отклонениям, инфекциям и инвазиям, нарушениям со стороны крови, лимфатической системы, метаболизма и питания. Они имели преимущественно легкую и умеренную степень тяжести (1–2) по СТСАЕ версия 4.03.

В международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование PATERA [3, 4] включили 194 пациента с ПсА, которых рандомизировали в группы нетакимаба ($n=97$) и плацебо ($n=97$). Нетакимаб в дозе 120 мг или плацебо вводили в виде подкожных инъекций еженедельно первые 3 недели (индукция) и далее 1 раз в 2 недели до недели 10-й включительно, затем каждые 4 недели, начиная с недели 14-й. На неделях 18 и 22-й пациенты из группы плацебо, достигшие ACR20 (20% улучшение по критериям ACR) на неделе 16-й, продолжали получать плацебо, а не достигших ACR20 переводили на терапию нетакимабом. Первичной конечной точкой эффективности считали достижение ACR20 на неделе 24-й. Доля таких пациентов в группе нетакимаба оказалась в 8,9 раза больше, чем в группе плацебо (82,5% против 9,3%; $p<0,001$). На неделе 54-й эффективность терапии оценивали по многим критериям, в том числе по индексам DAPSA и PASI. Уровень СРБ отдельно не оценивали, но учитывали его при расчете индекса ASDAS-СРБ у пациентов с воспалительной болью в спине.

На неделе 54-й в группе нетакимаба минимальной активности ПсА достигли 61% пациентов, PASI100 (100%

улучшение индекса площади и степени тяжести псориаза) – 55% больных. Средние значения динамики индексов DAPSA, PASI и ASDAS-CPB относительно исходных величин составили -26,5, -92,5 и -1,8 балла соответственно. Как и в ASTERA, зарегистрированные НЯ, относящиеся к лабораторным и инструментальным отклонениям, нарушениям со стороны крови и лимфатической системы, имели преимущественно легкую и умеренную степень тяжести (1–2) по СТСАЕ версия 4.03.

В исследовании РКП [5] включили 45 человек (средний возраст 47 лет, 60% мужчин), из них у 19 (42%) – АС, у 28 (58%) – ПсА. Ранее получали другие ГИБП 31% больных. Продолжительность лечения составила в среднем 9,4 мес (от 3 до 24 мес). Активность заболеваний оценивали каждые 3 месяца только по одному индексу – BASDAI. До лечения у всех пациентов величина индекса BASDAI составила $4,7 \pm 1,4$ балла, через 9 мес – $3,0 \pm 1,5$ (абсолютная разница средних -1,7 балла; $p=0,003$), через 15 мес – $3,4 \pm 0,7$ (абсолютная разница средних -1,3 балла; $p=0,021$). Динамика индекса BASDAI отдельно у пациентов с АС и ПсА в целом соответствовала таковой для всей выборки, однако по сравнению с исходными величинами на всех контрольных точках (3, 6, 9, 12 и 15-й мес) изменения не были статистически значимыми.

Рассмотренные исследования отличались по длительности лечения нетакимабом, срокам контрольных обследований, использованию разных критериев оценки эффективности, поэтому прямому сопоставлению с нашей работой не подлежат. Следует отметить, что во всех этих исследованиях результаты представлены в виде средних значений (\pm стандартное отклонение), а в нашей работе – в виде медианы и интерквартильного размаха, что также необходимо учитывать при интерпретации данных.

Итак, в нашем исследовании во всей выборке терапия нетакимабом (медиана длительности лечения 11 мес) оказалась эффективной и сопровождалась значительным снижением содержания в крови СРБ (абсолютная разница медиан -7,5 мг/л, медиана степени снижения -60%; $p=0,008$), а доля пациентов с его повышенным уровнем уменьшилась в 1,7 раза ($p=0,039$). К сожалению, в исследовании РКП [5], в котором также анализировали общую выборку пациентов (АС+ПсА), уровень СРБ не оценивали, поэтому полученные результаты сопоставить не с чем.

У пациентов с АС терапия нетакимабом (медиана длительности лечения 9 мес) также вполне эффективна: значения индекса BASDAI снизились с 5,8 до 3,0 балла (абсолютная разница медиан -2,8 балла, медиана степени снижения -45%; $p=0,008$), индекса ASDAS-CPB – с 2,8 до 1,9 балла (абсолютная разница медиан -0,9 балла, медиана степени снижения -21%; $p=0,007$), а также уменьшилась доля пациентов с высокой активностью АС ($BASDAI \geq 4$) с 90 до 20% ($p=0,031$). При этом значимой динамики уровня СРБ не отмечено (абсолютная разница медиан -4,9 мг/л, медиана степени снижения -57%; $p=0,110$).

В РКП ASTERA эффективность нетакимаба оценивали на неделях 16 и 52-й. В нашей работе медиана длительности лечения составила 9 мес, а у 1/4 пациентов превышала 12 мес, поэтому для допустимого сравнения использовали результаты недели 52-й. В ASTERA пациенты с АС из группы нетакимаба отличались более высоким содержанием СРБ до начала терапии – в среднем 24,6 мг/л (против медианы 7,9 мг/л в нашей работе). Но на фоне терапии к 52-й неделе его уровень значительно снизился (в среднем на 20 мг/л против 4,9 мг/л в нашей работе, однако в ASTERA

рассчитывали среднее значение изменения уровня СРБ у всех пациентов, а в нашей работе – абсолютную разницу между медианами до и на фоне лечения). Медиана степени снижения СРБ в нашей работе -57%, что можно считать достаточно хорошим показателем (в ASTERA среднее содержание СРБ снизилось примерно на 76%, однако и продолжительность лечения выше, чем в нашем исследовании). Динамика снижения индекса BASDAI была схожей. Так, в ASTERA к 52-й неделе значения BASDAI снизились в среднем на 2,4 балла (против 2,8 балла в нашей работе). Степень снижения индекса ASDAS-CPB составила -1,5 балла, а в нашей работе -0,9 балла (однако эти изменения оказались статистически значимыми). В целом полученные данные достаточно близки к результатам ASTERA.

В исследовании РКП [5] у пациентов с АС уровень СРБ и индекс ASDAS-CPB не оценивали, а изменения индекса BASDAI по сравнению с исходным уровнем на всех контрольных точках не были статистически значимыми.

У пациентов с ПсА на фоне терапии нетакимабом (медиана длительности лечения 18 мес) уровень СРБ снизился с 12,0 до 3,3 мг/л (абсолютная разница -8,7 мг/л, медиана степени снижения -80%; $p=0,041$), индекс DAPSA – с 23,0 до 6,3 балла (абсолютная разница -16,7 балла, медиана степени снижения -69%; $p=0,018$).

В РКП PATERA эффективность нетакимаба оценивали на неделях 24 и 54-й. В нашей работе длительность лечения оказалась больше (у 73% больных превышала 12 мес, медиана составила 18 мес), поэтому для допустимого сравнения использовали результаты недели 54-й. К 54-й неделе средние значения динамики индексов DAPSA и PASI относительно исходных величин составили -26,5 и -92,5 балла, в нашей работе абсолютная разница медиан индекса DAPSA была -16,7 балла, а индекс PASI определен всего у 4 из 11 пациентов, поэтому степень его снижения не оценивали.

В исследовании РКП [5] у пациентов с ПсА уровень СРБ и индексы DAPSA и PASI не оценивали, поэтому наша работа, несомненно, содержит приоритетные данные по применению нетакимаба в РКП (как при ПсА, так и при АС) и усиливает имеющуюся доказательную базу.

В отношении НЯ сопоставление сделать не просто из-за малого объема выборки, однако необходимо отметить, что в исследовании частота побочных эффектов небольшая, при этом жизнеугрожающих или серьезных НЯ не было.

Заключение

Исследование имело некоторые ограничения, связанные с его ретроспективным дизайном. Во-первых, небольшое число пациентов. Следует отметить, что для корректного анализа данных использованы непараметрические методы статистики, которые допустимо применять и в малых выборках, при этом получены статистически значимые результаты. Во-вторых, разная продолжительность лечения нетакимабом с тенденцией к большей длительности у больных ПсА и, соответственно, разные сроки оценки эффективности терапии. В-третьих, оценка по индексам выполнена не у всех пациентов.

Несмотря на это, в нашем исследовании подтверждены эффективность и безопасность нетакимаба, установленные в регистрационных РКП ASTERA и PATERA, а также получены приоритетные данные по применению нетакимаба в РКП.

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

АС – анкилозирующий спондилит
 ГИБП – генно-инженерный биологический препарат
 ИЛ-17А – интерлейкин-17А
 НЯ – нежелательные явления

ПсА – псориатический артрит
 РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
 РКП – реальная клиническая практика
 СРБ – С-реактивный белок

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Эрдес Ш.Ф., и др. Эффективность и безопасность нетакимаба, моноклонального антитела против интерлейкина-17А, у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):376-86 [Mazurov VI, Gaydukova IZ, Erdes ShF, et al. Efficacy and safety of netakimab, anti-IL-17A monoclonal antibody, in patients with ankylosing spondylitis. Results of phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):376-86 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2020-376-386
- Мазуров В.И., Эрдес Ш.Ф., Гайдукова И.З., и др. Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба при лечении анкилозирующего спондилита: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. *Современная ревматология*. 2020;14(4):39-49 [Mazurov VI, Erdes ShF, Gaydukova IZ, et al. Long-term efficacy and safety of netakimab in the treatment of ankylosing spondylitis: results of Phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):39-49 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2020-4-39-49
- Коротаева Т.В., Мазуров В.И., Лиля А.М., и др. Эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом: результаты клинического исследования III фазы PATERA. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):480-8 [Korotaeva TV, Mazurov VI, Lila AM, et al. Efficacy and safety of netakimab in patients with psoriatic arthritis: results of the phase III PATERA clinical study. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):480-8 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2020-480-488
- Коротаева Т.В., Мазуров В.И., Лиля А.М., и др. Эффективность нетакимаба в отношении ключевых проявлений псориатического артрита. Результаты 54 недель клинического исследования III фазы PATERA. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):47-55 [Korotaeva TV, Mazurov VI, Lila AM, et al. Efficacy of netakimab in key psoriatic arthritis domains: 54-week results from the phase III BCD-085-8/PATERA study. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):47-55 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-47-55
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Применение нетакимаба для лечения анкилозирующего спондилита и псориатического спондилита в реальной клинической практике. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(29):8-14 [Karateev DE, Luchikhina EL. The Use of Netakimab for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Spondylitis in Real Clinical Practice. *Effective Pharmacotherapy*. 2023;19(29):8-14 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2023-19-29-8-14
- Хисматуллина З.Р., Корешкова К.М., Юламанов А.С. Опыт применения препарата нетакимаба в лечении больных псориазом и псориатическим артритом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2021;20(6):72-80 [Khismatullina ZR, Koreshkova KM, Yulamanov AS. Experience of the netakimab use in psoriasis and psoriatic arthritis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2021;20(6):72-80 (in Russian)]. DOI:10.17116/klinderma20212006172
- Эрдес Ш.Ф., Бочкова А.Г., Дубинина Т.В., и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(4):365-7 [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):365-7 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2013-1245
- Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., и др. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Современная ревматология*. 2018;12(2):22-35 [Korotaeva TV, Korsakova YuL, Loginaeva EYu, et al. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):22-35 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2018-2-22-35
- Анкилозирующий спондилит. Клинические рекомендации. 2018. Режим доступа: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_175/ Ссылка активна на 20.10.2023 [Ankiloziruiushchii spondilit. Klinicheskie rekomendatsii. 2018. Available at: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_175/ Accessed: 20.10.2023 (in Russian)].
- Псориаз артропатический. Псориатический артрит. Клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: <https://library.mededtech.ru/rest/documents/KP562/> Ссылка активна на 20.10.2023 [Psoriaz artropaticheskii. Psoriaticheskii artrrit. Klinicheskie rekomendatsii. 2021. Available at: <https://library.mededtech.ru/rest/documents/KP562/> Accessed: 20.10.2023 (in Russian)].
- Дубинина Т.В., Гайдукова И.З., Годзенко А.А., и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):344-50 [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):344-50 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-344-350

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.12.2023



OMNIDOCTOR.RU

Адренокортикальный рак: поздняя диагностика заболевания на примере клинического случая

Е.А. Старостина^{✉1}, Н.В. Молашенко¹, А.Р. Левшина², Н.В. Пачуашвили^{1,2}, А. Шевэ¹, М.П. Исаева¹, К.В. Гетажеев³, Д.Г. Бельцевич¹, Н.М. Платонова¹, Е.А. Трошина¹

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Адренокортикальный рак (АКР) – редкая злокачественная опухоль коры надпочечников с распространенностью 0,5–2 случая на 1 млн населения, характеризующаяся неблагоприятным прогнозом, низкой 5-летней выживаемостью пациентов, поздним сроком выявления и агрессивностью клинического течения. Заболевание чаще встречается среди женщин (1,5:1 или 55–60%), средний возраст на момент постановки диагноза – 40–50 лет. Клинические проявления АКР в большинстве случаев отсутствуют, что является причиной поздней диагностики заболевания. В некоторых случаях АКР диагностируется при рецидиве заболевания после хирургического лечения гормонально-неактивной опухоли надпочечника или на этапе метастазирования. АКР может быть гормонально-активной опухолью, являясь причиной гиперкортицизма/вирильного синдрома и др. Канцерогенез АКР обусловлен как спонтанно возникающими мутациями в соматических клетках коры надпочечников, так и генетическими поломками в рамках того или иного наследственного синдрома, например Ли–Фраумени и Вермера (синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа). В статье приведен клинический случай, иллюстрирующий последствия поздней диагностики АКР у женщины 46 лет, которая обратилась за медицинской помощью через 1,5 года после развития манифестных симптомов с клиникой вирильного синдрома в сочетании с артериальной гипертензией, инвазией левой почечной вены и распространением опухолевого тромба в просвет нижней полой вены по данным мультиспиральной компьютерной томографии. Данный клинический случай подчеркивает важность онконастороженности и своевременной диагностики АКР с помощью лабораторно-инструментальных и генетических методов.

Ключевые слова: адренокортикальный рак, гиперкортицизм, синдром Иценко–Кушинга, вирильный синдром, митотан

Для цитирования: Старостина Е.А., Молашенко Н.В., Левшина А.Р., Пачуашвили Н.В., Шевэ А., Исаева М.П., Гетажеев К.В., Бельцевич Д.Г., Платонова Н.М., Трошина Е.А. Адренокортикальный рак: поздняя диагностика заболевания на примере клинического случая. Терапевтический архив. 2023;95(12):1179–1184. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202430

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Adrenocortical cancer: late diagnosis of the disease on the example of a clinical case. Case report

Evgenia A. Starostina^{✉1}, Natalya V. Molashenko¹, Anna R. Levshina², Nano V. Pachuashvili^{1,2}, Anastassia Chevais¹, Mariya P. Isaeva¹, Kantemir V. Getazheev³, Dmitry G. Beltsevich¹, Nadezhda M. Platonova¹, Ekaterina A. Troshina¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

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

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare malignant tumor originating in the adrenal cortex and characterized by poor 5-year survival. It occurs with a frequency of 2–4 cases per 2 million in the population. Women are more frequently affected than men and it is mostly detected in the fourth and fifth decades. In the most of cases, the cancerogenesis occurs sporadically because of gene driver mutations in somatic adrenocortical cells, in other cases it can be found as part of a genetically determined syndrome such as Li–Fraumeni syndrome or Wermer's syndrome (multiple endocrine adenomatosis type I). ACC most frequently happens occurs without symptoms in the initial stages leading to poor diagnoses. Because of this lack of early detection, the tumor is not considered malignant reducing the benefits of further treatment. Sometimes the fact that the resected tumor is indeed adrenocortical carcinoma becomes clear only after recurrence, or after the appearance of metastases. We present a case of adrenocortical carcinoma in a 46-year-old woman who went to the doctor in 1.5 year after symptoms were manifested. This clinical case illustrates the consequences of late diagnosis of a malignant tumor. We would like to emphasize the importance of timely detection of a neoplasm, using all of the potential of laboratory-instrumental and genomic analysis. Due to low oncological awareness, our patient was slow to seek medical help, which in turn led not only to metastases, but also to complications in the cardiovascular system.

Keywords: adrenocortical carcinoma, Cushing's syndrome, hyperandrogenemia, mitotane

For citation: Starostina EA, Molashenko NV, Levshina AR, Pachuashvili NV, Chevais A, Isaeva MP, Getazheev KV, Beltsevich DG, Platonova NM, Troshina EA. Adrenocortical cancer: late diagnosis of the disease on the example of a clinical case. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(12):1179–1184. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202430

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Старостина Евгения Александровна – врач-эндокринолог, сотр. Координационного совета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: colpakova.ev@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2283-8958

[✉]Evgenia A. Starostina. E-mail: colpakova.ev@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2283-8958

Молашенко Наталья Валерьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-6265-1210

Natalya V. Molashenko. ORCID: 0000-0001-6265-1210

Введение

Адренокортикальный рак (АКР) – редкая злокачественная опухоль коры надпочечников с распространенностью 0,5–2 случая на 1 млн населения, характеризующаяся неблагоприятным прогнозом, низкой 5-летней выживаемостью пациентов, поздним сроком выявления и агрессивностью клинического течения [1]. Заболевание чаще встречается среди женщин (1,5:1 или 55–60%), средний возраст на момент постановки диагноза – 40–50 лет [2, 3].

Клинические проявления АКР в большинстве случаев отсутствуют, что является причиной поздней диагностики заболевания. В некоторых случаях АКР диагностируется при рецидиве заболевания после адреналэктомии по поводу гормонально-неактивного образования надпочечника или на этапе метастазирования опухоли. Также АКР может быть гормонально-активной опухолью, являясь причиной гиперкортицизма/вирильного синдрома и др. Около 2% опухолей надпочечников размером до 4 см приходится на АКР, 6% опухолей – размерами 4,1–6 см и 25% опухолей – более 6 см [2, 3].

В большинстве случаев причиной канцерогенеза являются спорадические мутации в соматических клетках коры надпочечника, однако встречается манифестация АКР в рамках генетических синдромов, таких как Ли-Фраумени, Вермера (синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа), ассоциированных с герминативными мутациями и процессами ингибирования генов-супрессоров опухолей [4]. Точные механизмы запуска гиперплазии с последующей трансформацией в АКР на данный момент изучены недостаточно. Недостаточность системы репарации ДНК играет ключевую роль в инициации каскада спорадических точечных драйверных мутаций в генах с последующей активацией соответствующих сигнальных путей [5, 6]. Результаты последних молекулярно-генетических исследований показали, что наиболее частыми мишенями для мутаций являются гены *TP53*, *CTN-NB1* и *IGF-2*, экспрессия которых приводит к активации Wnt-сигнального пути [7, 8]. Мутация в гене

TP53 встречается в 25–35% случаев спорадического АКР у взрослых и ассоциирована с непродолжительным периодом безрецидивной выживаемости [9–11], поэтому специалисты Всемирной организации здравоохранения рекомендуют проводить более прицельный скрининг данной группы пациентов, а также тех, у кого патогенез АКР связан с нарушением репарации несовпадающих нуклеотидов. Кроме того, в 40% случаев спорадического АКР определяется мутация в гене *CTN-NB1*, что также ассоциировано с агрессивным течением и худшим прогнозом АКР. Однако в дифференциальной диагностике АКР и аденом надпочечников данный маркер имеет низкую специфичность [4].

Для АКР в рамках наследственных синдромов характерны тяжелые поражения не только надпочечников, но и других органов и тканей. Компонентами синдрома Ли-Фраумени являются АКР, саркома мягких тканей, новообразования мозга, рак молочной железы и другие, распространенность синдрома среди детей с АКР составляет 80%, среди взрослых – до 5%. Распространенность других синдромов колеблется от долей процента до 3% [4].

На сегодняшний день прогностические факторы течения АКР не имеют четкого определения ввиду невысокой распространенности заболевания, а имеющиеся исследования проведены на малых выборках. Пятилетняя выживаемость больных АКР составляет около 50% и зависит от стадии онкологического процесса на момент постановки диагноза. При своевременной постановке диагноза и хирургическом лечении до начала процессов метастазирования 5-летняя выживаемость составляет 74%; при выявлении на стадии прорастания образования в окружающие ткани и/или метастазы в регионарные лимфатические узлы – 56%; если АКР диагностирован на стадии отдаленных метастазов – 37% [12]. Некоторыми маркерами неблагоприятного течения являются наличие гормональной активности АКР, развитие эндогенного гиперкортицизма у пациентов, перенесших радикальное удаление опухоли, возраст пациента более 50 лет [12, 13].

Информация об авторах / Information about the authors

Левшина Анна Романовна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-9315-3801

Anna R. Levshina. ORCID: 0000-0002-9315-3801

Пачуашвили Нано Владимировна – мл. науч. сотр. лаб. эндокринной биофотоники ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»; ординатор Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-8136-0117

Nano V. Pachuashvili. ORCID: 0000-0002-8136-0117

Шевэ Анастасия – аспирант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-5592-4794

Anastassia Chevais. ORCID: 0000-0001-5592-4794

Исаева Мария Петровна – аспирант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-9963-6783

Mariya P. Isaeva. ORCID: 0000-0002-9963-6783

Гетажеев Кантемир Викторович – клин. ординатор ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-5193-0556

Kantemir V. Getazheev. ORCID: 0000-0001-5193-0556

Бельшевич Дмитрий Германович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-7098-4584

Dmitry G. Beltsevich. ORCID: 0000-0001-7098-4584

Платонова Надежда Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-6388-1544

Nadezhda M. Platonova. ORCID: 0000-0001-6388-1544

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. – дир. Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-8520-8702

Ekaterina A. Troshina. ORCID: 0000-0002-8520-8702



Рис. 1. Клинические признаки АКР.

Fig. 1. Clinical signs of adrenocortical cancer.

В равном процентном соотношении АКР поражает левый и правый надпочечники (49,6 и 41,3% соответственно), и в 1,1% случаев диагностируется билатеральное поражение [12].

Клинические проявления

Современный взгляд на молекулярную гетерогенность АКР во многом объясняет столь разнообразную клиническую картину заболевания и относительную резистентность к тем или иным методам лечения. Гормональная активность АКР встречается в 50–60% случаев [4, 14, 15]. В большинстве случаев АКР наблюдается синдром гиперкортицизма, в 20–30% – вирильный синдром. Типичными клиническими признаками гиперкортицизма являются диспластическое ожирение, атрофия мышц, артериальная гипертензия, яркие широкие багрово-фиолетовые стрии (на передней брюшной стенке, бедрах, подмышечных впадинах, молочных железах у женщин), нарушения углеводного обмена и др. (рис. 1).

Вторым по частоте синдромом АКР, по поводу которого пациенты могут обратиться за медицинской помощью, является вирильный синдром. Клиническими проявлениями данного состояния являются гирсутизм, нарушения менструального цикла, увеличение размеров клитора и повышенная жирность кожи. Синдром гиперэстрогении также может являться клиническим синдромом АКР, однако феминизирующие опухоли надпочечников встречаются редко, чаще у детей [14]. Клиническими проявлениями гиперэстрогении являются импотенция, гинекомастия (в 98% случаях), атрофия яичек, уменьшение роста волос на лице [14]. Случаи АКР с проявлением синдрома гиперэстрогении у женщин в литературе практически не описаны, что обусловлено трудностью диагностики избыточной секреции эстрогенов у женщин. Наиболее редким клиническим проявлением АКР считается первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна), основным проявлением которого является наличие злокачественной, резистентной к многокомпонентной терапии артериальной гипертензии [14, 15]. При большом размере новообразования развиваются неспецифические симптомы, обусловленные сдавлением окружающих органов [14, 15].

Диагностика

Обследование пациентов с инциденталомой надпочечников в рамках диагностического алгоритма играет решающую роль в определении дальнейшей тактики ведения. Основными задачами клинициста являются определение злокачественного потенциала и оценка гормональной активности образования. В рамках лабораторных исследований необходимо исключить гиперкортицизм, первичный гиперальдостеронизм (при повышении артериального давления у пациента), провести исследование уровней метилированных катехоламинов в сыворотке крови или суточной моче с целью исключения феохромоцитомы [14, 16, 17].

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) считается «золотым стандартом» оценки злокачественного потенциала инциденталом [18]. При получении высокой плотности в нативной фазе и задержке контрастного вещества в отсроченную фазу злокачественный потенциал опухоли следует оценивать как высокий, в то время как для аденом надпочечников характерно отсутствие задержки контрастного вещества из-за низкой степени неоангиогенеза и преобладания тканей, богатых липидами [18]. К другим МСКТ-характеристикам АКР относят отсутствие четких контуров, повышенную гетерогенность структуры, наличие кальцинатов и прорастание образования в нижнюю полую вену [18]. Размер опухоли также является важным оценочным фактором: риск злокачественности увеличивается с 52 до 80% для опухолей более 4–6 см [19, 20]. Позитронно-эмиссионная томография – современный и наиболее точный метод диагностики многих злокачественных новообразований, основанный на гликолитической активности тканей – разнице дифференциальных скоростей метаболизма глюкозы в доброкачественных и злокачественных образованиях. Согласно исследованиям наиболее убедительным прогностическим маркером при ведении пациентов с АКР является пролиферативный индекс Ki-67 – наиболее мощный предиктор рецидива заболевания и выживаемости у данных пациентов после полной резекции опухоли [19, 20].

Лечение

Несмотря на возможность применения комплексного лечения АКР, включающего хирургическое, адьювантную терапию митотаном и/или цитотоксическую терапию, послеоперационную лучевую терапию, данная патология характеризуется неблагоприятным прогнозом и низкой 5-летней выживаемостью пациентов, а существующие методы лечения обладают ограниченной эффективностью [21–25].

Радикальная резекция новообразования (R0) остается первичным и основным методом лечения, применяемым в большинстве случаев АКР, однако даже у тяжелых пациентов с наличием отдаленных метастазов тотальное удаление пораженного надпочечника не является способом полного излечения [26]. Наиболее эффективным химиотерапевтическим средством при лечении АКР является митотан – ингибитор стероидогенеза, обладающий цитостатическими противоопухолевыми свойствами [27]. Считается, что митотан связывается со стерол-О-ацил-трансферазой 1 (SOAT1), встроенной в митохондриальную мембрану. Проникая в митохондрии, митотан нарушает метаболизм, тем самым активируя каскад ферментативных реакций, которые инициируют апоптоз клетки-мишени [28].

Комбинация хирургического лечения, терапии митотаном и стабильного контроля оптимальной концентрации препарата в плазме (от 14 до 20 мг/л) показали улучшение прогноза выживаемости и коррелировали с меньшим ко-

личеством рецидивов АКР [27–34], однако тяжелые побочные эффекты и высокая степень токсичности препарата в некоторых случаях вынуждают пациентов отказываться от лечения митотаном. Применение ингибитора стероидогенеза увеличивает риск развития острой надпочечниковой недостаточности и послеоперационного гипокортицизма, в связи с чем пациентам рекомендуется использование заместительной терапии глюкокортикоидами [35–37]. Кроме того, практикующим врачам необходимо осторожно выбирать вид и дозу сопутствующей терапии в связи с индукцией митотаном активности *CYP3A4* [38, 39].

Следующей ступенью в увеличении продолжительности жизни данных пациентов стало использование митотана совместно с другими противоопухолевыми цитотоксическими препаратами. Так, в первом рандомизированном контролируемом исследовании, FIRM-аст, показано, что пациенты, получавшие митотан с эпозидом, доксорубицином и цисплатином (M-EDP), продемонстрировали более длительную медиану выживаемости без прогрессирования патологии, по сравнению с пациентами, получавшими митотан и стрептозоцин (5,0 мес против 2,1 мес) [40].

Поиск новых и изучение известных молекулярных паттернов (продукты экспрессии генов репарации ДНК, определенные характеристики транскриптома), клинических признаков в качестве прогностических маркеров течения АКР являются главной целью современных научных исследований. Данные о роли генов *IGF*, *TP53* и *Wnt*-сигнального пути в патогенезе АКР позволяют использовать их как потенциальные мишени для разработки таргетной терапии [7, 8]. В настоящее время, несмотря на большое количество доклинических и клинических исследований, актуальность в поиске новых способов лечения и диагностики не угасает, так как для большинства существующих методов характерна низкая эффективность.

Клинический случай

Пациентка 46 лет госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в декабре 2019 г. с жалобами на избыточный рост волос на лице и теле, выпадение волос в височной области, огрубение голоса, повышение артериального давления максимально до 160/90 мм рт. ст.

Из анамнеза известно, что при лабораторно-инструментальном обследовании в 2018 г. по месту жительства выявлено снижение уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) до 1,7 пг/мл (7,2–63,3 пг/мл), повышение 17ОН-прогестерона до 77 нг/мл (<2 нг/мл) и свободного тестостерона до 53 нмоль/л (0,1–2,7 нмоль/л), по данным МСКТ брюшной полости в сентябре 2018 г. клинически значимых изменений не выявлено. При повторном МСКТ с контрастным усилением через год от появления указанных жалоб выявлено объемное неоднородное образование в области левого надпочечника, размерами 9×6,8×9 см (нативная плотность не указана), интенсивно накапливающее контрастное вещество, деформирующее верхний полюс левой почки.

При осмотре при поступлении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»: индекс массы тела – 23 кг/м², на коже передней брюшной стенки – стрии бледно-розового цвета, гирсутизм, рост остевых волос по белой линии живота, в области грудины, подбородочной области, в области верхней губы (рис. 2).

В ходе госпитализации выполнен пересмотр предоставленных дисков МСКТ. На исследовании от 20.09.2018 размеры образования составляли 4,8×6,5×5,5 см, однородной структуры, плотностью около 36 НУ. На исследовании от 03.10.2019 выявлен рост образования до 6,8×8,9×8,3 см



Рис. 2. Внешний вид больной в послеоперационном периоде.

Fig. 2. The patient's appearance in the postoperative period.

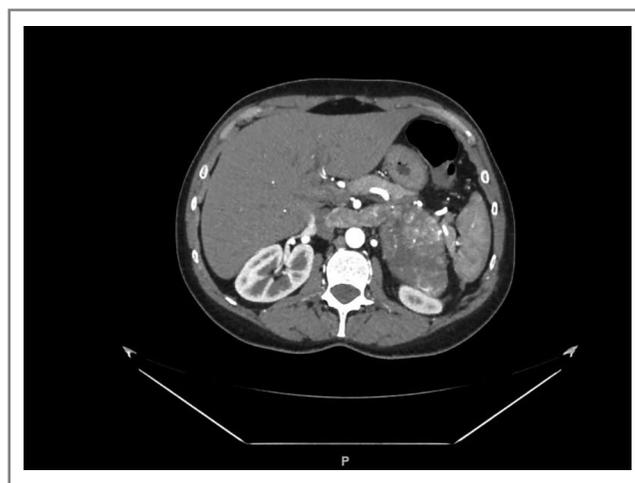


Рис. 3. МСКТ от 03.10.2019.

Fig. 3. Multispiral computed tomography data (October 3, 2019).

с включениями кальцинатов. Контрастные характеристики опухоли по фазам сканирования: артериальная-венозная-отсроченная 94–77–60 НУ. По нижнемедиальному контуру образования визуализируется образование размерами 2,9×2,0×2,2 см, которое не определялось на исследовании от 20.09.2018 (рис. 3).

По данным гормонального анализа крови в ходе госпитализации выявлено повышение уровня общего тестостерона до 75,0 нмоль/л (до 2,7) и дегидроэпиандростерона сульфата – до 11,19 мкмоль/л (до 6,68). С целью исключения мультигормональной продукции опухоли выполнен анализ суточной мочи на метилированные катехоламины (полученные результаты в пределах референсных значений, феохромоцитома/параганглиома исключены), показатели ренина и альдостерона сыворотки крови – в пределах референсных значений. Выявлен эндогенный гиперкортицизм надпочечникового генеза: повышение кортизола в суточной моче до 850,2 нмоль/сут (до 379), кортизол утром в ходе малой дексаметазоновой пробы 681 нмоль/л, подавление АКТГ до 1,01 пг/мл, а также нарушение ритма секреции АКТГ/кортизол.

Также в ходе стационарного лечения выполнена МСКТ, в результате которой выявлено прогрессирование заболевания: увеличение образования до 8,4×6,9×9,2 см, плотность по

фазам (нативная-артериальная-портальная-отсроченная) составила 40–120–105–54 ед. Н. В структуре визуализировались зоны некроза и единичные кальцинаты. Определяется инвазия левой почечной вены с распространением опухолевого тромба в просвет нижней поллой вены, протяженность тромба в просвете почечной вены составляла около 3,9 см, в нижней поллой вене – около 2,7 см.

В январе 2020 г. выполнены лапароскопическая адреналэктомия слева, резекция почечной вены. Морфологическое исследование операционного материала подтвердило диагноз АКР. Макроскопическая картина: крупная солидная опухоль с обширными множественными участками очагов некроза. Опухолевая ткань характеризуется клеточной гетерогенностью, присутствуют митотические фигуры. Проведено иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани, верифицирован диагноз АКР. Наблюдается диффузная ядерная реактивность с SRC-1, ингибином-А, а также синаптофизинном Е, положительным цитоплазматическим окрашиванием. Индекс пролиферативной активности Ki67 составил 7%. Терапия митотаном не инициирована.

По данным МСКТ от сентября 2020 г. наблюдалась отрицательная динамика в виде увеличения размеров образования в висцеральной клетчатке до 1,9×1,7 см, появления новых образований до 1,5×1,3 и 1,6×1,3 см там же, а также появления новых 4 образований поддиафрагмально слева до 0,6 см.

Несмотря на низкое значение Ki-67, впоследствии выявлено прогрессирование опухолевого процесса. Пациентке рекомендовано незамедлительно начать терапию митотаном в дозе 1 г/сут с эскалацией суточной дозы до 4 г/сут, а также назначена заместительная терапия глюкокортикоидами надпочечниковой недостаточности на фоне терапии митотаном по схеме: гидрокортизон 20–20–10 мг.

В настоящее время связь с пациенткой потеряна.

Обсуждение

В 2018 г. пациентка впервые обратилась за медицинской помощью к врачу-эндокринологу по месту жительства с симптомами вирильного синдрома, однако диагноз АКР установлен только спустя 18 мес прогрессирования заболевания на стадии метастазирования опухоли. Чрезвычайно неблагоприятный прогноз при АКР диктует клиницистам особую осторожность при дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников.

Учитывая яркие клинические признаки андростеромы (гормонально-активной опухоли коры надпочечников, избыточно секретирующей андрогены), врачу следовало продолжить диагностический поиск: пересмотреть данные МСКТ, обратиться за вторым экспертным мнением, назначить дополнительные методы обследования (магнитно-резонансную томографию, ультразвуковое исследование, комбинированную позитронно-эмиссионную и рентгеновскую компьютерную томографию).

Пациентке верный диагноз установлен поздно, что, к сожалению, привело не только к метастазированию опухоли, но и к развитию осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Данный клинический случай демонстрирует последствия поздней диагностики злокачественной опухоли.

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. Пациентка подписала 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

АКТГ – адренокортикотропный гормон
АКР – адренокортикальный рак

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(3):667-80. DOI:10.1677/erc.1.01029
- Kerkhofs TMA, Verhoeven RHA, Van der Zwan JM, et al. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer*. 2013;49(11):2579-86. DOI:10.1016/j.ejca.2013.02.034
- Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4551-64. DOI:10.1210/jc.2013-3020
- Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai JE. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed., 2017.
- Sidhu S, Marsh DJ, Theodosopoulos G, et al. Comparative Genomic Hybridization Analysis of Adrenocortical Tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3467-74. DOI:10.1210/jcem.87.7.8697
- Barreau O, de Reynies A, Wilmot-Roussel H, et al. Clinical and Pathophysiological Implications of Chromosomal Alterations in Adrenocortical Tumors: An Integrated Genomic Approach. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2):E301-11. DOI:10.1210/jc.2011-1588
- Assié G, Letouze E, Fassnacht M, et al. Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma. *Nat Genet*. 2014;46(6):607-12. DOI:10.1038/ng.2953
- Juhlin CC, Goh G, Healy JM, et al. Whole-Exome Sequencing Characterizes the Landscape of Somatic Mutations and Copy Number

- Alterations in Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):E493-502. DOI:10.1210/jc.2014-3282
9. Reincke M, Karl M, Travis WH, et al. p53 mutations in human adrenocortical neoplasms: immunohistochemical and molecular studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(3):790-4. DOI:10.1210/jcem.78.3.8126158
 10. Libè R, Groussin L, Tissier F, et al. Somatic TP53 mutations are relatively rare among adrenocortical cancers with the frequent 17p13 loss of heterozygosity. *Clin Cancer Res.* 2007;13(3):844-50. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-2085
 11. Wasserman JD, Zambetti GP, Malkin D. Towards an understanding of the role of p53 in adrenocortical carcinogenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;351(1):101-10. DOI:10.1016/j.mce.2011.09.010
 12. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States. *Cancer.* 2008;113(11):3130-6. DOI:10.1002/cncr.23886
 13. Мельниченко Г.А., Стилиди И.С., Алексеев Б.Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аденокортикального рака. *Проблемы эндокринологии.* 2014;60(2):51-67 [Melnichenko GA, Stilidi IS, Alekseev BYa, et al. Federal clinical practice guidelines on the diagnostics and treatment of adrenocortical cancer. *Problems of Endocrinology.* 2014;60(2):51-67 (in Russian)].
 14. Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(2):273-89. DOI:10.1016/j.beem.2008.10.008
 15. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2027-37. DOI:10.1210/jc.2005-2639
 16. Pacak K. Preoperative Management of the Pheochromocytoma Patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4069-79. DOI:10.1210/jc.2007-1720
 17. Kinney MAO, Narr BJ, Warner MA. Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002;16(3):359-69. DOI:10.1053/jcan.2002.124150
 18. Nieman LK. Approach to the Patient with an Adrenal Incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4106-13. DOI:10.1210/jc.2010-0457
 19. Sturgeon C, Shen WT, Clark OH, et al. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: how much does tumor size predict the likelihood of malignancy? *J Am Coll Surg.* 2006;202(3):423-30. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2005.11.005
 20. Petersenn S, Richter PA, Broemel T, et al. Computed tomography criteria for discrimination of adrenal adenomas and adrenocortical carcinomas: analysis of the German ACC registry. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(4):415-22. DOI:10.1530/EJE-14-0916
 21. Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo M. Adrenal Incidentaloma: An Overview of Clinical and Epidemiological Data from the National Italian Study Group. *Hormones.* 1997;47(4-6):279-83. DOI:10.1159/000185477
 22. Metser U, Miller E, Lerman H, et al. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses. *J Nucl Med.* 2006;47(1):32-7.
 23. Mackie GC, Shulkin BL, Ribeiro RC, et al. Use of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating locally recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(7):2665-71. DOI:10.1210/jc.2005-2612
 24. Leboulleux S, Dromain C, Bonniaud G, et al. Diagnostic and prognostic value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in adrenocortical carcinoma: a prospective comparison with computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):920-5. DOI:10.1210/jc.2005-1540
 25. Creemers SG, Hofland LJ, Korpershoek E, et al. Future directions in the diagnosis and medical treatment of adrenocortical carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(1):R43-69. DOI:10.1530/ERC-15-0452
 26. Livhits M, Li N, Yeh MW, Harari A. Surgery is associated with improved survival for adrenocortical cancer, even in metastatic disease. *Surgery.* 2014;156(6):1531. DOI:10.1016/j.surg.2014.08.047
 27. Hahner S, Fassnacht M. Mitotane for adrenocortical carcinoma treatment. *Curr Opin Investig Drugs.* 2005;6(4):386-94.
 28. Puglisi S, Calabrese A, Basile V, et al. New perspectives for mitotane treatment of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(3):101415. DOI:10.1016/j.beem.2020.101415
 29. Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, et al. Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma. *Surgery.* 1997;122(6):1212-8. DOI:10.1016/s0039-6060(97)90229-4
 30. Allolio B, Fassnacht M. Adrenocortical Carcinoma: Clinical Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2027-37. DOI:10.1210/jc.2005-2639
 31. Grubbs EG, Callender GG, Xing Y, et al. Recurrence of Adrenal Cortical Carcinoma Following Resection: Surgery Alone Can Achieve Results Equal to Surgery Plus Mitotane. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(1):263-70. DOI:10.1245/s10434-009-0716-x
 32. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma. *Cancer.* 2009;115(2):243-50. DOI:10.1002/cncr.24030
 33. Libè R, Borget I, Ronchi CL, et al. Prognostic factors in stage III-IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. *Ann Oncol.* 2015;26(10):2119-25. DOI:10.1093/annonc/mdv329
 34. Margonis G, Kim Y, Tran T, et al. Outcomes Following Resection of Cortisol-secreting Adrenocortical Carcinoma. *Am J Surg.* 2015;211. DOI:10.1016/j.amjsurg.2015.09.020
 35. Terzolo M, Berruti A. Adjuvant treatment of adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15(3):221-6. DOI:10.1097/MED.0b013e328282fdf4c0
 36. Terzolo M, Baudin AE, Ardito A, et al. Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(3):263-70. DOI:10.1530/EJE-13-0242
 37. Nader N, Raverot G, Emptoz-Bonneton A, et al. Mitotane Has an Estrogenic Effect on Sex Hormone-Binding Globulin and Corticosteroid-Binding Globulin in Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2165-70. DOI:10.1210/jc.2005-2157
 38. Kroiss M, Quinkler M, Lutz WK, et al. Drug interactions with mitotane by induction of CYP3A4 metabolism in the clinical management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(5):585-91. DOI:10.1111/j.1365-2265.2011.04214.x
 39. Berruti A, Grisanti S, Pulzer A, et al. Long-Term Outcomes of Adjuvant Mitotane Therapy in Patients With Radically Resected Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(4):1358-65. DOI:10.1210/jc.2016-2894
 40. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination Chemotherapy in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2189-97. DOI:10.1056/NEJMoa1200966

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.06.2022



OMNIDOCTOR.RU

Случай тяжелого гиперпаратиреоза в клинической практике

Е.В. Бирюкова^{1,2}, М.В. Шинкин^{✉2}, С.В. Подачина^{1,2}, И.Ю. Фейдоров², О.М. Михеева², Л.А. Звенигородская², Н.А. Малкина², Д.А. Сынова²

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Нарушения минерального баланса нередко определяют симптоматику, тяжесть течения и прогноз многих заболеваний. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – распространенное эндокринное заболевание, обусловленное повышенной секрецией паратиреоидного гормона в результате первичного поражения паратиреоидных желез. Диагностика ПГПТ нередко вызывает сложности. Клинические признаки ПГПТ возникают через месяцы или годы от начала заболевания, наличие гиперкальциемии служит ранним указанием на заболевание паратиреоидных желез. Пациенты могут длительно наблюдаться у смежных специалистов (ревматологов, травматологов-ортопедов, онкологов), болезнь может носить «маски» различных патологий (остеопороза, рецидивирующей мочекаменной болезни и др.), что порождает массу проблем, заключающихся в ошибочном диагнозе, отсутствии адекватного лечения и его результата, прогрессировании заболевания, потере трудоспособности, социальной активности, снижении качества жизни. Поздняя диагностика ПГПТ приводит к развитию тяжелых осложнений (остеопоротических переломов, почечной недостаточности) и повышенному риску преждевременной смерти. Рассматривается клинический случай поздней диагностики ПГПТ на этапе выраженных костных осложнений заболевания, протекавшего под «маской» остеоартроза. По результатам лабораторного и инструментального исследований выявлены: гиперкальциемия, значительное повышение концентрации паратиреоидного гормона, аденома левой нижней околощитовидной железы, гиперпаратиреоидная остеодистрофия, снижение минеральной плотности костной ткани. Проведено оперативное лечение – селективная паратиреоидэктомия с развитием в ранний послеоперационный период гипокальциемии, которая купирована приемом препаратов кальция и витамина D. Клиническое наблюдение подчеркивает важность своевременного выявления заболевания и его симптомов до развития инвалидизирующих осложнений, характерных для длительно нелеченного ПГПТ, и призвано помочь практикующим врачам различных специальностей разобраться в вопросах диагностики ПГПТ и эффективной помощи пациентам.

Ключевые слова: паратиреоидные железы, паратгормон, минеральный обмен, кальций, первичный гиперпаратиреоз

Для цитирования: Бирюкова Е.В., Шинкин М.В., Подачина С.В., Фейдоров И.Ю., Михеева О.М., Звенигородская Л.А., Малкина Н.А., Сынова Д.А. Случай тяжелого гиперпаратиреоза в клинической практике. Терапевтический архив. 2023;95(12):1185–1191. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202483

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

A case of severe hyperparathyroidism in clinical practice. Case report

Elena V. Biryukova^{1,2}, Mikhail V. Shinkin^{✉2}, Svetlana V. Podachina^{1,2}, Iliya Yu. Feidorov², Olga M. Mikheeva², Larissa A. Zvenigorodskaya², Natalia A. Malkina², Daria A. Synkova²

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

Disorders of the mineral balance often determine the symptoms, the severity of the course and the prognosis of many diseases. Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a common endocrine disease caused by increased secretion of parathyroid hormone as a result of primary damage to the parathyroid glands. Diagnosis of PHPT is often difficult. Clinical signs of PHPT appear months or years after the onset of the disease, however, the presence of hypercalcemia serves as an early indication of the disease of the thyroid gland. Often, patients are observed for a long time by related specialists (rheumatologists, traumatologists-orthopedists, oncologists), which gives rise to a lot of problems consisting in the lack of adequate treatment and its result, the progression of the disease, disability, and a decrease in the quality of life. Often, patients are observed for a long time by related specialists (rheumatologists, orthopedic traumatologists, oncologists) under the “masks” of various pathologies (osteoporosis, recurrent urolithiasis, etc.), which gives rise to a lot of problems, consisting in an erroneous diagnosis, lack of adequate treatment and its result, progression of the disease, disability, and a decrease in the quality of life. Late diagnosis of PHPT leads to the development of severe complications (osteoporetic fractures, renal failure) and an increased risk of premature death. A clinical case of late diagnosis of PHPT at the stage of pronounced bone complications of the disease, which proceeded under the guise of osteoarthritis, is considered. According to the results of laboratory and instrumental studies, the following were revealed: hypercalcemia, a significant increase in the concentration of PTH, adenoma of the left lower parathyroid gland, hyperparathyroid osteodystrophy, and a decrease in bone mineral density. Surgical treatment was performed – selective parathyroidectomy with the development of hypocalcemia in the early postoperative period, which was stopped by taking calcium supplements and active vitamin D metabolites and is designed to help practitioners of various specialties to understand the issues of diagnosis of PHPT and effective care for patients.

Keywords: parathyroid glands, parathormone, mineral metabolism, calcium, primary hyperparathyroidism

For citation: Biryukova EV, Shinkin MV, Podachina SV, Feidorov IYu, Mikheeva OM, Zvenigorodskaya LA, Malkina NA, Synkova DA. A case of severe hyperparathyroidism in clinical practice. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(12):1185–1191. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202483

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Шинкин Михаил Викторович – науч. сотр. отд. эндокринных и метаболических нарушений, врач-эндокринолог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: m.shinkin@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-1548-1487

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

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) занимает 3-е место по распространенности среди эндокринных заболеваний, уступая по количеству выявляемых случаев лишь сахарному диабету и патологии щитовидной железы [1–4]. Распространенность ПГПТ составляет от 1 до 2% в общей популяции [4, 5].

Диагностические сложности при ПГПТ обусловлены разнообразием жалоб, полиморфизмом, вариабельностью клинических проявлений, характерных и для иной патологии костной, мочевыводящей системы, органов желудочно-кишечного тракта, наличием разных форм (мягкой, нормокальциемической) заболевания, а также отсутствием скринингового исследования по определению концентрации кальция в клинической практике [6–8].

По базе данных ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» распространенность ПГПТ по Москве на 2012 г. составляла 0,003%, это примерно 6,8 человека на 1 млн населения [9]. Согласно данным Российского регистра пациентов с ПГПТ на декабрь 2017 г. распространенность ПГПТ в Москве – 13 случаев на 100 тыс. взрослого населения (2016 г. – 5,6 случая, на 2010 г. – 4 случая) [1].

ПГПТ развивается вследствие автономной гиперпродукции паратгормона патологически измененными параситовидными железами (ПЩЖ), что приводит к хронической гиперкальциемии. Поражение одной околощитовидной железы (ОЩЖ) встречается примерно у 80–85% больных, реже причиной является гиперплазия ОЩЖ (15–20%); рак ОЩЖ встречается в 1–5% случаев, заподозрить который можно по степени повышения концентрации кальция и паратиреоидного гормона (ПТГ).

Концентрация ионизированного кальция в сыворотке крови является основным модулятором секреции ПТГ. В норме существует отрицательная обратная связь между уровнем ионизированного кальция и секрецией ПТГ: снижение уровня ионизированного кальция крови является стимулом для секреции ПТГ, в ответ на увеличение концентрации ионизированного кальция уровень паратгормона снижается. При ПГПТ утрачивается физиологический ме-

ханизм подавления секреции ПТГ в ответ на гиперкальциемию, так как в результате дефекта кальций-чувствительных рецепторов патологически измененных клеток ПЩЖ их порог чувствительности к кальцию снижен или полностью отсутствует; несмотря на гиперкальциемию, усиливается продукция паратгормона.

Наиболее классическими проявлениями ПГПТ являются наличие не адекватных нагрузке переломов вне зависимости от возраста пациента, генерализованная остеодистрофия, остеопороз, миопатия, рецидивирующая мочекаменная болезнь, полиурия и полидипсия, заболевания желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (язвенная болезнь желудка, желчнокаменная болезнь, калькулезный панкреатит); **табл. 1.** Примерно в 1/2 случаев диагноз ПГПТ устанавливается при случайно выявленной гиперкальциемии. При сборе анамнеза необходимо учитывать прием препаратов, влияющих на фосфорно-кальциевый обмен: гидрохлоротиазид, препараты лития, бисфосфонаты, деносумаб, цинакальцет, терипаратид.

Диагноз ПГПТ подтверждается на основании данных лабораторного исследования. В крови необходимо исследовать уровень кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ), в моче – уровни кальция и креатинина (суточный анализ) с расчетом почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина. Для подтверждения истинной гиперкальциемии рекомендуется неоднократное определение ионизированного кальция или расчет альбумин-скорректированного кальция [10].

В качестве 1-й линии инструментального метода диагностики рекомендуется проведение ультразвукового исследования (УЗИ) ПЩЖ. В случае отсутствия четко определяющегося образования ПЩЖ или его малых размеров (менее 1,0 см) показано проведение дополнительных визуализирующих методов исследования: скинтиграфия ПЩЖ с техницием [^{99m}Tc] сестамиби, компьютерная томография (КТ) шеи и средостения с контрастным усилением [11]. В настоящее время чаще используются трехмерная однофотонная эмиссионная КТ (ОФЭКТ) и гибридная технология ОФЭКТ-КТ, сочетающая в себе функциональную

Информация об авторах / Information about the authors

Бирюкова Елена Валерьевна – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», куратор эндокринной службы ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-9007-4123

Подачина Светлана Васильевна – д-р мед. наук, доц. каф. эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», куратор эндокринной службы ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-3991-1023

Фейдоров Илья Юрьевич – канд. мед. наук, науч. сотр. Центра эндокринной и метаболической хирургии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-8369-5116

Михеева Ольга Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. отд.-нием диагностики и общей терапии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-0573-7234

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

Малкина Наталья Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. эндокринной и метаболической хирургии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-6090-7809

Сынова Дарья Александровна – науч. сотр. отд.-ния патологической анатомии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-2228-756X

Elena V. Biryukova. ORCID: 0000-0001-9007-4123

Svetlana V. Podachina. ORCID: 0000-0003-3991-1023

Iliya Yu. Feidorov. ORCID: 0000-0001-8369-5116

Olga M. Mikheeva. ORCID: 0000-0002-0573-7234

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

Natalia A. Malkina. ORCID: 0000-0001-6090-7809

Daria A. Synkova. ORCID: 0000-0003-2228-756X

Таблица 1. Клинические проявления ПГПТ**Table 1. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism**

Органы и системы	Клинические проявления
Костно-суставная система	Оссалгии, снижение роста, костные разрастания, нарушение походки («утиная» походка), деформации скелета, остеопения/остеопороз, гиперпаратиреоидная остеодистрофия, патологические переломы, артралгии, расшатывание, выпадение зубов
Мышечная система	Миалгия, мышечная слабость, быстрая утомляемость, атрофия мышц
Мочевыделительная система	Нефролитиаз, нефрокальциноз, снижение фильтрационной и концентрационной функции почек, почечные колики, полидипсия, полиурия, никтурия, хроническая почечная недостаточность
Центральная нервная система	Общая слабость, судороги, депрессии, психотические состояния, снижение памяти, нарушение сна
ЖКТ	Снижение аппетита, похудение, тошнота, рецидивирующие язвы слизистой двенадцатиперстной кишки и желудка, панкреатиты, запоры, панкреокалькулез
Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка и диастолическая дисфункция левого желудочка, кальцификация коронарных артерий и клапанов сердца, нарушения ритма и проводимости

чувствительность ОФЭКТ с высокой анатомической детализацией многослойной КТ. Комбинация ОФЭКТ-КТ с сцинтиграфией и УЗИ ОЩЖ экспертного класса повышают чувствительность диагностики до 95–98% [1].

Методом выбора лечения заболевания является селективная паратиреоидэктомия (за исключением мягкой, малосимптомной формы). В тех случаях, когда невозможно либо отсрочено проведение хирургического вмешательства, оправдано консервативное лечение, направленное на коррекцию гиперкальциемии (азотосодержащие бисфосфонаты и кальций-миметики) [12, 13].

Описание клинического случая

Представляем клинический случай, когда диагноз ПГПТ своевременно не распознан, несмотря на длительное наблюдение у разных специалистов и наличие у пациентки специфических симптомов костной формы заболевания, протекающего под «маской» остеоартроза.

Пациентка Х. 56 лет поступила в отделение диагностики и общей терапии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» в тяжелом состоянии с жалобами на выраженные боли в костях преимущественно нижних конечностей, в тазобедренных и коленных суставах, мышечные боли, невозможность самостоятельного перемещения, жажду, повышенное мочеиспускание, общую слабость, похудение.

Анамнез заболевания. Из анамнеза известно, что пациентку длительно беспокоили боли в костях нижних конечностей, позвоночнике, крупных суставах, мышечная слабость нарастающего характера, амбулаторно наблюдалась у терапевта; в последние 2 года стало гораздо труднее выносить привычные физические нагрузки, отметила снижение массы тела. Установлен диагноз: «остеохондроз позвоночника, двусторонний остеоартроз тазобедренных суставов, коксартроз коленных суставов». В связи с усилением болевого синдрома с начала 2020 г. наблюдалась у ревматолога, консультирована хирургом-ортопедом, принимала нестероидные противовоспалительные препараты, хондропротекторы без видимого эффекта. ПГПТ не заподозрен, целенаправленное обследование на предмет ПГПТ не проводилось, не оценивалось состояние минерального обмена.

Постепенно заболевание прогрессировало, нарастал болевой синдром в костях, развилось функциональное ограничение подвижности, включая неуверенность при перемещении, ограничение некоторых движений и способности к самообслуживанию. Значительное ухудшение состояния

пациентка отметила в июне 2020 г., когда возникла резкая беспричинная боль в области правого бедра и она не смогла самостоятельно подняться. При проведении рентгенографии диагностирован перелом правой бедренной кости. Подобная ситуация повторилась в августе 2020 г., когда появилась острая боль в области уже левого бедра. На рентгенографии выявлен перелом левой бедренной кости. Учитывая возраст, наличие двух низкотравматических переломов, пациентке 27.08.2020 проведена комбинированная позитронно-эмиссионная и рентгеновская КТ, которая показала наличие множественных поражений костей таза и нижних конечностей, патологические переломы бедренных костей.

С августа по ноябрь 2020 г. у больной продолжали сохраняться боли в нижних конечностях, она практически перестала самостоятельно перемещаться, появились жажда, полиурия, учащенное мочеиспускание. За последние полгода похудела на 5 кг. В процессе последующего обследования исключена миеломная болезнь (белок Бенс-Джонса, М-градиент не выявлены).

Пациентка направлена в консультативно-диагностическое отделение ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» для уточнения диагноза и определения тактики дальнейшего лечения. В связи с подозрением на эндокринную патологию назначен ряд обследований, по результатам которых выявлены выраженные нарушения минерального обмена: повышение в крови уровня паратгормона – до 169,40 пмоль/л (норма 1,17–7,63 пмоль/л), ионизированного кальция – до 1,89 ммоль/л (норма 1,05–1,30 ммоль/л), общего кальция – до 4,29 ммоль/л (норма 2,15–2,5 ммоль/л), щелочной фосфатазы – до 817 Ед/л (норма 80–306 Ед/л). Фосфор находился в пределах нормы – 1,02 ммоль/л (норма 0,74–1,42 ммоль/л). В суточном анализе мочи отмечалось повышение экскреции кальция до 9,8 ммоль/сут (норма 2,5–7,5 ммоль/сут).

Указаний в анамнезе на наличие других симптомов, ассоциированных с ПГПТ, включая мочекаменную болезнь, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, не выявлено.

Наследственность по эндокринным заболеваниям не отягощена.

Перенесенные заболевания: узловой нетоксический правосторонний зоб 1-й степени (по Всемирной организации здравоохранения). Хронический панкреатит, ремиссия.

Для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациентка госпитализирована в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова».

Данные объективного исследования. При поступлении: общее состояние тяжелое, обусловленное наличием нескольких патологических переломов на фоне тяжелого остеопороза, с выраженным болевым синдромом и электролитными нарушениями. Не способна самостоятельно передвигаться – доставлена в отделение на лежачей каталке. Способность к самообслуживанию значительно ограничена – нуждается в посторонней помощи. Сознание ясное, астенизирована, пониженного питания. Рост – 168 см, масса тела – 47 кг (похудела от исходной массы тела на 10 кг), индекс массы тела – 16,65 кг/м². Пациентка истощена. Снижение роста на 4 см. Кифоз. При осмотре обращали на себя внимание вынужденное положение больной, ротированная кнаружи стопа, положительный симптом «прилипшей» пятки; увеличение верхней части правого бедра в размере, правое бедро болезненно при пальпации, снижение тонуса и силы мышц нижних конечностей за счет болевого синдрома. Температура тела – в норме. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые. Трофические изменения мышц нижних конечностей. Периферических отеков нет. Статико-динамическая функция нижних конечностей значительно ограничена. Визуально область шеи не изменена. Щитовидная железа при пальпации мягко-эластической консистенции, безболезненна, смещаемая при глотании. В области левой доли пальпируется образование плотной консистенции, размерами до 4 см. Клинических признаков нарушения функции щитовидной железы нет. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Частота дыхательных движений – 20 в минуту. Аускультативно в легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Область сердца и крупных сосудов шеи визуально не изменена. Верхушечный толчок пальпируется в V межреберье, локализованный. Границы относительной тупости: верхняя – III ребро, левая – 1 см от срединно-ключичной линии, правая – на уровне правого края грудины. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений – 88 уд/мин, артериальное давление – 118/74 мм рт. ст. Язык влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги по правой срединно-ключичной линии. Селезенка не увеличена. Стул в норме. Мочеиспускание свободное, учащенное, диурез увеличен до 4 л/сут. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Менопауза 7 лет.

Результаты лабораторного и инструментального исследований. При обследовании со стороны фосфорно-кальциевого обмена выявлено повышение общего кальция до 3,45 ммоль/л, ионизированного кальция – до 1,94 ммоль/л и снижение органического фосфора – до 0,62 ммоль/л. Щелочная фосфатаза повышена до 809 Ед/л. Альбумин составил 38,6 г/л (32,0–46,0 г/л); креатинин – 77 мкмоль/л (53–106 мкмоль/л); СКФ (по формуле СКД-ЕР1) – 75 мл/мин/1,73 м². При исследовании функции ПЩЖ выявлено повышение паратгормона до 2532,0 пг/мл (8,0–74,0 пг/мл), что в совокупности с перечисленными нарушениями минерального обмена свидетельствует о наличии ППТ. Уровень витамина D составлял 34 нг/мл (норма более 30 нг/мл).

В общем анализе крови патологических изменений не обнаружено; в суточном анализе мочи выявлена гиперкальциурия – 327 мг кальция/сут (норма 20–275 мг кальция/сут). При исследовании гормональной функции щитовидной железы нарушений не выявлено: тиреотропный гормон – 0,70 мКМЕ/мл (норма 0,40–4,00 мКМЕ/мл).

В процессе обследования выявлены следующие изменения. УЗИ ЩЖ и ОЩЖ: перешеек – 4 мл, правая доля – 40×16×13 мм, левая доля – 45×14×14 мм. Объем – 9,06 см³,

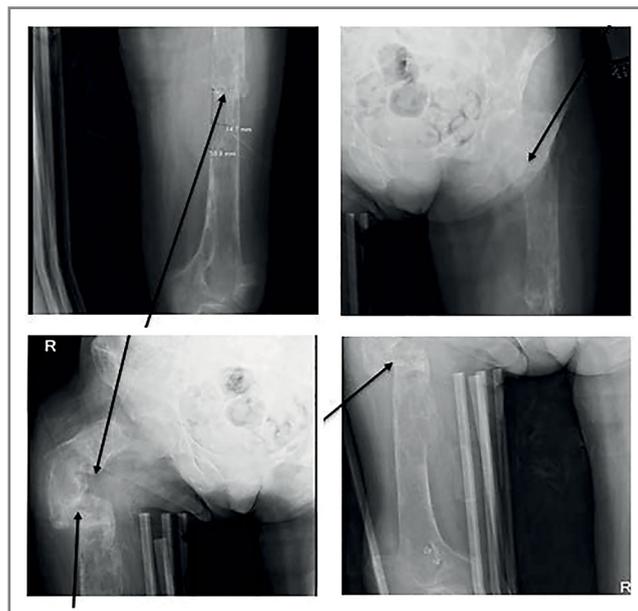


Рис. 1. R-графия костей таза и нижних конечностей.

На иллюстрации представлены патологический чрезвертельный перелом левого тазобедренного сустава, патологический перелом правого тазобедренного сустава; патологический перелом в верхней трети правой бедренной кости со смещением и левой бедренной кости без смещения.

Fig. 1. R-graph of pelvic and lower extremities. The illustration shows a pathological hypervertebral fracture of the left pelvic joint, a pathological fracture of the right pelvic joint; a pathological fracture in the upper third of the right femur with a dislocated and left femur without displacement.

структура однородная, экзогенность обычная. В правой доле определяется узел диаметром до 0,4 см с четкими ровными контурами и перинодулярным кровотоком. У нижнего полюса левой доли лоцируется увеличенная до 42×27×29 мм ПЩЖ с четкими ровными контурами, однородной структуры, с двумя анэхогенными включениями до 14×13 мм. По данным скintiграфии ПЩЖ с ^{99m}Tc-технетрилом определяется участок гиперфиксации радиофармпрепарата в проекции левой нижней железы размерами 40×26×27 мм, свидетельствующий предположительно об аденоме ПЩЖ.

Рентгенография костей таза и нижних конечностей (рис. 1): признаки диффузного остеопороза, перестройка костной ткани и фокусы деструкции в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, бедренных костях, коленных суставах и костях голени; патологический чрезвертельный перелом левого тазобедренного сустава и правого тазобедренного сустава; патологический перелом в верхней трети правой бедренной кости со смещением и левой бедренной кости без смещения; краевая деструкция в проекции средней трети левой бедренной кости на протяжении 60×15 мм.

По данным ОФЭКТ поясничного отдела позвоночника подтверждено системное поражение костной ткани, характерное для гиперпаратиреоидной остеодистрофии.

Остеоденситометрии: суммарная минеральная плотность костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника (L₁–L_{IV}) по Т-критерию – –4,8. МПКТ по Т-критерию в шейке левой бедренной кости – –4,1, в шейке правой бедренной кости – –4,3.



Рис. 2. Аденома левой нижней ОЩЖ.

Fig. 2. Left lower paritoneal adenoma.

Электрокардиограмма: синусовый ритм, частота сердечных сокращений – 84 уд/мин. Электрическая ось сердца нормальная. Единичная предсердная экстрасистолия.

С целью выявления других возможных проявлений ПГПТ проведено дальнейшее обследование. По данным эзофагогастродуоденоскопии нарушений функции органов ЖКТ не выявлено, нарушений со стороны почек [СКФ (по формуле СКД-ЕРІ) 75 мл/мин/1,73 м²] не обнаружено, указаний на нефрокальциноз и нефролитиаз по данным УЗИ почек нет.

С учетом перечисленных данных поставлен следующий диагноз.

Основной: «ПГПТ, костная форма, тяжелого течения. Аденома левой нижней ОЩЖ».

Осложнения: «гиперпаратиреоидная остеодистрофия. Диффузный остеопороз, тяжелого течения, множественные переломы: патологический перелом шейки бедренных костей, верхней трети правой бедренной кости со смещением, средней трети левой бедренной кости без смещения; перестройка костной ткани и деструкция тазобедренных суставов, бедренных костей, пояснично-крестцового отдела позвоночника. Дефицит массы тела».

Сопутствующие заболевания: узловой нетоксический правосторонний зоб 0-й степени (по Всемирной организации здравоохранения). Дефицит массы тела. Хронический панкреатит, ремиссия.

Пациентке проведена селективная паратиреоидэктомия слева. На **рис. 2** представлено удаленное образование левой нижней ОЩЖ. По результатам планового морфологического исследования удаленного образования левой нижней ПЩЖ – гистологическая картина аденомы из главных клеток. Описание препарата с гистологическим исследованием представлено на **рис. 3**.

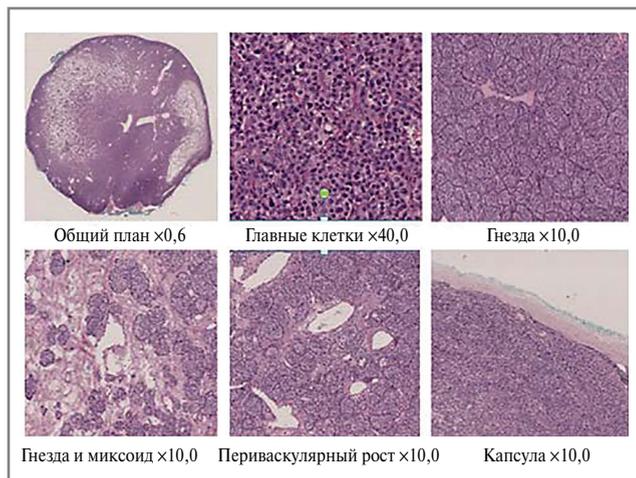


Рис. 3. Гистологическое исследование. Опухолевый узел состоит из призматических клеток среднего размера с умеренной светлой и эозинофильной цитоплазмой с перинуклеарным просветлением, среднего размера округлым монотипным ядром, содержащим небольшое ядрышко. Клетки формируют округлые гнезда и солидные поля, имеют тенденцию к периваскулярному росту. На всем протяжении опухоль окружена тонкой фиброзной капсулой. Митотическая активность не выражена. Некрозы не обнаружены, отмечаются кровоизлияния, очаги микроидизации. Достоверных признаков сосудистой, периневральной, экстракапсулярной инвазии не обнаружено. Поверхность резекции без опухолевого роста. Заключение: аденома из главных клеток левой нижней ПЩЖ.

Fig. 3. Histological examination. Adenoma from the main cells of the left lower parathyroid gland.

После операции больная отметила улучшение самочувствия: существенно уменьшились жалобы на боли в суставах, костях, мышцах, слабость, расширилась физическая активность; отмечается улучшение биохимических показателей крови. Динамика лабораторных показателей до и после операции представлена в **табл. 2**. В первые послеоперационные сутки концентрация ПТГ снизилась до 27,8 пг/мл, что свидетельствовало о радикальности выполненного оперативного вмешательства. В связи с развитием гипокальциемии без видимых клинических проявлений (кальций общий – 1,89 ммоль/л, ионизированный – 1,01 ммоль/л) проводилась терапия препаратами кальция (внутривенные инфузии 10% раствора глюконата кальция, введение насыщающей дозы) с переводом на пероральный прием препаратов кальция, витамина D под контролем кальциемии с положительным эффектом в виде нормализации уровня кальция. Уровень общего кальция поднялся до 2,1 ммоль/л, ионизированного кальция – до 1,10 ммоль/л. Согласно действующим рекомендациям у пациентов с гипокальциемией

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей до и после операции

Table 2. Dynamics of laboratory indicators before and after surgery

Показатели	ПТГ, пг/мл	Са общий, ммоль/л	Са ионизированный, ммоль/л	Фосфор, ммоль/л	Калий, ммоль/л
Референсные значения	8,0–74,0	2,15–2,5	1,13–1,32	0,74–1,42	3,5–5,1
До операции	2532,0	3,56	1,94	0,98	3,1
После операции	27,8	1,89	1,01	0,67	4,17

рекомендуется поддерживать уровень кальция общего и ионизированного на нижней границе при условии отсутствия симптомов и признаках гипокальциемии [1].

Снижение уровня кальция в послеоперационном периоде ниже референсного диапазона может обуславливаться несколькими причинами: длительной супрессией нормальных ОЩЖ активной паратиромой или синдромом «голодных костей», что требует дальнейшей оценки показателей минерального обмена [1]. В представленном клиническом случае факторами риска развития синдрома «голодных костей» явились рентгенологически верифицированные поражения костной ткани (гиперпаратиреоидная остеодистрофия).

За исключением гипокальциемии послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана с улучшением на 6-е сутки после операции на фоне приема карбоната кальция 3000 мг/сут, альфакальцидола 1 мкг/сут, колекальциферола 1000 МЕ/сут.

Для определения тактики дальнейшего ведения пациентка перед выпиской повторно консультирована травматологом-ортопедом: ввиду низкой МПКТ в настоящее время хирургическое лечение в объеме остеосинтеза костей бедра и тотальное эндопротезирование не показаны, рекомендовано соблюдение щадящего режима, использование инвалидной коляски.

Через месяц наблюдения боли в костях, слабость не беспокоят, при лабораторном контроле концентрация ПТГ (26,4 пг/мл) и общего кальция (2,3 ммоль/л) – в пределах референсных значений. Рекомендовано начать прием бисфосфонатов.

Пациентка продолжает наблюдаться в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». В плане дальнейшего лечения назначены оценка потребности в заместительной терапии кальцием, постепенное уменьшение дозы альфакальцидола под контролем показателей минерального обмена. По литературным данным, частота развития послеоперационного гипопаратиреоза составляет 10–21% после паратиреоидэктомии [14, 15]. Чаще всего нарушение функции ПЩЖ имеет преходящий характер, и измененное функциональное состояние ПЩЖ обычно полностью восстанавливается через 6 мес [14, 16, 17].

Обсуждение

С учетом многообразия проявлений ПГПТ пациенты часто обращаются к различным специалистам. В нашем клиническом случае впервые по поводу выраженных болей в костях и суставах, мышечной слабости пациентка обратилась к терапевту, что уже могло являться проявлением существующей не диагностированной гиперкальциемии. На протяжении длительного времени ввиду ошибочного диагноза костно-мышечные нарушения, выраженные сдвиги показателей минерального обмена вследствие ПГПТ у пациентки не корректировались, что привело к развитию генерализованной гиперпаратиреоидной остеодистрофии, низкотравматическим переломам. В связи с этим в дальнейшем возникла неспособность больной к самостоятельному передвижению и необходимость в постоянной помощи других лиц.

Диагностика ПГПТ на стадии развития тяжелых поражений органов-мишеней приводит к последующей инвалидизации и значительному снижению качества жизни, что, несомненно, требует большей осведомленности и настойчивости врачей различных специальностей в вопросах нарушений минерального гомеостаза, диагностики ПГПТ и принятия адекватных клинических решений.

Наиболее частой патологией опорно-двигательного аппарата являются дегенеративные поражения суставов (остеоартроз, остеохондроз). Однако необходимо помнить, что

гиперпаратиреоз протекает в разных клинических формах, а костные нарушения представляют собой распространенное проявление этого заболевания, которое наиболее часто диагностируется у женщин в возрасте старше 55–60 лет. ПГПТ может протекать под видом различной костно-суставной патологии, что в свою очередь приводит к трудностям в диагностическом поиске, как следствие, многие пациенты оперируются с выраженными признаками заболевания.

Приведенный клинический случай является яркой демонстрацией костной формы ПГПТ. Однако, несмотря на наличие специфических костных проявлений заболевания с развитием повторных низкотравматических переломов, гиперпаратиреоидной остеодистрофии, миопатии и постепенным прогрессированием симптоматики до практически обездвиживания пациентки при отсутствии висцеральных проявлений (нефролитиаза, язвенной болезни верхних отделов слизистой ЖКТ), имело место недостаточное внимание к описанной симптоматике, ПГПТ не заподозрили, и, соответственно, не исследовался уровень общего кальция и другие показатели фосфорно-кальциевого обмена. Представленный клинический случай говорит о недостаточной информированности специалистов относительно клинических форм и разнообразных проявлений ПГПТ и необходимости более глубокого обследования больных с костной патологией и целесообразности включать в диагностический алгоритм оценку показателей минерального обмена.

Основа своевременного выявления гиперпаратиреоза – лабораторная диагностика с определением уровня общего и ионизированного кальция [1]. Согласно современным рекомендациям определение уровней общего кальция и/или ионизированного кальция сыворотки крови рекомендуется пациентам, имеющим одно или несколько следующих клинических состояний и/или признаков:

- хронические боли в костях верхних и нижних конечностей, усиливающиеся при надавливании;
- патологические (низкотравматические) переломы, особенно ребер, костей таза, нижних конечностей;
- деформации скелета: «килевидная» грудная клетка, изменение архитектоники тазовой области с формированием «утиной» походки, разрастанием костной ткани и т.п.;
- признаки гиперпаратиреоидной остеодистрофии при рентгенографии костей (костные кисты, подозрение на костные опухоли, эпюлиды нижней или верхней челюсти, субпериостальная резорбция концевых фаланг);
- снижение МПКТ при проведении рентгеновской денситометрии до уровня остеопороза, в том числе с максимальной потерей кортикальной ткани в лучевой кости, бедренной кости в целом;
- кальцинаты мягких тканей; мышечная слабость, проксимальная миопатия;
- нефролитиаз, особенно рецидивирующий, нефрокальциноз;
- инсипидарный синдром (полиурия/полидипсия, не обусловленная сахарным или несахарным диабетом);
- рецидивирующая язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки.

Несмотря на кажущуюся изученность проблемы ПГПТ, многообразие его клинических проявлений различной степени выраженности обуславливает диагностические ошибки, приводящие к позднему выявлению заболевания и, как следствие, инвалидизации пациента. Настороженность в отношении проблемы ПГПТ, полноценный сбор анамнеза, всесторонний анализ заболевания с учетом клинически особенностей и состояния минерального обмена

на, а также междисциплинарный подход к диагностике позволяют своевременно диагностировать заболевания, сохранить качество жизни пациента и избежать развития осложнений и потери социальной активности.

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. Пациентка подписала 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

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
КТ – компьютерная томография
МПКТ – минеральная плотность костной ткани
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ОЩЖ – околотитовидная железа

ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз
ПТГ – паратиреоидный гормон (паратгормон)
ПЩЖ – паращитовидные железы
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
УЗИ – ультразвуковое исследование

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Первичный гиперпаратиреоз. Разработчик клинической рекомендации: Российская ассоциация эндокринологов, Ассоциация эндокринных хирургов. М., 2020 г.; с. 13-4 [Klinicheskie rekomendatsii. Pervichnyi giperparatireoz. Razrabotchik klinicheskoi rekomendatsii: Rossiiskaia assotsiatsiia endokrinologov, Assotsiatsiia endokrinnykh khirurgov. Moscow, 2020; p. 13-4 (in Russian)].
2. Turner JO. Hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism. *Medicine Calcium Bone*. 2017;45(9):551-4. DOI:10.1016/j.mpmed.2017.06.010
3. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res*. 2006;21(1):171-7. DOI:10.1359/JBMR.050910
4. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese P. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(4):485-93. DOI:10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x
5. Zavatta G, Clarke BL. Normocalcemic Hyperparathyroidism: A Heterogeneous Disorder Often Misdiagnosed? *JBMR Plus*. 2020;4(8):e10391. DOI:10.1002/jbm4.10391
6. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3580-94. DOI:10.1210/jc.2014-1415
7. De Lucia F, Minisola S, Romagnoli E, et al. Effect of gender and geographic location on the expression of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2013;36:123-6. DOI:10.3275/8455
8. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999(10):3561-9. DOI:10.1210/jc.2014-1413
9. Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Перетокина Е.В., и др. Анализ основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза в России (по данным регистра). *Проблемы эндокринологии*. 2012;58(5):16-20 [Mokrysheva NG, Rozhinskaia LJa, Peretokina EV, et al. The results of analysis of the major epidemiological characteristics of primary hyperparathyroidism in Russia (bases on the registry data). *Problems of Endocrinology*. 2012;58(5):16-20 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl201258516-20
10. Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С., и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(6):40-77 [Mokrysheva NG, Rozhinskaia LJa, Kuznetsov NS, et al. Primary hyperparathyroidism: clinical diagnosis, differential diagnosis, treatment methods. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(6):40-77 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl201662640-77
11. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: technique and role in the 2030 preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *AJR*. 2007;188:1706-15. DOI:10.2214/AJR.06.0938
12. Jacobone M, Scerrino G, Palazzo FF. Parathyroid surgery: an evidence-based volume-outcomes analysis: European Society of Endocrine Surgeons (ESES) positional state-ment. *Langenbecks Arch Surg*. 2019;404(8):919-27. DOI:10.1007/s00423-019-01823-9
13. Stack BC, Tolley NS, Bartel TB, et al. AHNS Series: Do you know your guidelines? Optimizing outcomes in reoperative parathyroid surgery: Definitive multidisciplinary joint consensus guidelines of the American Head and Neck Society and the British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons. *HeadNeck*. 2018;40(8):1617-29. DOI:10.1002/hed.25023
14. Radu M, Rajesh VT. Postsurgical hypoparathyroidism: current treatments and future prospects for parathyroid allotransplantation. *Eur J Endocrinol*. 2021;184:R165-75-20-1367. DOI:10.1530/EJE-20-1367
15. Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *J Bone Miner Res*. 2013;28(12):2570-6. DOI:10.1002/jbmr.2004
16. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Muñoz-Nova JL, et al. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. *Gland Surg*. 2015;4:82-90. DOI:10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.04
17. Orloff LA, Sam MW, Bernet VJ, et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. *Thyroid*. 2018;28(7):830-41. DOI:10.1089/thy.2017.0309

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.01.2023



OMNIDOCTOR.RU

Терапия дегенеративных изменений голеностопного сустава введением линейной гиалуроновой кислоты под ультразвуковой навигацией

И.В. Девальд¹⁻³, Е.А. Ходус^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», Челябинск, Россия;

³ООО «Клиника профессора Кинзерского», Челябинск, Россия

Аннотация

В статье обсуждается вопрос и собственный опыт локальной терапии остеоартроза голеностопного сустава инъекциями линейной гиалуроновой кислоты под ультразвуковой навигацией. Поскольку голеностопный сустав является сложным в плане хирургического лечения в целом и эндопротезирования в частности, то курсовое внутрисуставное введение 1% гиалуроната Флексотрон® Форте, особенно на ранних стадиях дистрофических изменений хряща, является перспективным методом купирования болевого синдрома, хондропротекции и сохранения биомеханики сустава, а ультразвуковая навигация при выполнении манипуляции обеспечивает максимально точное введение лекарственного средства в полость сустава.

Ключевые слова: остеоартроз, голеностопный сустав, линейная гиалуроновая кислота, ультразвуковая навигация

Для цитирования: Девальд И.В., Ходус Е.А. Терапия дегенеративных изменений голеностопного сустава введением линейной гиалуроновой кислоты под ультразвуковой навигацией. Терапевтический архив. 2023;95(12):1192–1196. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202493 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Therapy of degenerative changes in the ankle joint with US-guided linear hyaluronic acid injections. A review

Inessa V. Devald¹⁻³, Elena A. Khodus^{2,3}

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

²Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia;

³“Professor Kinzersky Clinic”, Chelyabinsk, Russia

Abstract

The article discusses the issue and our own experience of local therapy for osteoarthritis of the ankle joint with injections of linear hyaluronic acid under ultrasound navigation. Since the ankle joint is difficult in terms of surgical treatment in general and endoprosthetics in particular, a course of intra-articular injection of 1% Flexotron® Forte hyaluronate, especially in the early stages of dystrophic changes in cartilage, is a promising method for relieving pain, chondroprotection and preserving the biomechanics of the joint, and ultrasound navigation when performing manipulation, it ensures the most accurate introduction of the drug into the joint cavity.

Keywords: osteoarthritis, ankle joint, linear hyaluronic acid, ultrasound navigation

For citation: Devald IV, Khodus EA. Therapy of degenerative changes in the ankle joint with US-guided linear hyaluronic acid injections. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(12):1192–1196. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202493

Введение

Голеностопный сустав (ГСС) – блоковидное сочленение костей голени (большеберцовой и малоберцовой) с таранной костью (ТК). У всех живых существ структура и функция каждого сустава запрограммированы в его генетическом коде и заранее подготовлены к будущим нагрузкам [1]. ГСС выполняет одновременно опорную и двигательную функции. Как же сравнительно небольшой

сустав одновременно выдерживает интенсивное осевое воздействие и трение суставных поверхностей? Происходит это благодаря анатомическим особенностям сочленения костей и гистологическим особенностям хрящевой ткани сустава. ГСС не имеет внутрисуставного связочного аппарата, но конгруэнтность поверхностей большеберцовой, малоберцовой, ТК и периапартулярная структура (ПС) – сухожильно-связочный аппарат – обеспечивают его

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Девальд Инесса Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ, доц. каф. микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ ВО ЧелГУ, врач-ревматолог ООО «Клиника профессора Кинзерского». E-mail: inessa.devald@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8657-7035

Ходус Елена Андреевна – канд. мед. наук, ст. лаб. лаборатория учебных дисциплин каф. микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ ВО ЧелГУ, врач-ревматолог ООО «Клиника профессора Кинзерского». ORCID: 0000-0001-5520-9635

✉ Inessa V. Devald. E-mail: inessa.devald@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8657-7035

Elena A. Khodus. ORCID: 0000-0001-5520-9635

стабильность. Оптимальная биомеханика обусловлена тем, что площадь покрытия ТК хрящом самая большая среди всех костей скелета и достигает 60–70% [2].

Таранный хрящ, в отличие от хряща коленного сустава, имеет меньшую толщину (в среднем 1,5 мм), но большую жесткость и минимальную изменчивость при динамическом растяжении, а биологические его свойства таковы, что хондроциты более метаболически активны, быстрее проявляют ответную реакцию на различные анаболические факторы, стимулирующие синтез протеогликанов, и менее чувствительны к медиаторам катаболизма [3, 4]. По-видимому, благодаря этим особенностям суставной хрящ ГСС менее подвержен дегенерации, а остеоартроз (ОА) этой локализации редко бывает самостоятельной патологией. Можно выделить следующие основные причины развития ОА ГСС: травма, хроническая нестабильность сухожильно-связочного аппарата, избыточная нагрузка на сустав у спортсменов, аваскулярный некроз, гемофилия и артриты [5]. Лечение ОА ГСС проводится в основном врачами травматологами-ортопедами и ревматологами. Способы лечения могут быть как хирургическими, так и консервативными. Из-за экстремальных кратковременных кинетических нагрузок, биомеханических и анатомических особенностей ГСС хирургическое лечение и эндопротезирование этого сустава представляют собой сложные задачи. Наиболее распространенным методом лечения прогрессирующего ОА ГСС остается артродезирование (артродез), который не всегда избавляет пациента от болевого синдрома (БС) и ведет к нарушению кинематики походки [6].

Цель исследования – определить возможность локальной инъекционной терапии ОА ГСС препаратом гиалуроновой кислоты (ГК) как перспективного метода стабилизации хрящевого матрикса.

Применение линейной ГК в лечении ОА ГСС

Молекула ГК построена из регулярно чередующихся остатков D-глюкуроновой кислоты и аминоксахара N-ацетил-D-глюкозамина, соединенных между собой гликозидной связью в длинноцепочечный полисахарид, включающий до 25 тыс. (и более) повторяющихся дисахаридных остатков [7]. Открыл молекулу и ввел термин «гиалуроновая кислота» в 1930-х годах немецкий биохимик К. Меуер, выделив полисахарид из стекловидного тела бычьего глаза (от греч. *hyalos* – стекловидный и уроновая кислота). Позже установлено, что ГК является одним из членов семейства гликозаминогликанов (ГАГ), которое включает также хондроитин-, дерматан-, кератан- и гепарансульфат (состоят из 20–40 дисахаридных остатков), составляющих внеклеточный матрикс (ВКМ) соединительной ткани. Молекулярные комплексы ГАГ с белками называются протеогликанами, функционирующими как «гидрогели» [8, 9]; **рис. 1**.

Спустя десятилетие, в 1947 г., К. Меуер опубликовал большой обзор о биологической роли ГК и гиалуронидазы в норме и патологии, установил органоспецифичность (входит в разной концентрации в состав кожи, глаза, хрящей, синовиальной жидкости, ткани плевры и т.д.) и видонеспецифичность (универсальность для всех млекопитающих и некоторых бактерий) гиалуроната [10]. Молекулярная масса природной ГК в синовиальной жидкости составляет до 7000 кДа, со средним числом примерно 3000 кДа [11, 12]. Она обеспечивает гидратацию и lubricацию сочленяющихся поверхностей; питание брадигрофной (крайне низко васкуляризированной) ткани хряща посредством транспорта веществ, растворенных в синовиальной жидкости; миграцию и взаимодействие хондро-

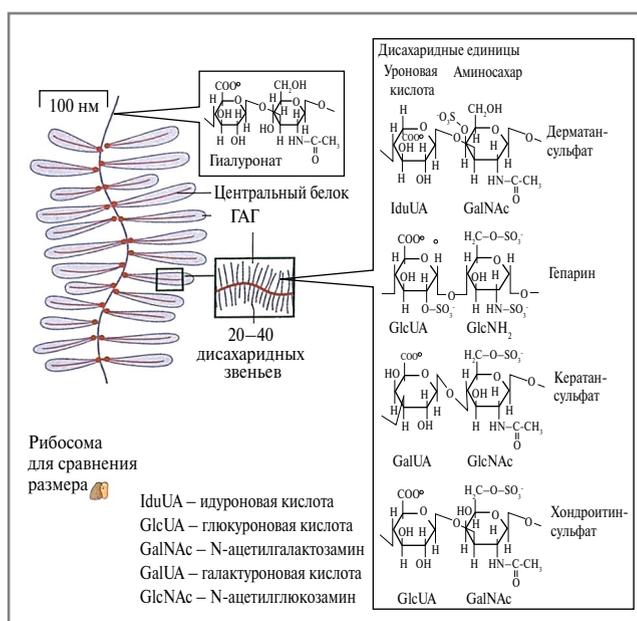


Рис. 1. Протеогликаны ВКМ соединительной ткани [9].

Fig. 1. Proteoglycans of the connective tissue extracellular matrix [9].

цитов; снижение активности провоспалительных медиаторов; стимуляцию репарации. Одной из важных функций ГК ВКМ хряща является связывание «крупных» молекул хондроитин- и кератансульфатов, создающее «буферный объем», который определяет прочность и упругость ткани, помогающая преодолевать механическое воздействие на суставы [4, 13, 14].

Современная фармацевтическая промышленность выпускает широкий спектр препаратов ГК, отличающихся технологией производства (из животного сырья или методом бактериальной ферментации), молекулярным весом (от 500 до 3200 кДа), концентрацией (1–2,5%), объемом (от 1 до 4 мл), свойствами (преобладание вискоиндукционных или вязкоупругих эффектов), способом модификации (немодифицированная – линейная или с химическими «сшивками») и кратностью введения (1–5 раз).

Обсудим возможности и преимущества линейной ГК в лечении ОА ГСС. Доказано, что линейная ГК с невысокой молекулярной массой (от 750 до 1600 кДа) обладает следующими свойствами: легко диффундирует в полости сустава и стимулирует выработку эндогенной ГК, запуская долгосрочную вискоиндукцию; угнетает апоптоз и оказывает стимулирующий эффект на метаболическую активность хондроцитов; связывает молекулы воды и сульфатированные ГАГ, повышая упругость хряща; подавляет свободнорадикальное окисление и модулирует воспаление; обладает анальгезирующим эффектом [15]. При изучении фибробластоподобных синовиоцитов, полученных у пациентов, страдающих ОА на ранних стадиях, обнаружено, что ГК, действуя на рецепторы CD44, снижала экспрессию генов интерлейкина-8, индуцибельной синтазы оксида азота и фактора некроза опухоли α . Это свидетельствует о том, что, снижая выработку провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ – ферментов, разрушающих хрящ при ОА, ГК оказывает защитное действие на сустав [16]. Именно поэтому линейная ГК показана на всех стадиях ОА (I–III стадии), может применяться при БС у спортсменов при повышенных нагрузках на ГСС (бегу-



Рис. 2. Установка УЗ-датчика (вид сбоку).

Fig. 2. US-transducer position (side view).



Рис. 3. Установка УЗ-датчика (вид сверху).

Fig. 3. US-transducer position (top view).



Рис. 4. Использование стальной спицы для создания акустической тени на экране УЗ-аппарата.

Fig. 4. Using of a steel rod to generate an acoustic shadow on the screen of the ultrasound machine.

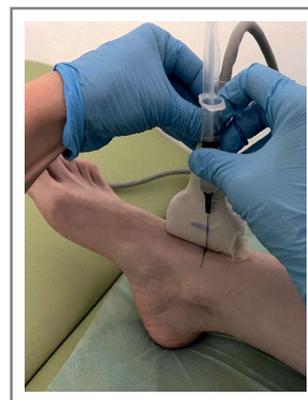


Рис. 5. Использование стальной спицы для предварительной ориентации хода иглы.

Fig. 5. Using of a steel rod to pre-orient the needle path.

ны, прыгуны), состояниях после артроскопических вмешательств с целью обезболивания при противопоказаниях к оперативному лечению.

Основные противопоказания к внутрисуставному введению ГК: аллергия, индивидуальная гиперчувствительность, непереносимость, аутоиммунные реакции на ГК, ее дериваты и/или любому из компонентов, входящих в состав конкретного медицинского изделия; любое инфекционное или неинфекционное заболевание в стадии обострения; кожные заболевания в зоне введения; артрит сустава, подлежащего лечению, в стадии обострения (ревматоидный, подагрический, реактивный, псориатический и др.); беременность [17]. Для снижения риска аллергических реакций предпочтение следует отдавать линейной ГК, полученной путем бактериальной ферментации.

Заранее «идеального» кандидата на положительный эффект от ГК определить трудно, но собственный более чем 10-летний опыт локальной инъекционной терапии показывает, что курсовое лечение (3–5 инъекций с интервалом в 1–2 нед) линейным гиалуронатом более эффективно, в том числе в долгосрочной перспективе, у пациентов с I–II стадией ОА. При ОА III стадии линейная ГК способна оказать обезболивающий эффект, но продолжительность его может оказаться недлительной. Для достижения наилучшего результата (попадание гиалуроната точно в полость сустава, избегание подкожного и внутрисосудистого введения) внутрисуставная инъекция в ГСС осуществляется под ультразвуковой (УЗ) навигацией. Используется линейный УЗ-датчик, ориентированный продольно оси нижней конечности (рис. 2–5). Пункция ГСС сустава осуществляется в положении небольшого подошвенного сгибания иголкой 22G (0,7×40 мм) или 23G (0,6×30 мм).

При УЗ-визуализации ориентиром для введения иглы служит пространство между большеберцовой костью и блоком ТК (рис. 6).

При наличии выпота обязательна его предварительная эвакуация, визуальная и/или лабораторная оценка для исключения воспалительного, геморрагического или септического характера синовита, что является противопоказанием для введения ГК. Игла вводится перпендикулярно оси датчика. Признаком точного попадания в сустав является беспрепятственное введение лекарственного препарата и распространение его по полости сустава при УЗ-контроле. Максимальный объем вводимого препара-

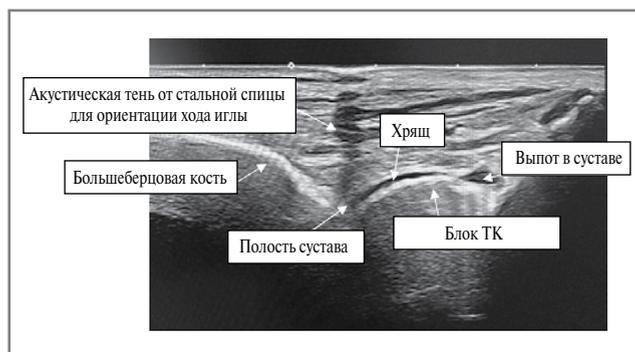


Рис. 6. Вид ГСС на экране УЗ-аппарата.

Fig. 6. View of the ankle joint on the screen of the ultrasound machine.

та ГК в полость ГСС составляет 3 мл. Собственный опыт локальной терапии ОА ГСС препаратами ГК насчитывает приблизительно 60 инъекций в год. Одним из хорошо зарекомендовавших себя гиалуронатом стал препарат Флексотрон® Форте (Flexotron® Forte) производства СайВижи Байотек Инк., Тайвань. Флексотрон® Форте представляет собой имплантат вязкоэластичный стерильный для внутрисуставных инъекций, содержащий 30 мг гиалуроната натрия молекулярной массой примерно 1 МДа в объеме 3 мл (10 мг/мл), полученный путем бактериальной ферментации и предназначенный (согласно инструкции) для лечения ОА, посттравматических и других дегенеративных изменений коленного, тазобедренного, плечевого суставов и ГСС; для восстановления свойств синовиальной жидкости при ортопедической хирургии суставов, а также лицам, имеющим повышенные нагрузки на поврежденные суставы [18]. Учитывая, что при ОА часто страдает не только хрящ, но и ПС (сухожильно-связочный аппарат сустава), согласно консенсусу врачей-экспертов «О применении гиалуроновой кислоты для локальной инъекционной терапии патологий верхней и нижней конечности, а также заболеваний спины и позвоночника», возможна одновременная локальная терапия поврежденных ПС ГСС только 1% ги-

алуронатом при обязательном УЗ-контроле [19]. В асептических условиях возможно разделить препарат ГК из одного преднаполненного шприца Флексотрон® Форте для введения в разные зоны (например, 2 мл – в полость ГСС, 1 мл – по ПС) во время одной инъекционной процедуры с обязательной сменой иглы [17].

Кратность введения (3–5 инъекций) подбирается в каждом случае индивидуально в зависимости от клинической эффективности. Обезболивающее действие возможно как после 1-го введения препарата, так и после курса лечения. Ориентировочная продолжительность эффекта составляет 6 мес после проведения курсового лечения. Собственная практика позволяет утверждать, что на I–II стадии ОА эффект воздействия ГК может быть и более длительным (максимальная пролонгация эффекта до 3 лет). У небольшой части пациентов положительный результат может быть не достигнут или не удовлетворять больного даже после полного курса 5-кратного введения ГК. В данном случае важно следующее:

1) назначить дополнительное лабораторное и/или лучевое обследование и пересмотреть диагноз;

2) в случае уверенности в диагнозе обсудить с пациентом возможный отсроченный эффект от введения ГК.

Заключение

Переносимость локального введения ГК в ГСС в целом удовлетворительная. Из наблюдаемых нежелательных явлений можно отметить кратковременное усиление БС в первые 1–2 дня после инъекции. Интенсивность БС, как правило, невыраженная, купируется самостоятельно. Важно предупредить пациента о возможности его возникновения и необходимости избегать интенсивной физической нагрузки, тепловых процедур, физиотерапевтического лечения в день выполнения процедуры. При возникновении БС обеспечить покой конечности, применить местно холод на сустав и/или принять нестероидный противовоспалительный препарат (ибупрофен 400–800 мг/сут, нимесулид 100–200 мг/сут, эторикоксиб 90 мг/сут или др.).

Список сокращений

БС – болевой синдром
ВКМ – внеклеточный матрикс
ГАГ – гликозаминогликаны
ГК – гиалуроновая кислота
ГСС – голеностопный сустав

Несмотря на развитие фармации и модификации гиалуронатов, линейная ГК была и остается хорошим инструментом в руках ревматолога и травматолога для локальной терапии дистрофических изменений хряща и периартикулярных структур ГСС, а УЗ-навигация при выполнении манипуляции гарантирует точное целевое применение препарата и повышает приверженность пациентов лечению.

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. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании АО «СИСТЕМА ПЛЮС». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by «СИСТЕМА ПЛЮС» company. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

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.

ОА – остеоартроз
ПС – периартикулярная структура
ТК – таранная кость
УЗ – ультразвуковой

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Киселевский Ю.М. Анатомия голеностопного сустава плодов и новорожденных детей. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2006;3(15):104-7 [Kiselevsky YuM. Anatomy of the ankle joint in fetuses and newborns. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2006;3(15):104-7 (in Russian)].
2. Hegazy MA, Khairy HM, Hegazy AA, et al. Talus bone: normal anatomy, anatomical variations and clinical correlations. *Anat Sci Int*. 2023;98(3):391-406. DOI:10.1007/s12565-023-00712-y
3. Herrera-Pérez M, González-Martín D, Vallejo-Márquez M, et al. Ankle osteoarthritis aetiology. *J Clin Med*. 2021;10(19):4489. DOI:10.3390/jcm10194489
4. Baums MH, Schultz W, Kostuj T, Klinger HM. Cartilage repair techniques of the talus: An update. *World J Orthop*. 2014;5(3):171-9. DOI:10.5312/wjo.v5.i3.171
5. Physiopedia. Ankle Osteoarthritis. Available at: https://www.physio-pedia.com/Ankle_Osteoarthritis. Accessed: 03.10.2023.
6. Котельников Г.П., Иванов В.В., Николаенко А.Н., и др. Эндопротезирование голеностопного сустава. *Гений ортопедии*. 2021;27(5):645-57 [Kotelnikov GP, Ivanov VV, Nikolaenko AN, et al. Total ankle replacement. *Genij Ortopedii*. 2021;27(5):645-57 (in Russian)]. DOI:10.18019/1028-4427-2021-27-5-645-657
7. Цепилов Р.Н., Белодед А.В. Гиалуроновая кислота – «старая» молекула с «новыми» функциями: биосинтез и деполимеризация гиалуроновой кислоты у бактерий и в тканях позвоночных, в том числе в процессах канцерогенеза. *Биохимия*. 2015;80(9):1315-33 [Tsepilov RN, Beloded AV. Hyaluronic acid is an "old" molecule with "new" functions: Biosynthesis and depolymerization of hyaluronic acid in bacteria and in vertebrate tissues, including in the processes of carcinogenesis. *Biokhimiya*. 2015;80(9):1315-33 (in Russian)].

8. Simoni RD, Hill RL, Vaughan M, Hascall V. The discovery of hyaluronan by Karl Meyer. *J Biol Chem.* 2002;277(39):1-2. DOI:10.1016/S0021-9258(18)36679-1
9. Кольман Я., Рём К.Г. Наглядная биохимия. 6-е изд. М.: Лаборатория знаний, 2019 [Kol'man Ia, Rem KG. Nagliadnaia biokhimiia. 6-e izd. Moscow: Laboratoriia znanii, 2019 (in Russian)].
10. Meyer K. The biological significance of hyaluronic acid and hyaluronidase. *Physiol Rev.* 1947;27(3):335-59. DOI:10.1152/physrev.1947.27.3.335
11. Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: Its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med.* 1997;242(1):27-33. DOI:10.1046/j.1365-2796.1997.00170.x
12. Загоруйко Ю.Ю., Загоруйко Е.Ю. Особенности растворов гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения и современные тенденции в их разработке (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2020;9(2):45-54 [Zagorulko YY, Zagorulko EY. Features of hyaluronic acid solutions for intra-articular introduction and recent trends in their development (Review). *Drug Development & Registration.* 2020;9(2):45-54 (in Russian)]. DOI:10.33380/2305-2066-2020-9-2-45-54
13. Сигаева Н.Н., Колесов С.В., Назаров П.В., Вильданова Р.Р. Химическая модификация гиалуроновой кислоты и ее применение в медицине. *Вестник Башкирского университета.* 2012;17(3):1220-41 [Sigaeva NN, Kolesov SV, Nazarov PV, Vildanova RR. Chemical modification of hyaluronic acid and its use in medicine. *Vestnik Bashkirskogo universiteta.* 2012;17(3):1220-41 (in Russian)].
14. Becker LC, Bergfeld WF, Belsito DV, et al. Final report of the safety assessment of hyaluronic acid, potassium hyaluronate, and sodium hyaluronate. *Int J Toxicol.* 2009;28(4 Suppl.):5-67. DOI:10.1177/1091581809337738
15. Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: Are the effects molecular weight dependent? *Semin Arthritis Rheum.* 2002;32(1):10-37. DOI:10.1053/sarh.2002.33720
16. Wang CT, Lin YT, Chiang BL, et al. High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14(12):1237-47. DOI:10.1016/j.joca.2006.05.009.
17. Консенсус о применении гиалуроновой кислоты при патологии суставов и позвоночника. Режим доступа: https://flexotron.ru/algorithm_of_application. Ссылка активна на 04.10.2023 [Konsensus o primeneniі gialuronovoi kisloty pri patologii sustavov i pozvonochnika. Available from: https://flexotron.ru/algorithm_of_application. Accessed: 04.10.2023 (in Russian)].
18. РЛС*. Флексотрон® Форте (Flexotron® Forte). Имплантат вязкоэластичный стерильный для внутрисуставных инъекций. Инструкция по применению, описание, состав. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/taa/fleksotron-forte-flexotron-forte-implantat-vyazkoelasticnyi-sterilnyi-dlya-vnutrisustavnykh-inekcii-88740>. Ссылка активна на 10.10.2023 [RLS*. Fleksotron® Forte (Flexotron® Forte). Implantat вязкоэластичный стерильный для внутрисуставных инъекций. Инструкция по применению, описание, состав. Available at: <https://www.rlsnet.ru/taa/fleksotron-forte-flexotron-forte-implantat-vyazkoelasticnyi-sterilnyi-dlya-vnutrisustavnykh-inekcii-88740>. Accessed: 10.10.2023 (in Russian)].
19. Консенсус «О применении гиалуроновой кислоты для локальной инъекционной терапии патологий верхней и нижней конечности, а также заболеваний спины и позвоночника». Режим доступа: <https://medi.ru/info/27775/> Ссылка активна на 10.10.2023 [Konsensus «O primeneniі gialuronovoi kisloty dlia lokal'noi in"ektsionnoi terapii patologii verkhnei i nizhnei konechnosti, a takzhe zabolevanii spiny i pozvonochnika». Available at: <https://medi.ru/info/27775/> Accessed: 10.10.2023 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

О применении препаратов тропоколлагена I типа для локальной инъекционной терапии патологии позвоночника, верхних и нижних конечностей

10 февраля 2023 г., Москва
Резолюция

Экспертный совет

С.Ю. Бирюков^{✉1}, Н.А. Виноградова², Я.Г. Колесников³, Л.А. Левашева^{4,5}, О.В. Марковская⁶, Д.И. Мороз⁷, В.Б. Пастель⁸, А.В. Чанцев⁹, В.А. Широков¹⁰⁻¹², Г.И. Шербаков¹³

¹ООО Медицинский центр «Столица», Москва, Россия;

²АО «Группа компаний „МЕДСИ“», Москва, Россия;

³ООО «Медикал Компани» (Институт хирургической коррекции и восстановления им. В.Д. Решетова), Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, Россия;

⁵ООО «Артрология» (Клиника ревматологии проф. Дубикова А.И.), Владивосток, Россия;

⁶ООО «СМТ-КЛИНИКА», Екатеринбург, Москва, Россия;

⁷ООО «ЭзраМед Клиник» (МЦ «Эзрамед клиник»), Омск, Россия;

⁸ООО «Фанг» (Клиника Музалевского), Саратов, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия;

¹⁰ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, Екатеринбург, Россия;

¹¹ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Мытищи, Россия;

¹²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Россия;

¹³ООО «Холдингвая компания „Элигомед“», Кемерово, Россия

Председатели совета: А.В. Чанцев, В.А. Широков

Аннотация

10 февраля 2023 г. в Москве состоялся междисциплинарный Совет экспертов с ведущими специалистами в области ортопедии-травматологии, хирургии, ревматологии, неврологии. Целью заседания было обсуждение текущей ситуации, связанной с состоянием локальной инъекционной терапии в России, и актуальности применения препаратов на основе коллагена при разнообразной патологии опорно-двигательного аппарата. Экспертами рассмотрены следующие вопросы: 1) общие противопоказания к использованию медицинских изделий на основе тропоколлагена, а также алгоритм действий при возникновении нежелательных явлений; 2) общие положения относительно локальной инъекционной терапии (ЛИТ) вообще и ЛИТ с использованием тропоколлагена в частности, в том числе в комбинации с другими ЛИТ-средствами; 3) частные показания и подходы к лечению пациентов с патологическими изменениями суставов конечностей и позвоночника в рутинной практике при поражении как внутрисуставных структур, так и околоуставных мягких тканей.

Ключевые слова: тропоколлаген, ателоколлаген, локальная инъекционная терапия, Плексатрон, Остеоколл

Для цитирования: Бирюков С.Ю., Виноградова Н.А., Колесников Я.Г., Левашева Л.А., Марковская О.В., Мороз Д.И., Пастель В.Б., Чанцев А.В., Широков В.А., Шербаков Г.И. О применении препаратов тропоколлагена I типа для локальной инъекционной терапии патологии позвоночника, верхних и нижних конечностей. Терапевтический архив. 2023;95(12):1197–1204. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202533 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Бирюков Сергей Юрьевич** – врач – травматолог-ортопед
ООО Медицинский центр «Столица».
E-mail: travmadrserjio@gmail.com; ORCID: 0009-0007-0227-862X

Виноградова Наталья Анатольевна – канд. мед. наук, врач-ревматолог АО «Группа компаний „МЕДСИ“».
ORCID: 0009-0002-5005-8326

Колесников Ян Геннадьевич – врач – травматолог-ортопед
ООО «Медикал Компани»

Левашева Людмила Александровна – канд. мед. наук, доц. Школы медицины и наук о жизни ФГАОУ ВО ДВФУ, департамент ординатуры и дополнительного образования, врач-ревматолог ООО «Артрология»

Марковская Ольга Викторовна – канд. мед. наук, врач – травматолог-ортопед высшей категории ООО «СМТ-КЛИНИКА»

Мороз Денис Игоревич – врач-невролог, рефлексотерапевт
ООО «ЭзраМед Клиник». ORCID 0000-0002-0654-6018

Пастель Владимир Борисович – канд. мед. наук, врач – травматолог-ортопед, глав. врач ООО «Фанг» (клиника Музалевского)

✉ **Sergey Yu. Biryukov.** E-mail: travmadrserjio@gmail.com;
ORCID: 0009-0007-0227-862X

Natalia A. Vinogradova. ORCID: 0009-0002-5005-8326

Yan G. Kolesnikov

Lyudmila A. Levashova

Olga V. Markovskaya

Denis I. Moroz. ORCID: 0000-0002-0654-6018

Vladimir B. Pastel

On the use of type I tropocollagen for local injection therapy of spine, upper and lower extremity disorders

February 10, 2023, Moscow, Russia
Resolution

Council of Experts

Sergey Yu. Biryukov¹, Natalia A. Vinogradova², Yan G. Kolesnikov³, Lyudmila A. Levashova^{4,5}, Olga V. Markovskaya⁶, Denis I. Moroz⁷, Vladimir B. Pastel⁸, Aleksandr V. Chantsev⁹, Vasily A. Shirokov¹⁰⁻¹², Grigoriy I. Shcherbakov¹³

¹Stolitsa Medical Center LLC, Moscow, Russia;

²MEDSI Companys Group JSC, Moscow, Russia;

³Medical Companys LLC (Reshetov Institute of Surgical Correction and Rehabilitation), Moscow, Russia;

⁴Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia;

⁵Artrologia LLC (Professor Dubikov's Rheumatology Clinic), Vladivostok, Russia;

⁶SMT-KLINIKA LLC, Ekaterinburg, Moscow, Russia;

⁷EzraMed Clinic LLC (Ezramed Clinic Medical Center), Omsk, Russia;

⁸Fang LLC (Muzalevsky's Clinic), Saratov, Russia;

⁹Altai State Medical University, Barnaul, Russia;

¹⁰Ekaterinburg Scientific Center for Industrial Worker Health Promotion and Disease Prevention, Ekaterinburg, Russia;

¹¹Erisman Federal Scientific Center for Hygiene and Sanitation, Mytishchy, Russia;

¹²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

¹³Eligomed Holding Company LLC, Kemerovo, Russia

Panel Chairs: A.V. Chantsev and V.A. Shirokov

Abstract

A meeting of Interdisciplinary Expert Panel with leading specialists in the field of orthopedics/traumatology, surgery, rheumatology, and neurology was held in Moscow on February 10, 2023. The purpose of the meeting was to discuss the current status of local injection therapy (LIT) in Russia and the rationale behind the use of collagen-based products for various musculoskeletal disorders. The experts considered the following issues: (1) General contraindications to the use of medical products based on tropocollagen as well as an algorithm for actions in case of adverse events; (2) Guidelines regarding LIT in general and LIT using tropocollagen in particular, including in combination with other LIT products; (3) Particular indications and approaches to the treatment of patients with abnormal changes in appendicular joints and spine with damage to both intra-articular structures and periarticular soft tissue.

Keywords: tropocollagen, atelocollagen, local injection therapy, Plexathron, Osteocoll

For citation: Biryukov SYu, Vinogradova NA, Kolesnikov YaG, Levashova LA, Markovskaya OV, Moroz DI, Pastel VB, Chantsev AV, Shirokov VA, Shcherbakov GI. On the use of type I tropocollagen for local injection therapy of spine, upper and lower extremity disorders. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1197–1204. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202533

Проблемы с сухожилиями и связками представляют собой наиболее частые жалобы на нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата, по поводу которых пациенты обращаются за медицинской помощью [1]. Патология сухожилий снижает качество жизни пациента и является причиной временной и стойкой утраты трудоспособности, что обуславливает существенные экономические расходы. Наиболее часто в клинической практике имеют место тендинопатии, связанные с физическими перегрузками, которые часто сопровождаются болью и нарушением функции конечностей.

До сих пор приоритет в лечении тендинопатии отдается кинезиотерапии (пассивным или активным движениям) и противовоспалительным препаратами, включая нестероид-

ные противовоспалительные и кортикостероидные препараты, которые могут замедлять репаративные процессы и быть потенциально опасными для пациента [2, 3]. Сухожилия обеспечивают эффективную двигательную активность благодаря высокоэффективной передаче усилий, действующих на скелет [4]. При выполнении своих функций сухожилия подвергаются экстремальным механическим нагрузкам. Сухожилия сгибателей стопы здоровых людей, например, способны выдерживать нагрузку, в 8 раз превышающую массу тела, и накапливать до 40% энергии деформации во время ходьбы [5].

Способность тканей сухожилия выдерживать нагрузки обусловлена уникальной структурной организацией и

Информация об авторах / Information about the authors

Чанцев Александр Вениаминович – канд. мед. наук, доц., доц. каф. травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО АГМУ, травматолог-ортопед высшей категории.
ORCID: 0009-0001-1224-5983

Aleksandr V. Chantsev. ORCID: 0009-0001-1224-5983

Широв Василий Афанасьевич – д-р мед. наук, проф., зав. научно-производственным отд. «Клиника неврологии» ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП, науч. рук. института общей и профессиональной патологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана», проф. каф. нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет». ORCID: 0000-0003-1461-1761

Vasily A. Shirokov. ORCID: 0000-0003-1461-1761

Шербаков Григорий Ильич – канд. мед. наук, врач-ревматолог высшей квалификационной категории ООО «ХК „Элигомед“». ORCID: 0009-0004-1948-4014

Grigoriy I. Shcherbakov. ORCID: 0009-0004-1948-4014

способностью ткани сухожилия регулировать свою несущую способность [6]. Коллагеновые структуры в здоровом сухожилии, как правило, оказываются строго упорядоченными [7] по сравнению с коллагеновыми структурами в фасциях, коже и других тканях, которые подвергаются более неоднородным механическим нагрузкам.

Известно, что подверженные патологическому процессу и плохо заживающие сухожилия имеют существенные структурные и композиционные нарушения внеклеточного матрикса [8]. Повреждение сухожильного матрикса может происходить по многим причинам, включая острый разрыв или расслоение, оксидативный стресс [9], накопление микроповреждений [10–15] или *de novo* создание aberrантного матрикса в сухожилии (например, гетеротопическая кальцификация) [16, 17]. Эти повреждения могут в конечном итоге привести к механическому и биологическому распространению поражения сухожилия до катастрофического структурного нарушения на органном уровне. Типичный процесс заживления тканей за счет образования рубцовой ткани приводит к почти полному восстановлению их прочности, но с неэффективно упакованными структурами коллагена, пониженным «качеством материала», характеризующимся более низким модулем упругости, а также ограничением подвижности относительно окружающих тканей [18].

Системная доставка фармакологических агентов для лечения сухожилий, тканей с низкой васкуляризацией, без идентифицированных тканеспецифических поверхностных рецепторов малоэффективна. Инъекция коллагена представляет собой более эффективный и минимально инвазивный метод локального введения. Тропоколлаген I типа (ТрК-I, ателоколлаген) является тканемиметиком и может в конечном итоге интегрироваться в структуру волокон. После введения ТрК-I массой 300 кДа принимает упорядоченную конфигурацию, создавая тканевый шаблон для восстановления сложной архитектоники ткани. Молекулы ТрК-I в последнее время активно используют как матрицу для улучшения результатов реконструктивной хирургии мягкотканых структур, дефектов гиалинового хряща, в том числе с применением клеточных технологий [19–22]. Перспективность ТрК-I также связана с использованием этих биополимеров в качестве систем таргетной доставки лекарственных агентов, белков и даже генов [23].

В настоящее время накоплен большой массив данных, доказывающих эффективность локальной инъекционной терапии (ЛИТ) ТрК-I при лечении пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата различной локализации.

Доказательные данные о безопасности и эффективности ЛИТ ТрК-I подтверждены рандомизированным клиническим исследованием прямого сравнения с внутрисуставным плацебо [24] и внутрисуставным введением гиалуроновой кислоты – ГК [25], а также околосуставным введением местного анестетика [26, 27]. Известны результаты крупных клинических исследований (100 и более пациентов), демонстрирующие высокую эффективность и безопасность как внутри-, так и околосуставной ЛИТ на основе ТрК-I при лечении разнообразных патологических изменений со стороны спины и суставов [28], еще раз доказавшие большую безопасность, чем ЛИТ с использованием местного анестетика [29] и нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП [30, 31].

Например, В. Corrado и соавт. в 2019 г. проводили ЛИТ латерального эпикондилита ТрК-I. В результате за короткое время статистически значимо уменьшилась боль и улучшилась функция предплечья и кисти. Исследователи

отмечали, что удовлетворительные результаты улучшились спустя 2 мес [17].

М. Ottaviani провел клиническое исследование по лечению заболеваний суставов с помощью ТрК-I ЛИТ у 257 пациентов. Участников разделили на 5 групп в зависимости от поврежденной анатомической области. В группу «плечо» вошли пациенты с повреждением вращательной манжеты, в группу «верхняя конечность» – с остеоартритом трапецие-пястного сустава и эпикондилитами. В группе «колено» наблюдали пациентов с остеоартритом (ОА) колленного сустава (КС) I–III стадий, в группе «бедро» – пациентов с ОА тазобедренного сустава (ТБС) I, II стадий, в группу «ахилл» распределили случаи тендинопатии и тендинита ахиллова сухожилия. Пациентам выполняли внутрисуставные, перикапсулярные и местные сухожильные инъекции. Согласно результатам исследования достоверно снижался болевой синдром, у пациентов увеличивался объем движений. Более того, улучшение анатомических характеристик пролеченных тканей подтверждалось с помощью инструментального обследования [28].

В 2021 г. опубликована статья В.Г. Черкасовой и соавт. о практическом опыте применения ТрК-I ЛИТ в лечении болевого синдрома и дегенеративно-дистрофических поражений связочного аппарата КС у спортсменов. По данным исследования, у пациентов значимо уменьшалась интенсивность болевого синдрома, увеличивался объем движений и положительно изменялась структура сухожилия квадрицепса и собственной связки надколенника уже после трех околосуставных инфльтраций [32].

Известен положительный опыт применения ЛИТ при неспецифической боли в нижней части спины на базе кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». Исследователи с помощью диагностической блокады установили истинный локус болевого синдрома: фасеточные суставы, крестцово-подвздошное сочленение (КПС), межпозвоночный диск. В дальнейшем пациентам из основной группы к базисной терапии (НПВП, миорелаксанты, витамины группы В) локально в триггерные точки вводился ТрК-I. В результате ЛИТ болевой синдром у пациентов купировался значимо быстрее, они принимали меньше анальгетиков и, более того, вероятность хронизации болевого синдрома в группе ТрК-I была ниже [33].

В 2018 г. F. Giovannangeli и соавт. каждые 6 мес под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) вводили пациентам с ОА ТБС I–III стадий по Келлгрэн–Лоренсу в полость сустава 100 мкг ТрК-I на протяжении двух лет. Для оценки эффективности авторы избрали индекс Лекена, боль по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и употребление НПВП. Все критерии оценки улучшились после первой инъекции и продолжали улучшаться на протяжении всего 24-месячного периода наблюдения [34].

Согласно исследованию, проведенному в Турине в 2018 г., комбинированное использование внутрисуставного введения линейной ГК и внутри- и околосуставного введения ТрК-I приводит к более выраженному и пролонгированному обезболивающему эффекту, к большему увеличению объема движений и улучшению функции. Показано, что внутри- и околосуставное введение ТрК-I может уменьшить количество введений ГК без потери эффективности. За время исследования внутри- и околосуставное использование ТрК-I продемонстрировало превосходный уровень безопасности [35].

В ходе дискуссии экспертов при учете мнения независимых практикующих врачей по специальностям травматология-ортопедия, ревматология, хирургия, неврология,

перечисленных в разделе «Благодарности», сформулированы следующие основные положения консенсуса «О применении препаратов тропоколлагена I типа для локальной инъекционной терапии патологии позвоночника, верхних и нижних конечностей».

Общие противопоказания для использования ТрК-I

- Аллергия, индивидуальная гиперчувствительность, непереносимость, аутоиммунные реакции на тропоколлаген и/или любой из компонентов, входящих в состав конкретного медицинского изделия.
- Любое инфекционное или неинфекционное заболевание в стадии обострения.
- Кожные заболевания в зоне введения.
- Повышенная кровоточивость, геморрагический синдром при патологии сосудисто-эндотелиального и/или плазменного (свертывающая и противосвертывающая системы, система тромболизиса) звеньев гемостаза.
- Некупированный воспалительный процесс (сохраняющиеся клинические и лабораторные признаки воспалительного процесса, несмотря на проведенную ранее противовоспалительную терапию).
- Септический артрит.
- Эндопротез сустава или срок менее 6 мес перед эндопротезированием.
- Сроки до 3 нед после острой травмы.

Действия при возникновении нежелательных явлений после введения ТрК-I

- Разгрузка конечности. Иммобилизация или ортезирование.
- Холод местно по 15–20 мин 3–5 раз в сутки в течение 3 дней.
- Короткий курс НПВП.
- H₁-блокатор рецепторов гистамина (препарат первого выбора Супрастин®) в средней терапевтической дозировке в течение 3 дней.

Общие подходы к применению ТрК-I

- ЛИТ не должна быть единственным методом лечения. Лечение всегда комплексное, индивидуализированное, с использованием оптимального спектра немедикаментозных и медикаментозных коррекций.
- Перед проведением ЛИТ целесообразна комплексная диагностика: сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, лабораторная диагностика, а также инструментальные методы обследования (рентгенография, УЗИ, томография и др.) с целью определения фенотипа заболевания, а также уточнения анатомической локализации и объема повреждения тканей сустава.
- В большинстве случаев перед ЛИТ целесообразна противовоспалительная терапия (системное прекондиционирование) не менее 7 дней.
- Перед введением ТрК-I следует оценить интенсивность болевого синдрома и амплитуду движений в суставе, подлежащем лечению. ЛИТ на основе лишь ТрК-I будет с большей долей вероятности эффективна у пациентов с болями 5 и менее баллов (по десятибалльной ВАШ). При ЛИТ у пациентов с интенсивностью болевого синдрома более 5 баллов (по десятибалльной ВАШ) целесообразно сочетание введений ТрК-I с физиотерапевтическим лечением (например, ударно-волновая терапия, высокоинтенсивное лазерное излучение, высокоинтенсивное магнитное поле, маг-

нитотерапия и т.д.), лечебной физической культурой и/или комбинированная ЛИТ (см. ниже).

- Перед введением ТрК-I целесообразно аспирировать содержимое полости сустава настолько, насколько это возможно.
- Способы применения ТрК-I разнообразны. При лечении патологии опорно-двигательного аппарата наиболее распространены внутрикостный, подкожный, внутримышечный, околосуставной и внутрисуставной пути введения. При внутрисуставном введении наибольшую клиническую выгоду следует ожидать при лечении пациентов не только с остеохондральным поражением блока, но и с сопутствующим поражением фиброзно-волокнистого хряща (мениски, губы, диски, менискоиды), капсулы сустава, внутрисуставных связок и сухожилий. Околосуставной путь введения подразумевает возможность послойной инфильтрации различных анатомических образований: надкостницы, капсулы сустава, связок, сухожилий, фасций, удерживателей, апоневрозов, мышц. Возможно введение ТрК-I в синовиальные влагалища сухожилий, но наилучшей «точкой приложения» следует признать прослойки из рыхлой волокнистой соединительной ткани между скользящими друг относительно друга мышечно-сухожильно-фасциальными слоями (паратенон/перитенон, перилигамент).
- Предпочтительны инъекции в «сухой» сустав. Даже если объем полученной при артроцентезе синовиальной жидкости небольшой, лучше выяснить, с чем связано увеличение количества жидкости перед проведением ЛИТ.
- Количество введений ТрК-I в лечебном курсе не менее трех. После проведения ЛИТ рекомендовано кратковременное (до 72 ч) ограничение физической активности, нагрузок на пролежневую область опорно-двигательного аппарата. В части случаев лечения спортсменов ЛИТ на основе ТрК-I возможна без прерывания тренировочного процесса.
- При наличии показаний к ЛИТ нескольких анатомических локализаций у одного пациента возможно использование более чем 1 дозы (флакона/ампулы) медицинского изделия. До настоящего времени высшая терапевтическая дозировка ТрК-I не определена. Сведений о передозировке и связанных с ней нежелательных явлений за более чем 30-летнюю историю использования ТрК-I не получено.
- Возраст пациентов. На данный момент о каких-либо возрастных ограничениях для лечения ТрК-I не сообщалось. Подавляющее большинство исследований проведено с участием пациентов старше 18 лет, однако у ряда отечественных специалистов накоплен личный положительный опыт использования ТрК-I у более молодых пациентов, в частности спортсменов от 10 лет.

Варианты комбинаций с полинуклеотидом в одну процедуру или в одном терапевтическом курсе

- Комбинация внутри-, околосуставного введения ТрК-I и хондроитина сульфата – потенцирование регенераторного и противовоспалительного эффектов.
- Комбинация ТрК-I околосуставно и ГК, полинуклеотида (ПН), обогащенной тромбоцитами аутоплазмы внутрисуставно. В случаях сочетанного поражения внутрисуставных структур, требующих введения ГК, ПН или обогащенной тромбоцитами плазмы (platelet rich plasma – PRP), и поражения околосуставных

структур, требующих инфильтрации ТрК-I для комплексного локального воздействия на все патологически измененные ткани.

- Комбинация ТрК-I и ПН внутрисуставно – потенцирование репаративного действия, а также дополнительные метаболические эффекты для лечения пациентов, не ответивших (non-responders) на внутрисуставное введение ГК и/или PRP.
- Комбинация ТрК-I и ПН или PRP околосуставно – потенцирование регенераторного и противовоспалительного эффектов, в частности при болевом синдроме интенсивностью более 5 баллов по десятибалльной ВАШ, связанном с поражением околосуставных структур.
- Комбинация околосуставного введения ТрК-I и линейной ГК относительно низкого молекулярного веса (0,5–1,6 МДа, например, Флексотрон® Форте и Флексотрон® Смарт), в частности при болевом синдроме интенсивностью более 5 баллов по десятибалльной ВАШ, связанном с поражением околосуставных структур. Препараты ТрК-I и линейной ГК смешивать нельзя! При использовании данной комбинации целесообразна УЗИ-навигация.

Лечение заболеваний по нозологиям

Область плечевого сустава

1. Подакромиальный и подключавидный импиджмент-синдром.
2. Частичные повреждения, тенномиозит, тендинит, тендиноз, гетеротопическая оссификация, энтезопатии, дисфункция мышц ротаторной манжеты и их сухожилий (надостной, подостной, малой круглой, подлопаточной).

При отсутствии показаний к операции или наличии противопоказаний / невозможности / отказе от оперативного лечения.

- Введение ТрК-I показано.
- Околосуставное применение ТрК-I в зону(ы) повреждения, в болевые и/или триггерные точки по 0,5–2,0 мл на вкол.
- С интервалом 2–7 дней не менее 3 раз.
- Суммарная доза действующего вещества от 500 мкг на курс.
- При гетеротопической оссификации перед процедурой ЛИТ целесообразно скрининговое УЗИ мягких тканей области клинического интереса. В случае наличия эхопроницаемых кальцификатов, не дающих акустической тени, перед процедурой инфильтрации сухожилия и его паратенона ТрК-I показан микроиндлинг/барботаж под местной инфильтрационной анестезией.
- При значительных объемах повреждения применение ТрК-I также оправданно в качестве адьювантной терапии после хирургического вмешательства. Целесообразна интеграция ЛИТ в реабилитационный протокол в режиме, аналогичном вышеуказанному.
- 3. Посттравматический ОА плечевого сустава и акромиально-ключичного сочленения.
- 4. Частичное повреждение, тендиноз, тендинит сухожилия длинной головки бицепса плеча и капсульно-связочных структур интервала ротаторов (ключовидно-плечевой и верхней плече-лопаточной связок).
- 5. Адгезивный капсулит в фазу разрешения («оттаивания»).
- Введение ТрК-I возможно.
- Внутрисуставное применение ТрК-I в полость плече-лопаточного сустава по 2,0–10,0 мл.

- С интервалом 2–7 дней не менее 3 раз.
- Суммарная доза действующего вещества от 500 мкг на курс.

Наибольшее значение в лечении адгезивного капсулита имеет мультимодальная физическая реабилитация, а ЛИТ ТрК-I должна интегрироваться в реабилитационный протокол.

Локтевая область

1. Наружный и внутренний эпикондилиты.
2. Частичное повреждение, тендинит, тендиноз, энтезопатия в месте крепления двуглавой и трехглавой мышц плеча.
3. Частичное повреждение, лигаментит, лигаментоз лучевой и локтевой коллатеральных связок локтевого сустава.
- Введение ТрК-I показано.
- Околосуставное применение ТрК-I в зону(ы) повреждения, в болевые и/или триггерные точки по 0,5–2,0 мл на вкол.
- С интервалом 2–7 дней не менее 3 раз.
- Суммарная доза действующего вещества от 300 мкг на курс.

Кисть

1. Частичное повреждение, лигаментит, лигаментоз лучевой и локтевой коллатеральных связок запястья, а также других тыльных и ладонных связок лучезапястного, локтезапястного, среднезапястного и запястно-пястного суставов.
2. Посттравматический ОА лучезапястного, локтезапястного суставов.
- Околосуставное применение ТрК-I показано в зону(ы) повреждения по 0,5–1,0 мл на введение.
- Внутрисуставное применение ТрК-I возможно в полость луче-, локтезапястного сустава по 1,0–2,0 мл.
- С интервалом 2–7 дней не менее 3 раз.
- Суммарная доза действующего вещества от 300 мкг на курс.

Область позвоночника

1. Дорсопатии.
2. Протрузии и грыжи межпозвоночных дисков (в составе комплексной терапии).
3. Миофасциальный болевой синдром.
4. Спондилоартроз и фасеточный синдром.
5. Поражение в месте крепления мышц шеи к затылочному гребню.
6. Поражение в месте крепления ромбовидных мышц и мышцы, поднимающей лопатку к внутреннему краю лопатки.
7. Поражение различных порций трапецевидной мышцы и широчайшей мышцы спины.
8. Тендиниты и энтезиты различных порций мышцы, выпрямляющей позвоночник.
9. Поражение мышечно-сухожильного перехода длинной мышцы спины.
10. Поражение над- и межкостистых связок, в том числе синдром Бострупа.
11. Острая миогенная люмбагия.
12. Поражение в месте крепления косых мышц живота к гребню подвздошной кости.
13. Дисфункция, поражение капсульно-связочного аппарата КПС.
14. Поражение большой ягодичной мышцы у места проксимального крепления.

15. Синдром грушевидной мышцы.
- Околосуставное применение ТрК-І показано для инфильтрации пораженных мягких тканей, в болевые и/или триггерные точки по 1,0–2,0 мл на вкол.
- Внутрисуставное введение возможно по 1,0–2,0 мл в полость одного дугоотростчатого сустава и/или по 2,0 мл в полость одного КПС. Для данного применения ТрК-І целесообразно использовать навигацию с помощью УЗИ, компьютерной томографии, рентгенографии.
- С интервалом 2–7 дней не менее 3 раз.
- Суммарная доза действующего вещества от 1000 мкг на курс.

Область таза

1. Поражение капсульно-связочного аппарата лобкового симфиза.
2. Посттравматический ОА лобкового симфиза.
3. Пубалгия.
4. Энтезопатия прямых мышц живота, пирамидальных мышц, гребенчатой мышцы, длинной приводящей мышцы бедра.
5. Частичное повреждение, тендинит, тендиноз, энтезопатия в месте прикрепления мышц задней группы бедра к седалищному бугру.
6. Другие энтезопатии мышц области тазового кольца – ARS-синдром.
- Околосуставное применение ТрК-І показано для инфильтрации пораженных мягких тканей, в болевые и/или триггерные точки по 1,0–2,0 мл на вкол.
- Внутрисуставное введение возможно по 1,0–2,0 мл в полость симфиза.
- С интервалом 2–7 дней не менее 3 раз.
- Суммарная доза действующего вещества от 500 мкг на курс.

Область тазобедренного сустава

1. «Щелкающее бедро» внесуставного генеза.
2. Тендинит, тендиноз, энтезопатия подвздошно-поясничной мышцы, прямой мышцы бедра.
3. Синдром мышцы-напрягателя широкой фасции бедра, синдром подвздошно-большеберцового тракта проксимальной локализации.
4. Энтезопатия в месте(ах) крепления сухожилий к большому вертелу бедра.
5. Бедренно-седалищный импиджмент-синдром.
6. Посттравматический ОА ТБС.
- Околосуставное применение ТрК-І показано для инфильтрации пораженных мягких тканей, в болевые и/или триггерные точки по 1,0–2,0 мл на вкол.
- Внутрисуставное введение возможно по 2,0–10,0 мл в полость ТБС.
- С интервалом 2–7 дней не менее 3 раз.
- Суммарная доза действующего вещества от 500 мкг на курс.

Область коленного сустава

1. Частичное повреждение, лигаментит, лигаментоз медиальной, латеральной связок коленного сустава.
2. Энтезопатия и тендомиозит «гусиной лапки».
3. «Колено прыгуна», лигаментит связки надколенника.
4. Болезнь Осгуда–Шляттера.
5. Частичное повреждение, тендинит, тендиноз, энтезопатия сухожилия четырехглавой мышцы бедра.
6. Частичное повреждение удерживателей надколенника.

7. Синдром подвздошно-большеберцового тракта дистальной локализации.
8. Частичное повреждение, тендинит, тендиноз, энтезопатия сухожилия двуглавой мышцы бедра, полуперепончатой мышцы и медиальной, латеральной головок икроножной мышцы.
9. Посттравматический ОА КС.
10. Частичное повреждение, лигаментит, лигаментоз передней крестообразной связки.
- Околосуставное применение ТрК-І показано для инфильтрации пораженных мягких тканей, в болевые и/или триггерные точки по 1,0–2,0 мл на вкол.
- Внутрисуставное введение возможно по 2,0–6,0 мл в полость КС.
- С интервалом 2–7 дней не менее 3 раз.
- Суммарная доза действующего вещества от 500 мкг на курс.

Область голеностопного сустава и стопы

1. Ахиллодиния различного генеза (частичное повреждение, тендинит, тендиноз, энтезопатия ахиллова сухожилия).
2. Частичное повреждение, тендинит, тендиноз, энтезопатия задней большеберцовой мышцы, длинных мышц-сгибателей большого пальца и пальцев стопы, передней большеберцовой мышцы, длинных мышц-разгибателей большого пальца и пальцев стопы, малоберцовых мышц.
3. Частичное повреждение, лигаментит, лигаментоз латерального связочного комплекса, дельтовидной связки, латерального связочного комплекса голеностопного сустава.
4. Плантарный фасциит.
- Введение ТрК-І показано.
- Околосуставное применение ТрК-І для инфильтрации пораженных мягких тканей, в болевые и/или триггерные точки по 1,0–2,0 мл на вкол.
- С интервалом 2–7 дней не менее 3 раз.
- Суммарная доза действующего вещества от 500 мкг на курс.

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.

Благодарности

Авторы выражают сердечную благодарность врачам, принимавшим активное участие в обсуждении основных положений консенсуса, за их комментарии и критический анализ каждого постулата на основе не только данных литературы, но и богатого личного опыта.

Доктора медицинских наук

Беляева Елена Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней медицинского института ФГБОУ ВО «Тюльский государственный университет», рук. последипломного образования по направлению «ревматология», врач-ревматолог

Теплякова Ольга Вячеславовна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», рук. Центра клинической ревматологии МО «Новая больница»

Царенок Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, врач-ревматолог, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»

Кандидаты медицинских наук

Андреев Андрей Владимирович – канд. мед. наук, врач-хирург, ортопед-травматолог, остеопат

Виноградова Наталья Анатольевна – канд. мед. наук, ревматолог, врач УЗИ, Клинико-диагностический центр «МЕДСИ»

Девальд Инесса Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», ревматолог, врач УЗИ, терапевт высшей категории

Злаказов Олег Владимирович – канд. мед. наук, доц., глав. врач Центра превентивной медицины и диагностики ООО «Эр энд Эм – Медицинский центр», врач-невролог, Хабаровск

Кадынцев Игорь Валерьевич – канд. мед. наук, доц. каф. общей хирургии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера», врач – травматолог-ортопед

Марковская Ольга Викторовна – канд. мед. наук, травматолог-ортопед высшей категории, глав. врач ООО «СМТ-КЛИНИКА», Екатеринбург

Петрачкова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, ревматолог, врач высшей категории

Погонченкова Дарья Александровна – канд. мед. наук, ревматолог, преподаватель ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», Медицинский центр реабилитации ФМБА

Сарапулова Анастасия Викторовна – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», ревматолог, мед. блогер, создатель курса «Амбулаторная ревматология», Екатеринбург

Солодовникова Лариса Викторовна – зав. ревматологическим отд-нием ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская центральная клиническая больница», врач высшей

квалификационной категории, гл. внештатный специалист – эксперт по ревматологии Минздрава, депутат Государственного собрания Республики Мордовия

Щербakov Григорий Ильич – канд. мед. наук, ревматолог-терапевт, член Ассоциации ревматологов России, член Российской ассоциации терапевтов по остеопорозу, медаль «За заслуги в области медицины»

Ведущие врачи-специалисты

Абдулаева Фатима Батирхановна – врач-невролог
Алмакаева Наиля Иматьевна – ревматолог, врач УЗИ-диагностики

Альперович Александр Евгеньевич – врач – травматолог-ортопед

Башаева Наталья Владимировна – ревматолог, врач УЗИ-диагностики, врач высшей категории

Василенко Елена Викторовна – врач-невролог
Гаврин Михаил Владимирович – врач-хирург

Гарифуллов Гамиль Гакильевич – врач – травматолог-ортопед, зав. травматологическим отд-нием №1 Республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан

Григорьева Наталья Николаевна – врач – травматолог-ортопед

Зубарев Алексей Александрович – врач – травматолог-ортопед

Исупов Алексей Андреевич – врач – травматолог-ортопед

Ковтун Светлана Николаевна – врач-невролог
Крынин Михаил Юрьевич – врач – травматолог-ортопед

Кузбеков Азат Ришатович – врач-невролог
Леготин Андрей Алексеевич – врач – травматолог-ортопед

Лысенко Мария Александровна – врач-невролог
Лякин Андрей Сергеевич – врач – травматолог-ортопед

Мажара Елена Викторовна – врач – травматолог-ортопед

Мелиев Максим Амонович – врач – травматолог-ортопед

Недопекина Оксана Анатольевна – врач-невролог
Петрова Лариса Владимировна – ревматолог, врач УЗИ-диагностики, врач высшей категории

Плесовская Ирина Валерьевна – ст. преподаватель каф. терапии ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина», врач-ревматолог высшей категории

Родина Марина Юрьевна – ревматолог, врач УЗИ-диагностики, врач высшей категории

Русяева Наталья Валериевна – врач-невролог
Сагдеев Дмитрий Олегович – врач – травматолог-ортопед

Хайрутдинова Диана Фаритовна – врач-невролог, зав. неврологическим отд-нием ГАУЗ «Городская клиническая больница №1 г. Челябинск»

Шарапова Ирина Николаевна – врач-невролог

Список сокращений

ВАШ – Визуальная аналоговая шкала

ГК – гиалуроновая кислота

КПС – крестцово-подвздошное сочленение

КС – коленный сустав

ЛИТ – локальная инъекционная терапия

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОА – остеоартрит

ПН – полинуклеотид

ТБС – тазобедренный сустав

ТрК-I – тропоколлаген I типа

УЗИ – ультразвуковое исследование

ARS (Adductor-rectus syndrome) – болевой синдром в месте крепления прямых мышц живота и приводящей группы мышц бедра к лобковой кости

PRP (platelet rich plasma) – богатая/обогащенная тромбоцитами плазма

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Speed CA. Fortnightly review: Corticosteroid injections in tendon lesions. *BMJ*. 2001;323(7309):382-6. DOI:10.1136/bmj.323.7309.382
- Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ*. 2017;357:j1415. DOI:10.1136/bmj.j1415
- Snedeker JG, Foolen J. Tendon injury and repair – A perspective on the basic mechanisms of tendon disease and future clinical therapy. *Acta Biomater*. 2017;63:18-36. DOI:10.1016/j.actbio.2017.08.032
- Sharma P, Maffulli N. Biology of tendon injury: healing, modeling and remodeling. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2006;6(2):181-90. PMID: 16849830
- Biewener AA. Muscle-tendon stresses and elastic energy storage during locomotion in the horse. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 1998;120(1):73-87. DOI:10.1016/s0305-0491(98)00024-8
- Su WR, Chen HH, Luo ZP. Effect of cyclic stretching on the tensile properties of patellar tendon and medial collateral ligament in rat. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2008;23(7):911-7. DOI:10.1016/j.clinbiomech.2008.04.002
- Kannus P. Structure of the tendon connective tissue. *Scand J Med Sci Sports*. 2000;10(6):312-20. DOI:10.1034/j.1600-0838.2000.010006312.x
- Riley G. Tendinopathy – from basic science to treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4(2):82-9. DOI:10.1038/ncprheum0700
- Snedeker JG, Gautieri A. The role of collagen crosslinks in ageing and diabetes – the good, the bad, and the ugly. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2014;4(3):303-8. PMID: 25489547
- Shepherd JH, Screen HR. Fatigue loading of tendon. *Int J Exp Pathol*. 2013;94(4):260-70. DOI:10.1111/iep.12037
- Fung DT, Wang VM, Laudier DM, et al. Subrupture tendon fatigue damage. *J Orthop Res*. 2009;27(2):264-73. DOI:10.1002/jor.20722
- Schechtman H, Bader DL. Fatigue damage of human tendons. *J Biomech*. 2002;35(3):347-53. DOI:10.1016/s0021-9290(01)00177-4
- Schechtman H, Bader DL. In vitro fatigue of human tendons. *J Biomech*. 1997;30(8):829-35. DOI:10.1016/s0021-9290(97)00033-x
- Wren TA, Lindsey DP, Beaupré GS, Carter DR. Effects of creep and cyclic loading on the mechanical properties and failure of human Achilles tendons. *Ann Biomed Eng*. 2003;31(6):710-7. DOI:10.1114/1.1569267
- Lui PP, Chan LS, Cheuk YC, et al. Expression of bone morphogenetic protein-2 in the chondrogenic and ossifying sites of calcific tendinopathy and traumatic tendon injury rat models. *J Orthop Surg Res*. 2009;4:27. DOI:10.1186/1749-799X-4-27
- Takeuchi E, Sugamoto K, Nakase T, et al. Localization and expression of osteopontin in the rotator cuff tendons in patients with calcifying tendinitis. *Virchows Arch*. 2001;438(6):612-7. DOI:10.1007/s00428000367
- Corrado B, Mazzuocollo G, Liguori L, et al. Treatment of Lateral Epicondylitis with Collagen Injections: A Pilot Study. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2019;9(4):584-9. DOI:10.32098/mltj.04.2019.14
- Филиппова О.В., Говоров А.В., Афоничев К.А., Проценко Я.Н. Клинические особенности рубцового процесса в области ахиллова сухожилия у детей. *РМЖ*. 2020;2:19-22 [Filippova OV, Govorov AV, Afonichev KA, Proshchenko YaN. Clinical patterns of scarring process in the Achilles tendon of pediatric patients. *RMJ*. 2020;2:19-22 (in Russian)].
- Kim JH, Kim DJ, Lee HJ, et al. Atelocollagen Injection Improves Tendon Integrity in Partial-Thickness Rotator Cuff Tears: A Prospective Comparative Study. *Orthop J Sports Med*. 2020;8(2):2325967120904012. DOI:10.1177/2325967120904012
- Kim MS, Chun CH, Wang JH, et al. Microfractures Versus a Porcine-Derived Collagen-Augmented Chondrogenesis Technique for Treating Knee Cartilage Defects: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Arthroscopy*. 2020;36(6):1612-24. DOI:10.1016/j.arthro.2019.11.110
- Heng CHY, Snow M, Dave LYH. Single-Stage Arthroscopic Cartilage Repair With Injectable Scaffold and BMAC. *Arthrosc Tech*. 2021;10(3):e751-6. DOI:10.1016/j.eats.2020.10.065
- Shinohara M, Akagi R, Watanabe A, et al. Time-Dependent Change in Cartilage Repair Tissue Evaluated by Magnetic Resonance Imaging up to 2 years after Atelocollagen-Assisted Autologous Cartilage Transplantation: Data from the CaTch Study. *Cartilage*. 2022;13(3):19476035221109227. DOI:10.1177/19476035221109227
- Sano A, Maeda M, Nagahara S, et al. Atelocollagen for protein and gene delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2003;55(12):1651-77. DOI:10.1016/j.addr.2003.08.005
- Lee HS, Oh KJ, Moon YW, et al. Intra-articular Injection of Type I Atelocollagen to Alleviate Knee Pain: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Cartilage*. 2021;13(1_suppl.):342S-50S. DOI:10.1177/1947603519865304
- Martin Martin LS, Massafra U, Bizzi E, Migliore A. A double blind randomized active-controlled clinical trial on the intra-articular use of Md-Knee versus sodium hyaluronate in patients with knee osteoarthritis („Joint“). *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:94. DOI:10.1186/s12891-016-0948-4
- Nitecka-Buchta A, Walczynska-Dragon K, Batko-Kapustecka J, Wieckiewicz M. Comparison between Collagen and Lidocaine Intramuscular Injections in Terms of Their Efficacy in Decreasing Myofascial Pain within Masseter Muscles: A Randomized, Single-Blind Controlled Trial. *Pain Res Manag*. 2018;2018:8261090. DOI:10.1155/2018/8261090
- Pavelka K, Jarosova H, Milani L, et al. Efficacy and tolerability of injectable collagen-containing products in comparison to trimecaine in patients with acute lumbar spine pain (Study FUTURE-MD-Back Pain). *Physiol Res*. 2019;68(Suppl. 1):S65-74. DOI:10.33549/physiolres.934326
- Ottaviani M. Treatment of joint conditions with Guna Collagen Medical Devices – clinical study on 257 patients. *Physiol Regul Med*. 2018;19:28.
- Pavelka K, Svobodova R, Jarosova H. MD-Lumbar, MD-Muscle and MD-Neural in the treatment of low back pain. *Physiol Regul Med*. 2012;3:6.
- Hermann GF, Rivkina T, Lavino D. Pain management in cervical chronic myofascial trigger points: PRM homeomesotherapy vs conventional mesotherapy – results of a cohort, controlled clinical trial. *Physiol Regul Med*. 2008;1:3-10.
- Guitart Vela J, Folch Ibanez J. Collagen MDs for Chronic Pain. Efficacy and Tolerability in Chronic Treatment in 124 Patients. *Physiol Regul Med*. 2016–2017;9-12.
- Черкасова В.Г., Чайников П.Н., Ельшев В.В. Практический опыт применения импланта коллагенсодержащего (Плексатрон) в лечении болевого синдрома и дегенеративно-дистрофических поражений связочного аппарата в коленном суставе у лиц, занимающихся физической культурой и спортом. *Лечебная Физкультура и Спортивная Медицина*. 2021;1(159):11-9 [Cherkasova VG, Chainikov PN, Elyshev VV. Practical experience to use collagen-containing implant (Plexathron) in treatment of pain syndrome and degenerative-dystrophic damage to knee joint ligaments in people going in for physical training and sports. *Physical Therapy and Sports Medicine*. 2021;1(159):11-9 (in Russian)].
- Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Чередниченко Д.В., Соседов П.Ю. Открытое исследование эффективности и переносимости Плексатрона в лечении пациентов с болю в области нижней части спины (исследование ПАЛАЦИО). *Нервные болезни*. 2021;4:53-60 [Samartsev IN, Zhivolupov SA, Cherednichenko DV, Sosodov PYu. Open-label trial of the efficacy and tolerability of Plexatron in the treatment of patients with low back pain (PALAZIO study). *Nervous Diseases*. 2021;4:53-60 (in Russian)]. DOI:10.24412/2226-0757-2021-12377
- Giovannangeli F, Bizzi E, Massafra U, et al. Intra-articular administration of MD-hip in 24 patients affected by symptomatic hip osteoarthritis – a 24-month cohort study. *Physiol Regul Med*. 2016–2017;31-32.
- Milano E. The role of MD-hip in ultrasound-guided injection therapy in osteoarthritis of the hip. *Physiol Regul Med*. 2018;3:8.

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.12.2023



OMNIDOCTOR.RU