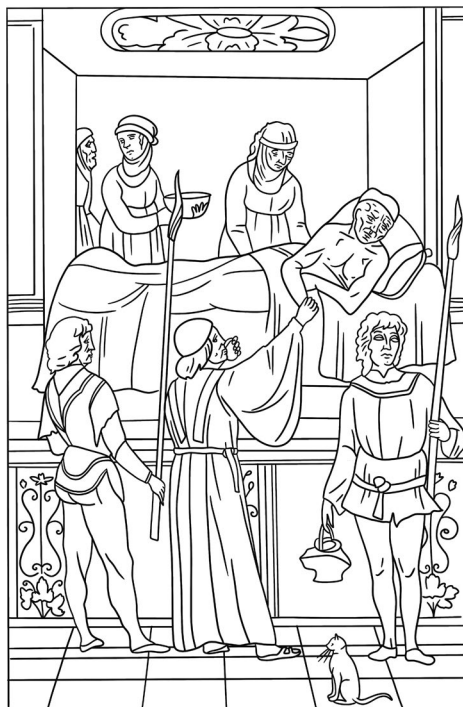


TER-ARKHIV.RU

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



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 96

—
4.2024

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

**CONSILIUM
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)
a.antonova@omnidocor.ru

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов мо-
жет не совпадать с мнением редакции. К публи-
кации принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. Направляя
статью в редакцию, авторы принимают условия до-
говора публичной оферты. С правилами для авто-
ров и договором публичной оферты можно ознако-
миться на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное
воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разре-
шения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 25.04.2024
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 96

4.2024

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



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



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

Вопросы диагностики внутренних болезней

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),
Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),
Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), С.П. ГЛАНЦЕВ (Москва),
В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), Р.С. КАРПОВ (Томск),
В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), А.В. КРАВЧЕНКО (Москва),
Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),
А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),
К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),
В.А. РЕШЕТНИКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),
А.В. СТАРОДУБОВА (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),
А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), Р.А. ХАЛЬФИН (Москва),
Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), В.О. ЩЕПИН (Москва),
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:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

**CONSILIUM
MEDICUM**

Sales Department:

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)

a.antonova@omnidocor.ru

Editorial Office address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:

e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru

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

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

Catalogue “Pressa Rossii”

43069 for individual subscribers

Signed to print: 25.04.2024

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 96

4.2024

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*

Issues of diagnostics of internal diseases

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

С.Н. Насонова, И.В. Жиров, А.А. Шошина, Ю.Ф. Осмоловская, А.А. Аншелес, О.Я. Чайковская, С.В. Добровольская, В.Б. Сергиенко, М.А. Саидова, С.Н. Терещенко, С.А. Бойцов
 Экспертный центр по амилоидозу сердца: реалии и перспективы

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Е.А. Кужелева, А.А. Гарганеева, О.В. Тукиш, К.Н. Витт, М.Ю. Кондратьев, М.В. Солдатенко
 Динамика фракции выброса левого желудочка после реваскуляризации у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, связь с белком TRAIL

Т.А. Сахнова, Е.В. Блинова, Ю.В. Доценко, Т.М. Ускач, Д.В. Дроздов
 Выявление систолической дисфункции левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца с помощью пространственного и фронтального углов QRS-T электрокардиограммы

Е.О. Котова, А.Ю. Моисеева, Ж.Д. Кобалава, А.В. Лохонина, А.С. Писарюк, Т.А. Гусарова, Т.Х. Фатхудинов, Э.А. Домонова
 Провоспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО- α при инфекционном эндокардите

М.Н. Алёхин, Н.Ф. Радова, С.П. Лещинская, С.И. Иванов
 Показатели работы миокарда левого желудочка у пациентов с отрицательным результатом пробы при стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой

К.Н. Халаиджева, Н.В. Никитина, О.В. Астрашкова, В.Н. Дроздов, Г.Г. Мелконян, Е.В. Ших
 Особенности влияния пробиотика, содержащего *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, на микробиоту кишечника и клинические симптомы синдрома раздраженного кишечника

О.В. Цыганкова, О.В. Тимощенко, Н.Е. Апарцева, Л.Д. Латынцева
 Отдаленные уросептические и метаболические эффекты лекарственного растительного препарата у женщин с сахарным диабетом 2-го типа, принимающих глифлозины

О.М. Курбачева, Н.И. Ильина, С.Н. Авдеев, Н.М. Ненашева, И.И. Исакова, Е.В. Назарова, О.П. Уханова, М.В. Вершинина
 Эффективность и безопасность левосальбутамола у пациентов с бронхиальной астмой легкой и средней тяжести в сравнении с рацемическим салбутамолом: результаты перекрестного плацебо-контролируемого исследования

EDITORIAL ARTICLE

321 Svetlana N. Nasonova, Igor V. Zhirov, Anastasiya A. Shoshina, Yulia F. Osmolovskaya, Alexey A. Ansheles, Olga Ya. Tchaikovskaya, Svetlana V. Dobrovolskaya, Vladimir B. Sergienko, Marina A. Saidova, Sergey N. Tereshchenko, Sergey A. Boytsov
 Expert Center for cardiac amyloidosis: reality and perspectives

ORIGINAL ARTICLES

330 Elena A. Kuzheleva, Alla A. Garganeeva, Olga V. Tukish, Karina N. Vitt, Mikhail Iu. Kondratiev, Mikhail V. Soldatenko
 Dynamics of the left ventricular ejection fraction after revascularization in patients with heart failure with preserved ejection fraction, association with the TRAIL protein

337 Tamara A. Sakhnova, Elena V. Blinova, Yulia V. Dotsenko, Tatiana M. Uskach, Dmitrii V. Drozdov
 Detection of left ventricular systolic dysfunction in patients with ischemic heart disease using spatial and frontal QRS-T angles of the electrocardiogram

342 Elizaveta O. Kotova, Alexandra Yu. Moiseeva, Zhanna D. Kobalava, Anastasiya V. Lokhonina, Alexandra S. Pisaryuk, Tatyana A. Gusarova, Timur Kh. Fatkhudinov, Elvira A. Domonova
 Proinflammatory cytokines IL-6, IL-1 β , TNF- α in infective endocarditis

349 Mikhail N. Alekhin, Natalya F. Radova, Svetlana P. Leshchinskaia, Sergey I. Ivanov
 Performance of the left ventricular myocardium in patients with a negative test result during exercise stress echocardiography

356 Kseniia N. Khalaidzheva, Natal'ia V. Nikitina, Oksana V. Astrashkova, Vladimir N. Drozdov, George G. Melkonyan, Evgenia V. Shikh
 Features of the effect of a probiotic, containing *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on the intestinal microbiota and clinical symptoms of irritable bowel syndrome

364 Oksana V. Tsygankova, Olga V. Timoshchenko, Natalia E. Apartseva, Liudmila D. Latyntseva
 Long-term uroseptic and metabolic effects of a herbal medicinal preparation in women with type 2 diabetes taken gliflosins

370 Oksana M. Kurbacheva, Natalia I. Ilina, Sergey N. Avdeev, Natalia M. Nenasheva, Irina I. Isakova, Evgeniya V. Nazarova, Olga P. Ukhanova, Maria V. Vershinina
 Efficacy and safety of levosalbutamol in patients with mild to moderate asthma compared with racemic salbutamol: results of a crossover placebo-controlled study

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

CASE REPORTS

Н.С. Масленникова, О.С. Булкина, А.С. Колегаев, М.И. Макеев, Д.В. Устюжанин, С.Н. Насонова, А.Е. Комлев, Е.В. Козлова, В.В. Лопухова, М.В. Петухова, В.С. Пронин, Т.Э. Имаев, Ю.А. Карпов

Транскатетерное трансфеморальное протезирование аортального клапана у пациента с акромегалией и выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка

Д.Ф. Меситская, А.С. Яснева, З.З. Фашафша, Ф.Ю. Копылов, Д.А. Андреев

Дистанционное мониторирование электрокардиограммы у онкологических пациентов как метод выявления кардиотоксичности: клинический случай

378 Nadezhda S. Maslennikova, Olga S. Bulkina, Alexander S. Kolegaev, Maxim I. Makeev, Dmitry V. Ustyuzhanin, Svetlana N. Nasonova, Alexey E. Komlev, Ekaterina V. Kozlova, Veronika V. Lopukhova, Maria V. Petukhova, Vyatcheslav S. Pronin, Timur E. Imaev, Yuri A. Karpov
Transcatheter transfemoral aortic valve replacement in a patient with acromegaly and severe left ventricular myocardial hypertrophy

386 Dinara F. Mesitskaya, Anastasia S. Yasneva, Zaki Z. Fashafsha, Philipp Yu. Kopylov, Denis A. Andreev
Remote electrocardiogram monitoring in cancer patients for detecting cardiotoxicity: a clinical case

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Л.А. Юрпольская

4D МР-визуализация потока: ценность и клинические перспективы у пациентов с патологией сердца и магистральных сосудов

391 Lyudmila A. Yurpolskaya
4D flow MRI: value and clinical perspectives in patients with pathology of the heart and great vessels

Е.Р. Захарочкина, В.В. Ряженев, Е.А. Смолярчук, Д.А. Кудлай, Н.Ю. Бехорашвили, С.А. Заверячев, С.С. Сологова

Состояние и тенденции законодательно-нормативного регулирования применения лекарственных препаратов вне инструкции

396 Elena R. Zakharochkina, Vasily V. Ryazhenov, Elena A. Smolyarchuk, Dmitry A. Kudlay, Nana Yu. Bekhorashvili, Stanislav A. Zaveryachev, Susanna S. Sologova
Status and trends of legislative and regulatory regulation of off-label use of drugs

С.К. Зырянов, Е.А. Байбулатова

Выбор препарата железа для парентерального введения при железодефицитной анемии

407 Sergey K. Zyryanov, Elena A. Baybulatova
Selection of parenteral iron supplement for iron deficiency anemia

А.М. Мкртумян

Сравнительный анализ эффективности препаратов для лечения ранних нарушений углеводного обмена (предиабета)

419 Ashot M. Mkrtumyan
Comparative analysis of the drugs efficacy for carbohydrate metabolism early disorders (prediabetes) treatment

Ч.С. Павлов, Д.А. Теплюк, Л.Б. Лазебник, А.С. Аметов, Е.Ю. Пащикова, С.М. Сороколетов, Ю.П. Успенский, С.В. Туркина, Е.В. Пономаренко, А.С. Маслаков
Взгляд клинициста на преимущества и противоречия новой номенклатуры стеатозной болезни печени

429 Chavdar S. Pavlov, Daria A. Teplyuk, Leonid B. Lazebnik, Aleksandr S. Ametov, Evgeniia Yu. Pashkova, Sergey M. Sorokoletov, Yury P. Uspenskiy, Svetlana V. Turkina, Elizaveta V. Ponomarenko, Aleksandr S. Maslakov
The clinician's view on the advantages and contradictions of the new nomenclature of steatotic liver disease

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

HISTORY OF MEDICINE

Л.И. Дворецкий

Болезнь и смерть сэра Уильяма Ослера

436 Leonid I. Dvoretiskii
Illness and death of Sir William Osler

Экспертный центр по амилоидозу сердца: реалии и перспективы

С.Н. Насонова, И.В. Жиров✉, А.А. Шошина, Ю.Ф. Осмоловская, А.А. Аншелес, О.Я. Чайковская, С.В. Добровольская, В.Б. Сергиенко, М.А. Саидова, С.Н. Терешенко, С.А. Бойцов

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

Аннотация

Цель. Оценить особенности диагностики амилоидной кардиомиопатии (АКМП), дифференциальной диагностики различных типов амилоидоза и их клинические проявления в условиях работы экспертного центра по данной проблеме.

Материалы и методы. Проведен анализ 150 случаев обращения в Экспертный центр по амилоидозу сердца ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» с подозрением на наличие АКМП. У 63 пациентов диагностирована АКМП, из них 25 (39,7%) – женщины, 38 (60,3%) – мужчины, средний возраст которых составил $64,1 \pm 1,5$ года. У 36 (57,1%) пациентов типирован AL-амилоидоз (амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов), у 25 (39,7%) – ATTR-амилоидоз (транстиретиновый амилоидоз), у 2 (3,2%) – AA-амилоидоз с поражением сердца (реактивный системный амилоидоз, вызванный гиперсекрецией α -глобулина). Проведен анализ клинических проявлений в зависимости от типа амилоидоза, данных лабораторных и инструментальных методов диагностики.

Результаты. В большинстве случаев, в частности у 53 (84,1%) пациентов, амилоидоз манифестировал в виде признаков поражения сердца. Среди кардиальных проявлений наиболее часто встречались одышка (95,2%), общая слабость (93,7%), отеки нижних конечностей (76,2%). Для подтверждения диагноза, несмотря на высокую точность методики спекл-трекинг эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии сердца с гадолинием, в редких случаях необходимо проведение биопсии (например, при сочетании клинических признаков нескольких типов амилоидоза). Биопсия пораженного органа выполнена 31 (49,2%) пациенту. От определения типа амилоидоза зависит стратегия дальнейшего патогенетического лечения. Свободные легкие цепи выявлены в 57,1% случаев, что позволило установить диагноз AL-амилоидоза. У 17 (38,6%) пациентов по данным скинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом обнаружены признаки, соответствующие ATTR-АКМП, что при отрицательном результате иммунохимических исследований позволяет неинвазивно подтвердить приведенный диагноз.

Заключение. АКМП – заболевание с крайне неблагоприятным прогнозом. Повышение информированности специалистов в отношении АКМП является важной задачей здравоохранения. При своевременной диагностике патогенетическая терапия может быть начата в ранние сроки, что позволит улучшить качество жизни и прогноз пациентов с АКМП.

Ключевые слова: амилоидная кардиомиопатия, транстиретиновый амилоидоз, амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов, эхокардиография, скинтиграфия миокарда

Для цитирования: Насонова С.Н., Жиров И.В., Шошина А.А., Осмоловская Ю.Ф., Аншелес А.А., Чайковская О.Я., Добровольская С.В., Сергиенко В.Б., Саидова М.А., Терешенко С.Н., Бойцов С.А. Экспертный центр по амилоидозу сердца: реалии и перспективы. Терапевтический архив. 2024;96(4):321–329. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202677

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Жиров Игорь Витальевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности. E-mail: izhirov@mail.ru

Насонова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности

Шошина Анастасия Александровна – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности

Осмоловская Юлия Файльевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности

Аншелес Алексей Аркадьевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии

Чайковская Ольга Ярославна – врач функциональной диагностики отд-ния ультразвуковой диагностики

Добровольская Светлана Валерьевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. ультразвуковых методов исследования

Сергиенко Владимир Борисович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии

Саидова Марина Абдулатиповна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ультразвуковых методов исследования

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности

Бойцов Сергей Анатольевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир.

✉ **Igor V. Zhironv.** E-mail: izhirov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

Svetlana N. Nasonova. ORCID: 0000-0002-0920-7417

Anastasiya A. Shoshina. ORCID: 0000-0002-9519-7373

Yulia F. Osmolovskaya. ORCID: 0000-0002-7827-2618

Alexey A. Ansheles. ORCID: 0000-0002-2675-3276

Olga Ya. Tchaikovskaya. ORCID: 0000-0002-2251-1675

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

Vladimir B. Sergienko. ORCID: 0000-0002-0487-6902

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

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

Sergey A. Boytsov. ORCID: 0000-0001-6998-8406

Expert Center for cardiac amyloidosis: reality and perspectives

Svetlana N. Nasonova, Igor V. Zhirov[✉], Anastasiya A. Shoshina, Yulia F. Osmolovskaya, Alexey A. Ansheles, Olga Ya. Tchaikovskaya, Svetlana V. Dobrovolskaya, Vladimir B. Sergienko, Marina A. Saidova, Sergey N. Tereshchenko, Sergey A. Boytsov

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the features of diagnosis of amyloid cardiomyopathy (ACMP), differential diagnosis of different types of amyloidosis and its clinical manifestations.

Materials and methods. Were analyzed 150 cases of patients who consulted at the Expert Center for Amyloidosis with suspicion of the presence of ACMP. 63 patients were diagnosed with ACMP: 25 (39.7%) – women, 38 (60.3%) – men, with an average age of 64.1 ± 1.5 . 36 (57.1%) patients had AL-amyloidosis (immunoglobulin amyloid light-chain amyloidosis), 25 (39.7%) – ATTR-amyloidosis (transthyretin amyloidosis), 2 (3.2%) – AA-amyloidosis with heart failure (reactive systemic amyloidosis caused by hypersecretion of α -globulin). The analysis of clinical manifestations depending on the type of amyloidosis, data of laboratory and instrumental methods of diagnosis is carried out.

Results. In most cases, 53 (84.1%) patients, amyloidosis manifested as signs of heart failure. Among cardiac manifestations, shortness of breath (95.2%), general weakness (93.7%), lower limb edema (76.2%) were the most common. To confirm the diagnosis, despite the high accuracy of the speckle-tracking echocardiography and magnetic resonance imaging of the heart with gadolinium, in rare cases a biopsy is required (e.g. there is a combination of clinical signs of several types of amyloidosis). Biopsy of the affected organ was performed in 31 (49.2%) patients. The strategy for further pathogenetic treatment depends on the determination of the type of amyloidosis. Free light chains of immunoglobulins were detected in 57.1% of cases, which allowed diagnosis of AL-amyloidosis. In 17 (38.6%) patients myocardial scintigraphy with ^{99m}Tc -pyrophosphate showed signs of ATTR-amyloidosis, which with a negative result of immunochemical studies allows non-invasive diagnosis of it.

Conclusion. ACMP is a disease with an extremely adverse prognosis. Raising the awareness of specialists about ACMP is an important goal. With timely diagnosis, pathogenetic therapy can be started early, which will improve the quality of life and prognosis of patients with ACMP.

Keywords: amyloid cardiomyopathy, transthyretin amyloidosis, immunoglobulin amyloid light-chain amyloidosis, echocardiography, myocardial scintigraphy

For citation: Nasonova SN, Zhirov IV, Shoshina AA, Osmolovskaya YuF, Ansheles AA, Tchaikovskaya OYa, Dobrovolskaya SV, Sergienko VB, Saidova MA, Tereshchenko SN, Boytsov SA. Expert Center for cardiac amyloidosis: reality and perspectives. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(4):321–329. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202677

Введение

Повышенное внимание к проблеме амилоидоза сердца (АС) обусловлено следующими ключевыми моментами:

1) совершенствование методов диагностики, позволяющих неинвазивно не только установить диагноз амилоидной кардиомиопатии (АКМП), но и определить тип амилоидоза (например, появление технологии спекл-трекинг эхокардиографии – ЭхоКТ, активное внедрение в рутинную клиническую практику томографических и радионуклидных методов диагностики);

2) признание АС значимой недооцененной причиной хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) и аортального стеноза;

3) появление перспективных методов лечения амилоидоза легких цепей иммуноглобулинов (AL-амилоидоза) и транстиретинового амилоидоза (ATTR-амилоидоза) [1]. ATTR-АКМП можно разделить на наследственную форму, возникающую вследствие мутации в гене транстиретина (*TTR*) – ATTRh, и дикий тип – ATTRwt, при котором мутация не идентифицирована, а отложение амилоида происходит ввиду возрастных нарушений секреции тетрамеров *TTR* печенью [2].

В настоящее время известно более 36 белков-предшественников амилоида, из них по меньшей мере 17 могут привести к развитию системного поражения органов [3], а также 9 типов белков-предшественников амилоида, обладающих свойством формировать депозиты в интерстиции миокарда. Некоторые из них являются крайне редкими (AApoAI, AApoAII, AApoAIV, A β 2M, AFib, AGel), в редких случаях поражается сердце при реактивном системном амилоидозе (СА), вызванном гиперсекрецией α -глобулина, т.е. при AA-амилоидозе. С AL- и ATTR-амилоидозом ассоциированы 98% случаев АКМП [4]. Поражение сердца является основной причиной смертности при СА независимо от типа амилоида [5].

Клинические проявления СА вариабельны и зависят от типа белка-предшественника амилоида и органов, вовлеченных в патологический процесс [1]. Классическое проявление АКМП – развитие ХСН с сохраненной ФВ. По мере прогрессирования заболевания наблюдается также прогрессирующее снижение ФВ левого желудочка (ЛЖ) с развитием тяжелой ХСН. Во многих случаях отмечается поражение проводящей системы сердца с развитием атриовентрикулярной, синоатриальной или внутрижелудочковой блокады. Нередко первым проявлением АКМП являются нарушения ритма сердца (НРС), как наджелудочковые (фибрилляция/трепетание предсердий), так и желудочковые [6].

Экстракардиальные симптомы при системном амилоидном поражении неспецифичны, однако их выявление способствует постановке диагноза. При поражении почек могут наблюдаться неселективная протеинурия, признаки нефротического синдрома. При сопутствующем поражении периферической нервной системы (ПНС) зачастую диагностируют полинейропатию как верхних конечностей (ВК), так и нижних (НК), которая преимущественно встречается при ATTR-амилоидозе. У 10–15% возникает билатеральный синдром карпального канала (СКК), который нередко требует хирургического лечения [7]. В исследовании B. Sperry и соавт. (2018 г.) установлено, что из 98 пациентов (средний возраст – 68 лет, 51% – мужчины) у 10 (10,2%) по данным гистологического исследования выявлен амилоид (7 – ATTR, 2 – AL, 1 – неизвестный тип). У 2 пациентов выявлены мутации в гене *TTR*, у 2 при обследовании диагностирована АКМП, 3 больным инициирована патогенетическая терапия (ПГТ) [8, 9].

С начала XXI в. число диагностированных случаев АС увеличивается. По данным американского метаанализа, включавшего 121 122 пациента с АКМП, за 2000–2012 гг. распространенность АКМП увеличилась с 18 человек (95% доверительный интервал – ДИ 17,5–18,5) на 100 тыс. населения

Таблица 1. Структура пациентов с АКМП по возрастным категориям**Table 1. Structure of patients with amyloid cardiomyopathy (AC) by age categories**

Возраст, полных лет	Абс. (%), n=63
30–39	2 (3,2)
40–49	4 (6,3)
50–59	10 (15,9)
60–69	28 (44,4)
70–79	14 (22,2)
Старше 80	5 (8)

до 55 (95% ДИ 54,3–56) на 100 тыс. населения; $p < 0,01$. Первичная заболеваемость среди 38 254 проанализированных случаев за аналогичный период времени увеличилась с 8 (95% ДИ 7,5–8,2) до 16,6 (95% ДИ 16,2–17,1) на 100 тыс. населения в год; $p < 0,01$ [3]. Тем не менее реальная распространенность АС все еще остается недооцененной в общей популяции. Официальные данные по заболеваемости и распространенности АКМП в Российской Федерации отсутствуют.

Принимая во внимание растущую заболеваемость АС в мире, которая характеризуется крайне высокой степенью летальности, созданы специализированные экспертные амилоидные центры. В настоящее время подобные центры существуют в США, Германии, Австрии, Испании, Израиле, Греции, Австралии, Великобритании. В 2021 г. в Российской Федерации создан первый и пока единственный в стране Экспертный центр по АС (ЭЦАС) на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». Частота выявляемости АКМП в экспертных учреждениях выше, что обусловлено несколькими причинами:

- 1) направляются пациенты с косвенными признаками АКМП;
- 2) центры оснащены высококвалифицированными кадрами и современным оборудованием, что позволяет диагностировать и типировать амилоидоз.

Материалы и методы

В ЭЦАС ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» за указанный период направлены 152 пациента с подозрением на АКМП: 59 (38,8%) – в 2021–2022 гг., 93 (61,2%) – в 2022–2023 гг. В течение 1-го года работы ЭЦАС число самостоятельно обратившихся пациентов составило 35 (59,3%), специалистами направлены 22 (37,2%), а также АКМП заподозрена у 2 (3,3%) больных, находящихся на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» в связи с иными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В течение 2-го года число пациентов, направленных врачами-кардиологами и врачами первичного звена, увеличилось до 54 (58%), число больных, уже находящихся на стационарном лечении по иным причинам, – до 5 (5,3%), число самостоятельно обратившихся – до 34 (36,5%) человек.

Кроме того, наблюдается расширение географии обращений в ЭЦАС, в частности поступают пациенты из регионов Центральной России, Южного Федерального, Сибирского, Дальневосточного округов.

В ЭЦАС обращались/направлены пациенты, имеющие признаки, которые могут указывать на наличие АС, такие как гипертрофия миокарда ≥ 12 мм, нарушение диастолической дисфункции по рестриктивному типу по данным ЭхоКГ, явления ХСН, признаки полинейропатии ВК или НК.

Результаты

Все 152 человека с подозрением на АКМП тщательно обследованы в соответствии с существующим каскадным алгоритмом диагностики АКМП, из них у 87 диагноз АКМП не подтвержден. Им диагностированы иные заболевания, в частности: ишемическая болезнь сердца – 37 (42,5%), гипертрофическая КМП – 14 (16,1%), стеноз устья аорты умеренной/тяжелой степени – 23 (26,5%), гипертоническое сердце – 13 (14,9%). Других инфильтративных заболеваний или болезней накопления в данной группе не выявлено.

У 63 пациентов, находившихся на стационарном или амбулаторном обследовании, подтвержден диагноз АКМП (AL, ATTR, AA), из них 25 (39,7%) – женщины, 38 (60,3%) – мужчины, средний возраст которых составил $64,1 \pm 1,5$ года. Возраст самого молодого пациента с АКМП составил 37 лет, самого пожилого – 87. Структура пациентов по возрастным категориям представлена в **табл. 1**.

Среди всех подтвержденных случаев АКМП у 36 (57,1%) пациентов типирован AL-амилоидоз, у 25 (39,7%) – ATTR-амилоидоз, у 2 (3,2%) – AA-амилоидоз с поражением сердца. Кроме того, больным с диагностированной ATTR-АКМП выполнено молекулярно-генетическое исследование с целью выявления патогенных или условно патогенных вариантов в гене *TTR*. Так, у 16 (64%) человек диагностирован ATTRh-амилоидоз. Родственникам пробанда 1-й линии родства рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования и лабораторно-инструментального обследования при обнаружении мутации. У 7 человек (дети, братья/сестры пробандов) выявлен аналогичный вариант мутации, однако в настоящее время ни у одного из них признаков амилоидного поражения сердца не обнаружено. Всем носителям мутации рекомендовано диспансерное наблюдение с целью как можно более раннего выявления АКМП при манифестации фенотипических проявлений. У 9 (36%) пациентов с ATTR-амилоидозом мутация в гене *TTR* не найдена, что позволило установить диагноз ATTRwt-АКМП.

Согласно проведенному анализу в более молодом возрасте манифестирует ATTRh-АКМП (медиана возраста клинической манифестации – 59 лет; $p = 0,049$). Однако среди пациентов с AA- и AL-амилоидозом диагноз устанавливается статистически значимо раньше, чем у больных с ATTR (медианы возраста составили 46 лет и 62,5 года; $p = 0,021$ и $0,026$ соответственно). Наименьший срок между клинической манифестацией заболевания и первичной постановкой диагноза наблюдается при AL-амилоидозе (1 год; $p = 0,026$), что в большинстве случаев обусловлено неблагоприятным прогнозом и быстрым прогрессированием основного заболевания с развитием тяжелой ХСН (**табл. 2**).

Амилоидоз клинически манифестировал в виде: признаков поражения сердца (явлений ХСН, перебоев в работе сердца, нарушений проводимости сердца) – у 53 (84,1%) пациентов; неврологической симптоматики (полинейропатии ВК и/или НК, СКК) – у 7 (11,1%); поражения почек (массивной протеинурии, хронической почечной недостаточности) – у 3 (4,8%). Характеристика дебюта заболевания в зависимости от типа амилоидоза представлена в **табл. 3**.

Явления полинейропатии ВК и/или НК, СКК и иные неврологические проявления наиболее часто наблюдали в дебюте ATTRh. AL-амилоидоз в большинстве случаев манифестировал в виде кардиальных проявлений. При AA-амилоидозе в 100% случаев наблюдалось поражение почек в дебюте заболевания.

Таблица 2. Возрастные характеристики пациентов с АКМП в зависимости от типа
Table 2. Age characteristics of patients with AC by type

Возрастные характеристики групп	Тип АКМП, медиана (IQR)				p
	AL	ATTRh	ATTRwt	AA	
Возраст манифестации заболевания, полных лет	60,5 (55–67,5)	59 (52,5–65)	75 (65–75)	45,5 (36–55)	$p=0,016^*$ $p_{ATTRh-ATTRwt}=0,049^*$ $p=0,007^*$
Возраст первичной постановки диагноза, полных лет	62,5 (56–69)	63 (57,5–68,5)	75 (67–79)	46 (37–55)	$p_{AA-ATTRwt}=0,021^*$ $p_{AL-ATTRwt}=0,026^*$ $p=0,006^*$
Срок с момента появления первых симптомов до первичной постановки диагноза, полных лет	1 (0,9–2)	2 (1,5–6)	2 (1–5)	0,9 (0,7–1)	$p_{AL-ATTRh}=0,011^*$

* Здесь и далее в табл. 5: различия показателей статистически значимы; $p<0,05$.

Таблица 3. Характеристика дебюта заболевания в зависимости от типа амилоидоза, абс. (%)
Table 3. Characteristics of the onset of the disease are presented depending on the type of amyloidosis

Дебют заболевания	Тип АКМП			
	AL	ATTRh	ATTRwt	AA
Неврологическая симптоматика	1 (2,8)	5 (31,3)	1 (11,1)	0 (0)
Кардиальные проявления	34 (94,4)	11 (68,7)	8 (88,9)	0 (0)
Поражение почек	1 (2,8)	0 (0)	0 (0)	2 (100)

Диагностика амилоидоза включает 3 основных этапа:

- 1) подозрение на наличие заболевания (комплексный анализ косвенных данных, которые могут указывать на амилоидоз, наличие «красных флагов»);
- 2) подтверждение наличия заболевания (спекл-трекинг ЭхоКГ, магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием гадолинием, гистологическое исследование биоптатов в поляризованном свете с окраской Конго красным);
- 3) установление типа амилоидоза (иммунохимические исследования сыворотки крови/мочи, скинтиграфия миокарда (СМ) с ^{99m}Tc -пирофосфатом (PYP), иммуногистохимическое исследование биоптатов с панелью антисывороток к белкам-предшественникам амилоида).

Проанализирована частота встречаемости различных симптомов и признаков при АКМП (табл. 4). Среди кардиальных проявлений наиболее часто встречаются такие неспецифичные симптомы и признаки, как одышка (95,2%), общая слабость (93,7%), отеки НК (76,2%). По данным рентгенографии органов грудной клетки в 68,3% случаев выявлены признаки венозного застоя в легких, у 57 (90,5%) пациентов из 63 диагностирована ХСН.

Среди экстракардиальных проявлений 87,3% пациентов предъявляли жалобы на чувство онемения/парестезии конечностей, что свидетельствует о вовлечении ПНС, у 65,5% выявлено поражение вегетативной НС в виде тенденции к артериальной гипотонии, что в значительной мере ограничивает возможности симптоматической терапии. В 60 (95,1%) случаях из 63 диагностировано сопутствующее поражение почек в виде протеинурии (50,7%) или хронической болезни почек (44,4%).

Одним из «красных флагов» АКМП является стойкое повышение плазменной концентрации мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) и тропонина при отсутствии острого очагового поражения миокарда. Так, медиана концентрации NT-proBNP составила 6101 (2139–8632) пг/мл, медиана концентрации тропонина – 97,8 (34,1–221) пг/мл. Статистически значимых различий при сравнении рассматриваемых лабораторных маркеров в зависимости от типа амилоидоза не получено ($p=0,076$ и $0,123$ соответственно). Данные представлены в табл. 5.

Всем пациентам выполнены стандартные рутинные исследования. По данным электрокардиограммы косвенными признаками АКМП являлись низкий вольтаж комплексов QRS ($n=41$, 65,1%), «псевдоинфарктный» паттерн ($n=40$, 63,5%). Количественным критерием низкого вольтажа комплексов QRS являлась амплитуда всех QRS в отведениях конечностей <5 мм (суммарно $RI+RII+RIII<15$ мм). Признаки очагово-рубцовых поражений наиболее часто были локализованы в передне-перегородочной области (52,5%), реже соответствовали передней локализации (22,5%). Лишь у 4 (10%) человек анамнестически имелись данные о перенесенном инфаркте миокарда либо о гемодинамически значимом поражении коронарных артерий по данным коронароангиографии, соответствующих зонам рубцовых поражений.

У 44 (69,8%) пациентов с АКМП диагностированы НРС. Наиболее частым НРС являлась фибрилляция предсердий, выявленная у 20 (31,7%) пациентов, в 55% случаев – пароксизмальная форма, в 45% – постоянная. У 14 (22,2%) больных регистрировались жизнеугрожающие желудочковые НРС, что у 3 (21,4%) человек потребовало имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Нарушения проводимости сердца выявлены у 39 (61,9%) человек. Наиболее часто диагностируемая патология проводящей системы – внутрижелудочковая блокада (49,2%), реже – атриовентрикулярная блокада (34,9%). Имплантация электрокардиальной системы выполнена впоследствии у 3 (7%) пациентов (рис. 1).

По данным ЭхоКГ критериями АКМП являются зернистость миокарда, утолщение межжелудочковой перегородки (МЖП) и/или задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) >12 мм, нарушения диастолической функции по рестриктивному типу. Кроме того, оценивали ФВ ЛЖ, систолическое давление в легочной артерии, наличие стеноза устья аорты. Всем пациентам выполнена спекл-трекинг ЭхоКГ с оценкой глобальной продольной деформации миокарда.

Наиболее распространенный – рестриктивный фенотип, наблюдавшийся у 83% пациентов, из них 8,6% имели ФВ $<40\%$, при этом толщина стенок ЛЖ была увеличена.

Таблица 4. Частота встречаемости кардиальных и экстракардиальных проявлений амилоидоза, абс. (%)
Table 4. Prevalence of cardiac and extracardiac manifestations of amyloidosis

Симптомы	AL, n=36	ATTRh, n=16	ATTRwt, n=9	AA, n=2	Всего, n=63
<i>Кардиальные</i>					
Одышка	36 (57,1)	15 (23,8)	9 (14,3)	0 (0)	60 (95,2)
Общая слабость	34 (54)	16 (25,4)	8 (12,7)	1 (1,6)	59 (93,7)
Ощущение перебоев в работе сердца	15 (23,8)	5 (7,9)	1 (1,6)	0 (0)	21 (33,3)
Обморочные состояния	7 (11,1)	1 (1,6)	3 (4,8)	1 (1,6)	12 (19,1)
Предобморочные состояния	6 (9,5)	1 (1,6)	0 (0)	1 (1,6)	8 (12,7)
Отеки НК	29 (46)	12 (19,1)	7 (11,1)	0 (0)	48 (76,2)
Асцит	4 (6,3)	3 (4,8)	0 (0)	0 (0)	7 (11,1)
Венозный застой в легких	27 (42,9)	9 (14,3)	7 (11,1)	0 (0)	43 (68,3)
Наличие ХСН	34 (54)	14 (22,2)	9 (14,3)	0 (0)	57 (90,5)
Давящие боли в области сердца	10 (15,9)	3 (4,8)	5 (7,9)	0 (0)	18 (28,6)
<i>Экстракардиальные</i>					
Снижение массы тела	13 (20,6)	2 (3,2)	0 (0)	1 (1,6)	16 (25,4)
Поражение ПНС	28 (44,4)	26 (41,3)	1 (1,6)	0 (0)	55 (87,3)
Полинейропатия ВК	6 (9,5)	10 (15,9)	0 (0)	0 (0)	16 (25,4)
Полинейропатия НК	10 (15,9)	11 (17,5)	1 (1,6)	0 (0)	22 (35)
Осиплость	11 (17,5)	2 (3,2)	0 (0)	0 (0)	13 (20,7)
СКК	1 (1,6)	3 (4,8)	0 (0)	0 (0)	4 (6,4)
<i>Поражение вегетативной НС</i>					
Гипотония	26 (41,7)	10 (15,9)	4 (6,3)	1 (1,6)	41 (65,5)
Поражение органа зрения	5 (7,9)	3 (4,8)	4 (6,3)	1 (1,6)	13 (20,6)
Глаукома	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Слезотечение	1 (1,6)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)	2 (3,2)
Сосудистые изменения	3 (4,8)	1 (1,6)	4 (6,3)	1 (1,6)	9 (14,3)
Сухость глаз	1 (1,6)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)	2 (3,2)
Поражение мягких тканей	20 (31,7)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)	21 (33,3)
Геморрагические высыпания, периорбитальная пурпура	12 (19)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)	13 (20,6)
Макроглоссия	8 (12,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (12,7)
Поражение почек	36 (57)	12 (19)	11 (17,5)	1 (1,6)	60 (95,1)
Хроническая болезнь почек	13 (20,6)	8 (12,7)	7 (11,1)	0 (0)	28 (44,4)
С2-стадии	3 (4,8)	3 (4,8)	1 (1,6)	0 (0)	7 (11,2)
С3а-стадии	5 (7,9)	3 (4,8)	3 (4,8)	0 (0)	11 (17,5)
С3б-стадии	5 (7,9)	1 (1,6)	3 (4,8)	0 (0)	9 (14,3)
С4-стадии	0 (0)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)	1 (1,6)
С5-стадии	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Протеинурия	23 (36,5)	4 (6,3)	4 (6,3)	1 (1,6)	32 (50,7)
Поражение желудочно-кишечного тракта	10 (15,9)	3 (4,8)	0 (0)	1 (1,6)	14 (22,3)
Диарея	5 (7,9)	3 (4,8)	0 (0)	1 (1,6)	9 (14,3)
Запоры	5 (7,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (7,9)
Поражение дыхательной системы (плевры)	5 (7,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (7,9)

У 6% пациентов определяли гипертрофический фенотип без явных признаков рестрикции, у 6% – сочетание ATTR-AC с аортальным стенозом от умеренной до тяжелой степени тяжести. Минимальные структурные изменения выявлены у 3%, а носителями мутантного гена, без клинических проявлений, являлись 2%.

Медиана ФВ ЛЖ составила 53 (42–60)%. Признаки утолщения МЖП и/или ЗСЛЖ выявлены в 95,2% случаев. Меди-

Таблица 5. Сравнение плазменной концентрации NT-proBNP и тропонина в зависимости от типа амилоидоза, медиана (IQR)

Table 5. Comparison of plasma concentrations of NT-proBNP and troponin by type of amyloidosis

Лабораторные показатели, пг/мл	AL, n=36	ATTRh, n=16	ATTRwt, n=9	AA, n=2	p
NT-proBNP	6815,5 (3295–10 680,5)	2514 (754,1–5755,5)	3270 (1321–8556)	4423,5 (215–8632)	0,076*
Тропонин	154 (48,5–299,9)	37,9 (23,4–130,3)	94,2 (41,3–165)	198,2 (32,4–364)	0,123*

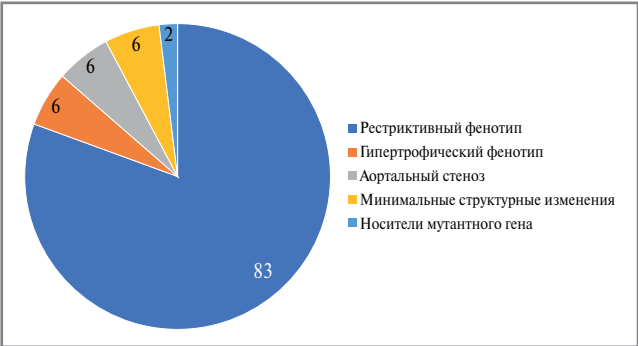


Рис. 1. Наиболее распространенные ЭхоКГ-фенотипы у пациентов с АКМП, %.

Fig. 1. The most common echocardiogram phenotypes in patients with AC, %.

ана толщины МЖП и ЗСЛЖ составила 16 (14–18) мм. Нарушения диастолической дисфункции определяли в 95,2% случаев. Легочную гипертензию наблюдали у 85,7% пациентов, среднее значение систолического давления в легочной артерии составило 40,5±11 мм рт. ст. (95% ДИ 37,8–43,3).

По данным спекл-трекинг ЭхоКГ определено снижение глобальной продольной деформации (Global Longitudinal Strain – GLS) и выявлена характерная картина в виде снижения деформации базальных и средних сегментов ЛЖ (бледно-голубой и розовый цвета) с сохраненной деформацией верхушечных сегментов (красный цвет), что является чувствительным и специфичным признаком AC [10]. Типичная картина представлена на рис. 2.

Однако по данным метаанализа, проведенного T. Yingchoncharoen и соавт. [11], GLS является зависимой от изменения постнагрузки переменной.

Новым неинвазивным методом анализа давления-деформации ЛЖ является оценка индекса глобальной работы (Global Work Index – GWI) миокарда ЛЖ. Данный показатель включает в себя работу, совершенную миокардом от закрытия до открытия митрального клапана, и имеет хорошую межоператорскую воспроизводимость [12], что особенно важно при динамическом наблюдении пациентов с амилоидозом, находящихся на специфической терапии.

При AC обнаружена достоверная корреляция GWI с NT-proBNP, расчетной скоростью клубочковой фильтрации, высокочувствительным анализом крови на тропонин I.

Преимуществом использования данной методики является то, что в сравнении с GLS оценка GWI и индекса отношения работы апикального к базальному сегменту (Apical-to-Basal work ratio – AB work ratio) имеет прогностическое значение, предсказывая как риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Major Adverse Cardiovascular Events – MACE), так и смертность от всех причин [13]. Параметры GWI также используются для динамического наблюдения и оценки эффективности лечения пациентов,

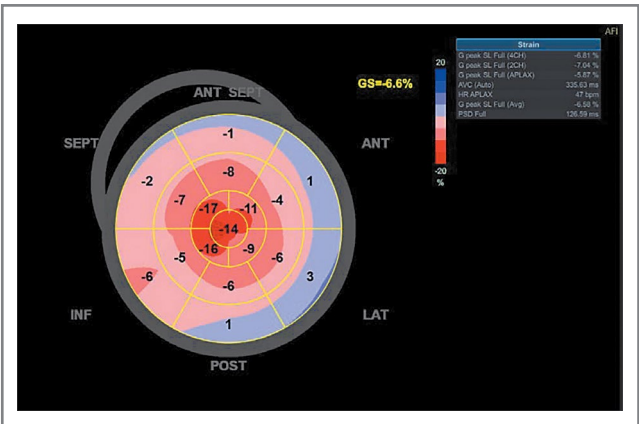


Рис. 2. Типичная картина спекл-трекинг ЭхоКГ при АКМП.

Fig. 2. Typical pattern of speckle tracking echocardiography in AC.

находящихся на специфической терапии [14]. Выявлена корреляция GWI с уровнем артериального давления, низкое значение которого связано с большей смертностью у пациентов с AC [15] (рис. 3).

Исследование параметров работы миокарда открывает перспективы для их использования при оценке тяжести состояния больных, возможной дифференциальной диагностики между различными формами AC (AL и ATTR). Так, по данным G. Palmiero и соавт. (2021 г.), глобальная эффективность работы (GWE) была ниже у пациентов с AL-типом по сравнению с пациентами с ATTR-типом, подразумевая, что дисфункция миокарда у пациентов с AL-AC была более выраженной [16].

Среди больных с ATTR-типом 4 пациента находились на специфической терапии тафамидом и проходили динамическое наблюдение. Динамика показателей ЭхоКГ представляет особый интерес. Клинический пример представлен на рис. 4.

Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием проведена у 42 (66,7%) пациентов, в 90,5% случаев имелись признаки, характерные для амилоидоза, в 9,5% – признаки гипертрофической КМП.

У 31 (49,2%) пациента имелись показания к проведению биопсии (сомнительные результаты исследований/сочетание клинических признаков нескольких типов амилоидоза, не позволяющие установить диагноз). Выполнена биопсия: слизистой оболочки (CO) двенадцатиперстной кишки (29%), миокарда (25,8%), CO прямой кишки (22,6%), подкожно-жировой клетчатки (16,1%), CO ротовой полости (3,2%), почки (3,2%). Амилоидные депозиты выявлены практически во всех случаях (96,8%).

Последним, но не менее важным этапом диагностики является определение типа амилоидоза, от которого зависит стратегия дальнейшей ПГТ. На данном этапе вы-

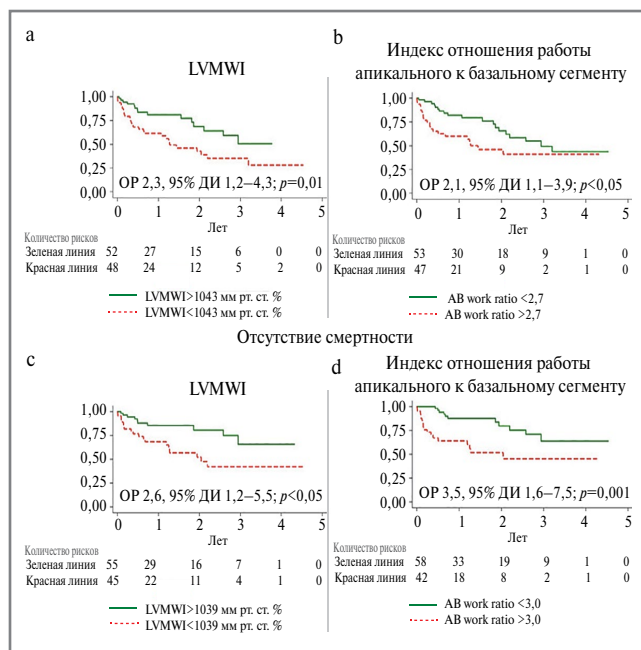


Рис. 3. Корреляция риска MACE с параметрами работы миокарда [13].

Примечание. LVMWI (Left Ventricular Myocardial Work Index) – индекс глобальной функции ЛЖ.

Fig. 3. Correlation of the risk of major adverse cardiovascular events (MACE) with the parameters of myocardial function [13].

полняется иммунохимическое исследование, а также СМ с остеоотропным радиофармпрепаратом (РФП) – ^{99m}Tc -РФП. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов выявлены в 57,1% случаев, что позволило в дальнейшем установить диагноз AL-амилоидоза.

Радиоизотопное исследование ^{99m}Tc -РФП выполняется в 2 режимах: планарной скintiграфии и однофотонной эмиссионной томографии (ОЭКТ). Ввиду новизны использования в мировой практике данного метода у пациентов с АКМП важной задачей стала разработка оптимального протокола записи и обработки радионуклидных исследований. Установлено, что укладка пациента должна осуществляться не ранее чем через 3 ч после инъекции РФП, поскольку в более ранние сроки сохраняется циркуляция РФП в пуле крови, имитирующая при планарном исследовании сигнал от миокарда. Приведенный феномен в большей мере выражен у пациентов с ХСН и является частой причиной ложноположительных заключений. При планарном исследовании отмечается целесообразность сбора не менее чем 1 млн импульсов в матрицу 128×128 пиксел, что обеспечивает четкое, но лишенное зернистости изображение, пригодное для точного измерения показателя «сердце/контралатеральная сторона» (Н/С). Для обеспечения приемлемой длительности исследования рекомендуется вводить РФП активностью 20 мКи. Томографический режим исследования должен включать 32 проекции в матрицу 64×64 пиксел. Рекомендуется проводить гибридную визуализацию с совмещением с данными компьютерной томографии (КТ) – режим ОЭКТ/КТ, т.к. только в этом случае удастся достоверно разделить сигнал от стенок миокарда и остаточного сигнала от пула крови.

СМ и ОЭКТ/КТ миокарда выполнены у 70 пациентов, в том числе у 44 – с клинико-диагностическими призна-

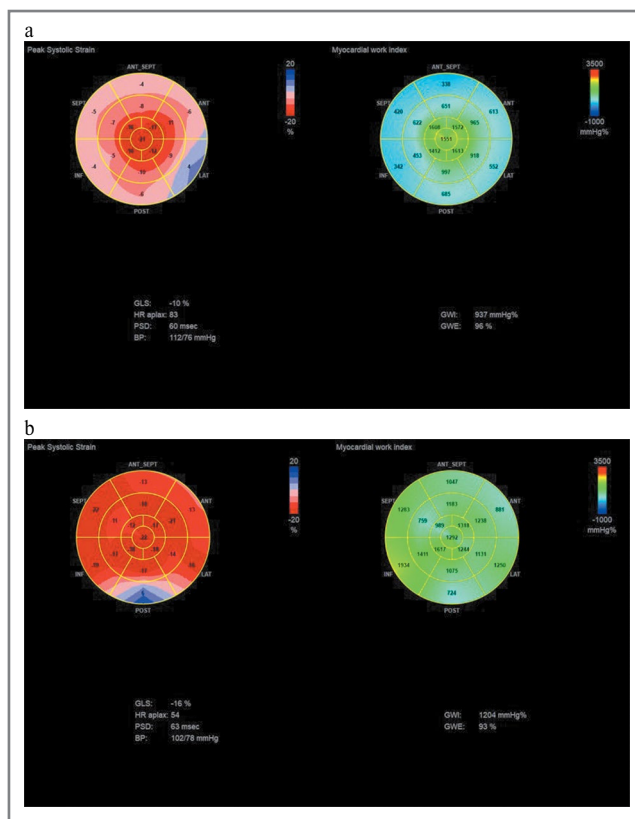


Рис. 4. Картина спекл-трекинг ЭхоКГ и работы миокарда при АКМП пациентки К. с AL-амилоидозом: а – до лечения; б – через 1 год после лечения.

Fig. 4. Pattern of speckle tracking echocardiography and myocardial function in AC of patient K. with AL-amyloidosis: a – before therapy; b – 1 year after therapy.

ками АС. У 17 (38,6%) по данным ОЭКТ/КТ выявлены признаки, соответствующие АТТР-АКМП, что при отрицательном результате иммунохимических исследований позволяет неинвазивно установить диагноз АТТР-АКМП. У 2 пациентов с терминальной стадией AL-амилоидоза по данным СМ установлены Grade 2 (1 случай) и Grade 3 (1 случай). Распределение итоговых диагнозов в зависимости от результатов ОЭКТ по Grade представлено в **табл. 6**.

Основой ПГТ AL-амилоидоза является химиотерапия. Все пациенты направлены в учреждения гематологического профиля для назначения оптимальной схемы терапии. Химиотерапия проведена 26 (72,2%) из 36 пациентов. Для лечения АТТР-амилоидоза в Российской Федерации в настоящее время зарегистрирован единственный препарат – стабилизатор транстиретаина – тафамидис. ПГТ АТТР тафамидисом рекомендована 13 (52%) пациентам из 25. Все пациенты с АА-амилоидозом в настоящее время получают иммуносупрессивную терапию.

Обсуждение

По данным мировой литературы, в специализированных амилоидных центрах частота выявления 2 наиболее часто встречаемых типов АКМП составляет: 71% – АТТР, 29% – АЛ, а частота выявления АТТРh и АТТРwt – 64 и 36% соответственно [17]. С одной стороны, растет настороженность специалистов в отношении АТТР-АКМП, совершенствуются методы и возможности неинвазивной диагности-

Таблица 6. Значения Н/СІ и распределение итоговых диагнозов в зависимости от результатов ОЭКТ по Grade
Table 6. H/CI values and distribution of final diagnoses depending on the results of single-photon emission tomography by Grade

Диагноз	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Всего
Н/СІ	1,21±0,12	1,38±0,14	1,58±0,15	1,89±0,29	
АТТR	0	0	4	13	17
АL	11	12	1	1	25
АА	1	1	0	0	2
Гипертрофическая кардиомиопатия	7	0	0	0	7
Рестриктивная кардиомиопатия иной этиологии	4	0	0	0	4
Другие причины гипертрофии ЛЖ (в том числе гипертоническая болезнь)	15	0	0	0	15

ки, с другой – АL-амилоидоз протекает более агрессивно, в части случаев ассоциирован со злокачественными заболеваниями. Такие пациенты наиболее часто попадают в поле зрения гематологов и/или онкологов.

В нашей стране исторически изучением СА занимаются сотрудники кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Клиники ревматологии, неврологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». В.В. Рамеев и соавт. (2019 г.) сообщали, что в 1995–2017 гг. находились под наблюдением 359 пациентов с СА, из которых 110 имели АL-амилоидоз, АТТR диагностирован у 5% больных. Авторы также обращают внимание на тот факт, что диагноз амилоидоза выносится крайне поздно: от момента появления первых симптомов до постановки диагноза проходит 69 (42; 94) мес, что может драматически влиять на прогноз пациентов с амилоидозом [18, 19]. К сожалению, диагноз может быть установлен только по данным посмертного патолого-анатомического исследования. До 42,1% случаев диагноз установлен на аутопсии [19]. Кроме того, частота встречаемости амилоидоза зависит и от типа лечебного учреждения. Так, по данным Е.В. Резник и соавт. (2019 г.), с 2008 по 2019 г. по результатам биопсийных исследований СА диагностирован у 56 из 445 967 пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар (0,0126%; 12,6/100 тыс.) [20].

Несмотря на общность патогенеза, клиническая картина всех типов амилоидоза радикально отличается. Данные, полученные при анализе собственного опыта, в отношении клинического течения разных типов АС и частоты встречаемости симптомов и признаков сопоставимы с данными мировой литературы [21].

Типичной для амилоидоза картиной по данным спекл-трекинг ЭхоКГ является “apical sparing” – феномен, при котором наблюдается снижение GLS в базальных сегментах ЛЖ при сохраненной GLS в верхушечных сегментах [22]. В нашем исследовании практически у всех пациентов наблюдались признаки, характерные для АКМП. Лишь в нескольких случаях получены негативные результаты, которые, вероятно, обусловлены ранними начальными этапами ремоделирования сердца.

«Золотым стандартом» подтверждения диагноза амилоидоза является биопсия пораженного органа с последующим гистологическим исследованием биоптатов в поляризованном свете, с окраской Конго красным. Учитывая высокий риск осложнений эндомиокардиальной биопсии, при СА допускается проведение биопсии иных органов (СО двенадцатиперстной кишки/прямой кишки, слюнной железы, почки) [23]. По данным мировых специализиро-

ванных центров, эндомиокардиальную биопсию проводят менее чем в 20% случаев, одной из причин чего является отсутствие возможности проведения СМ с РУР [17].

СМ с РУР позволяет в короткие сроки провести дифференциальный диагноз АКМП, а также избежать инвазивного вмешательства с высоким риском осложнений [24].

Заключение

Создание ЭЦАС на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» позволило решить большинство из имеющихся в настоящее время задач. Увеличивается выявляемость больных с АКМП, что обусловлено наличием высококвалифицированных специалистов и новейших современных методов диагностики. Опыт коллег и собственные наблюдения демонстрируют необходимость развития тесного сотрудничества со специалистами других специальностей: гематологами, неврологами, нефрологами. Кроме того, повышение образовательного уровня врачей первичного звена, общей практики, врачей-кардиологов наряду с развитием сети специализированных амилоидных центров позволит улучшить раннюю диагностику АКМП. К сожалению, большинство пациентов попадают в специализированный центр уже на поздних стадиях заболевания, когда даже при старте ПТ качество жизни и прогноз остаются неблагоприятными. Деятельность ЭЦАС позволяет имплементировать накопленные данные в практику деятельности региональных учреждений здравоохранения, что позволит повысить качество оказания медицинской помощи и клинические исходы у данной группы больных.

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

АКМП – амилоидная кардиомиопатия
АС – амилоидоз сердца
ВК – верхние конечности
ДИ – доверительный интервал
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
КТ – компьютерная томография
ЛЖ – левый желудочек
МЖП – межжелудочковая перегородка
НК – нижние конечности
НРС – нарушение ритма сердца
ОЭКТ – однофотонная эмиссионная томография
ПГТ – патогенетическая терапия
ПНС – периферическая нервная система
РФП – радиофармпрепарат
СА – системный амилоидоз
СКК – синдром карпального канала
СМ – сцинтиграфия миокарда
СО – слизистая оболочка

ФВ – фракция выброса
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭхоКГ – эхокардиография
ЭЦАС – Экспертный центр по амилоидозу сердца
АА-амилоидоз – реактивный системный амилоидоз, вызванный гиперсекрецией α -глобулина
AL-амилоидоз – амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов
ATTRwt – дикий тип амилоидоза
ATTR-амилоидоз – транстиретиновый амилоидоз
GLS – глобальная продольная деформация
GWE – глобальная эффективность работы
GWI – индекс глобальной работы
H/Cl – показатель «сердце/контралатеральная сторона»
hATTR – наследственная форма амилоидоза
MACE – неблагоприятные сердечно-сосудистые события
NT-proBNP – мозговой натрийуретический гормон
PYP – пирофосфат
TTR – транстиретин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bajwa F, O'Connor R, Ananthasubramaniam K. Epidemiology and clinical manifestations of cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev.* 2022;27(5):1471-84. DOI:10.1007/s10741-021-10162-1
- Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2012;126(10):1286-300. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915
- Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med.* 2021;289(3):268-92. DOI:10.1111/joim.13169
- Chen A, Chen YM. Donepezil, a potential therapeutic agent for heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(2):233. DOI:10.1002/ehf.214
- Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clin Med (Lond).* 2018;18(Suppl. 2):s30-5. DOI:10.7861/clinmedicine.18-2-s30
- Gertz MA. Cardiac Amyloidosis. *Heart Fail Clin.* 2022;18(3):479-88. DOI:10.1016/j.hfc.2022.02.005
- Vaxman I, Gertz M. When to Suspect a Diagnosis of Amyloidosis. *Acta Haematol.* 2020;143(4):304-11. DOI:10.1159/000506617
- Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, et al. Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(17):2040-50. DOI:10.1016/j.jacc.2018.07.092
- Gilstrap L, Dominici F, Wang Y, et al. Epidemiology of Cardiac Amyloidosis Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail.* 2019;12(6):e005407. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005407
- Phelan D, Collier P, Thavandiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart.* 2012;98(19):1442-8. DOI:10.1136/heartjnl-2012-302353
- Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(2):185-91. DOI:10.1016/j.echo.2012.10.008
- Roger-Rollé A, Cariou E, Rguez K, et al. Can myocardial work indices contribute to the exploration of patients with cardiac amyloidosis? *Open Heart.* 2020;7(2). DOI:10.1136/openhrt-2020-001346
- Clemmensen TS, Eiskjær H, Ladefoged B, et al. Prognostic implications of left ventricular myocardial work indices in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021;22(6):695-704. DOI:10.1093/ehjci/jeaa097
- Giblin GT, Cuddy SAM, González-López E, et al. Effect of tafamidis on global longitudinal strain and myocardial work in transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022;23(8):1029-39. DOI:10.1093/ehjci/jeac049
- Escher F, Senoner M, Doerler J, et al. When and how do patients with cardiac amyloidosis die? *Clin Res Cardiol.* 2020;109(1):78-88. DOI:10.1007/s00392-019-01490-2
- Palmiero G, Rubino M, Monda E, et al. Global Left Ventricular Myocardial Work Efficiency in Heart Failure Patients with Cardiac Amyloidosis: Pathophysiological Implications and Role in Differential Diagnosis. *J Cardiovasc Echogr.* 2021;31(3):157-64. DOI:10.4103/jcecho.jcecho_16_21
- Nativi-Nicolau J, Sarswat N, Fajardo J, et al. Best Practices in Specialized Amyloidosis Centers in the United States: A Survey of Cardiologists, Nurses, Patients, and Patient Advocates. *Clin Med Insights Cardiol.* 2021;15:11795468211015230. DOI:10.1177/11795468211015230
- Рамеев В.В., Мясников Р.П., Виноградов П.П., и др. Системный ATTR-амилоидоз, редкая форма поражения внутренних органов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2019;15(3):349-58 [Rameev VV, Myasnikov RP, Vinogradov PP, et al. Systemic ATTR-amyloidosis, a Rare Form of Internal Organ Damage. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(3):349-58 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-349-358
- Рамеев В.В., Козловская Л.В., Рамеева А.С., и др. Особенности эволюции и прогностическое значение поражения сердца у больных системным AL-амилоидозом. *Клиническая фармакология и терапия.* 2019;28(2):49-56 [Rameev VV, Kozlovskaya LV, Rameeva AS, et al. Evolution and prognostic significance of heart involvement in patients with systemic AL-amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther.* 2019;28(2):49-56 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2019-2-49-56
- Резник Е.В., Степанова Е.А., Нгуен Т.Л., и др. Ретроспективный анализ поражения сердечно-сосудистой системы у больных системным амилоидозом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(1):2496 [Reznik EV, Stepanova EA, Nguyen TL, et al. Retrospective analysis of cardiovascular involvement in patients with systemic amyloidosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(1):2496 (in Russian). DOI:10.15829/1728-8800-2021-2496
- Nativi-Nicolau J, Fine NM, Ortiz-Pérez JT, et al. Clinical manifestations and healthcare utilization before diagnosis of transthyretin amyloidosis. *J Comp Eff Res.* 2022;11(14):1031-44. DOI:10.2217/ce-2022-0074
- Kyrouac D, Schiffer W, Lennep B, et al. Echocardiographic and clinical predictors of cardiac amyloidosis: limitations of apical sparing. *ESC Heart Fail.* 2022;9(1):385-97. DOI:10.1002/ehf2.13738
- Wisniewski B, Wechalekar A. Confirming the Diagnosis of Amyloidosis. *Acta Haematol.* 2020;143(4):312-21. DOI:10.1159/000508022
- Panagiotopoulos I, Papatheodorou E, Anastasakis A, et al. Transthyretin (Pro24Ser) variant amyloidosis: A case report of the first patient in Greece. *Hell J Nucl Med.* 2023;26(2):145-9. DOI:10.1967/s002449912585

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.01.2024



OMNIDOCTOR.RU

Динамика фракции выброса левого желудочка после реваскуляризации у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, связь с белком TRAIL

Е.А. Кужелева[✉], А.А. Гарганеева, О.В. Тукиш, К.Н. Витт, М.Ю. Кондратьев, М.В. Солдатенко

Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

Аннотация

Цель. Изучение ассоциации динамики фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 мес после реваскуляризации миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной ФВЛЖ (ХСНсФВ), а также определение роли TNF-родственного лиганда, индуцирующего апоптоз (TRAIL), в прогнозировании изменения ФВЛЖ.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование с включением 52 пациентов с ХСНсФВ, госпитализированных для проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ). У всех пациентов определяли концентрацию N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (до проведения АКШ), белка TRAIL (до АКШ и через 10 дней после). Эхокардиографию выполняли всем пациентам на момент включения в исследование и через 12 мес наблюдения. Больные разделены на 2 группы: 1-я группа ($n=23$) включала пациентов с повышением ФВЛЖ в течение 12 мес наблюдения, 2-я группа ($n=29$) – с неизменной или сниженной ФВЛЖ. Изучено развитие комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, декомпенсация сердечной недостаточности, повторная внеплановая реваскуляризация).

Результаты. ФВЛЖ до проведения АКШ была сопоставима в исследуемых группах. Частота регистрации комбинированной конечной точки составила 0 в 1-й группе и 17,2% – во 2-й ($p=0,02$). Выявлена обратная корреляционная связь между величиной изменения ФВЛЖ через год после реваскуляризации и динамикой белка TRAIL в периоперационный период ($r=-0,45$, $p=0,049$). Площадь под ROC-кривой для периоперационной динамики TRAIL и характера изменения ФВЛЖ при проспективном годичном наблюдении составила 0,79 (95% доверительный интервал 0,6–0,985; $p=0,018$).

Заключение. Увеличение ФВЛЖ через 12 мес после АКШ у больных с ХСНсФВ ассоциировано с более редким развитием сердечно-сосудистых осложнений. Изменение ФВЛЖ после АКШ может прогнозироваться на основании анализа периоперационной динамики концентрации белка TRAIL в крови.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса, аортокоронарное шунтирование, TRAIL

Для цитирования: Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Тукиш О.В., Витт К.Н., Кондратьев М.Ю., Солдатенко М.В. Динамика фракции выброса левого желудочка после реваскуляризации у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, связь с белком TRAIL. Терапевтический архив. 2024;96(4):330–336. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202678

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Dynamics of the left ventricular ejection fraction after revascularization in patients with heart failure with preserved ejection fraction, association with the TRAIL protein

Elena A. Kuzheleva[✉], Alla A. Garganeeva, Olga V. Tukish, Karina N. Vitt, Mikhail Iu. Kondratiev, Mikhail V. Soldatenko

Cardiology Research Institute – branch of Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Abstract

Aim. To study the association of dynamics of the ejection fraction (EF) of the left ventricle (LV) with the development of adverse cardiovascular events within 12 months after revascularization in patients with chronic heart failure with preserved LV EF (HFpEF), and to determine the value of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in predicting changes of LVEF.

Materials and methods. 52 patients with HFpEF hospitalized for coronary artery bypass grafting (CABG) were included in the prospective study. The levels of plasma NTproBNP (before CABG) and TRAIL protein (before CABG and 10 days after CABG) were determined. Echocardiography was performed for these patients at the time of enrollment in the study and after 12 months of follow-up. The patients were divided into 2 groups: group 1 ($n=23$) included patients with increased LVEF, group 2 ($n=29$) – with unchanged or reduced LVEF. The development of a combined endpoint (cardiovascular death, decompensated HF, repeat unplanned revascularization) was studied.

Results. LVEF before CABG was comparable in the studied groups. The frequency of the combined endpoint was 0 in the first group and 17.2% in the second group ($p=0.02$). There was an inverse correlation between change of LVEF one year after revascularization and the dynamics of the TRAIL protein in the perioperative period ($r=-0.45$, $p=0.049$). The area under the ROC for perioperative TRAIL changes and changes in LVEF during a follow-up was 0.79 (95% confidence interval 0.6–0.985; $p=0.018$).

Conclusion. The increase of LVEF 12 months after CABG in patients with HFpEF is associated with a rarer development of cardiovascular events. The changes of LVEF after CABG can be predicted based on the analysis of the perioperative changes of the TRAIL protein.

Keywords: heart failure, ejection fraction, coronary artery bypass grafting, TRAIL

For citation: Kuzheleva EA, Garganeeva AA, Tukish OV, Vitt KN, Kondratiev Mlu, Soldatenko MV. Dynamics of the left ventricular ejection fraction after revascularization in patients with heart failure with preserved ejection fraction, association with the TRAIL protein. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(4):330–336. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202678

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кужелева Елена Андреевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния патологии миокарда. E-mail: snigireva1209@rambler.ru

[✉]Elena A. Kuzheleva. E-mail: snigireva1209@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-8070-2234

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин хронической сердечной недостаточности (ХСН и СН) [1]. Согласно данным исследования ЭПО-ХА-О-ХСН в структуре причин ХСН среди больных, госпитализированных в кардиологический стационар, доля с ИБС достигает 82–98%. При этом до 76% пациентов с ХСН имеют сохраненную фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) – ХСНсФВ [2].

Влияние реваскуляризации миокарда (РВМ) в когорте пациентов с ХСНсФВ на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) изучено недостаточно. Так, по данным литературного обзора, опубликованного в 2021 г., существуют только единичные нерандомизированные исследования, свидетельствующие о благоприятном эффекте полной РВМ у больных с ХСНсФВ на развитие твердых конечных точек (КТ) при проспективном наблюдении по сравнению с медикаментозной терапией [3]. При этом ассоциация динамики ФВЛЖ с развитием неблагоприятных ССС в указанной когорте больных изучена недостаточно [4].

Согласно современным представлениям увеличение ФВЛЖ после проведения РВМ обусловлено улучшением сократительной функции кардиомиоцитов (КМЦ) на фоне повышения их метаболической активности при восстановлении нормальной перфузии. В настоящее время актуальным является поиск ранних предикторов восстановления функции КМЦ после РВМ. Учитывая, что процессы ишемии/реперфузии приводят к накоплению большого количества активных форм кислорода и нарушению процесса их утилизации, процедура РВМ может инициировать активацию апоптоза КМЦ в условиях оксидативного стресса. TNF-родственный лиганд, индуцирующий апоптоз (TRAIL), представляет собой белок, функционирующий как лиганд, который индуцирует апоптоз клеток как через рецептор смерти, так и через митохондриальный путь, активируя инициаторную каспазу-8 и 9, а также эффекторную каспазу-3 [5].

Таким образом, целью настоящего исследования явилось изучение ассоциации динамики ФВЛЖ с развитием неблагоприятных ССС в течение 12 мес после РВМ у больных с ХСНсФВ, а также определение возможной роли биохимического маркера апоптоза – белка TRAIL в прогнозировании изменения систолической функции сердца.

Материалы и методы

Проведено проспективное исследование по типу «случай-контроль» с включением 52 пациентов с ХСНсФВ (ФВЛЖ $\geq 50\%$) и стенозирующим атеросклеротическим поражением коронарных артерий (КА), госпитализированных для плановой хирургической РВМ (аортокоронарного шунтирования – АКШ). ХСНсФВ диагностировалась

согласно современным рекомендациям [1], у всех пациентов определяли концентрацию N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) методом иммуноферментного анализа с использованием диагностического набора Biomedica Medizinprodukte GmbH (Австрия). Концентрацию TRAIL в сыворотке крови (пг/мл) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием Human TRAIL ELISA (Bender MedSystems) перед АКШ и через 10 дней после АКШ у всех пациентов. Изменение концентрации TRAIL (Δ TRAIL) рассчитывали по формуле (TRAIL через 10 дней после АКШ - TRAIL до операции) / TRAIL до операции, полученное значение выражали в процентах ($\times 100\%$).

Эхокардиографию выполняли на аппарате экспертного класса «Vivid 7 Dimension» («GE Healthcare») квалифицированным специалистом до АКШ и через 12 мес проспективного наблюдения. Величина ФВЛЖ определялась по методу Симпсона [6]. Динамика ФВЛЖ (Δ ФВ) определялась как разность между конечным и начальным ее значениями, выраженная в процентах: (ФВЛЖ через 12 мес после АКШ - ФВЛЖ до АКШ) / ФВЛЖ до АКШ $\times 100\%$. В зависимости от изменения ФВЛЖ больные разделены на 2 группы. В 1-ю группу ($n=23$) вошли пациенты с повышением ФВЛЖ через 12 мес после АКШ: динамика ФВ=4,96 (2,2; 15,1)%, во 2-ю группу ($n=29$) вошли пациенты с неизменной или сниженной ФВЛЖ: динамика ФВ=-1,1 (-2,8; 0)%. Изучено развитие комбинированной КТ, включающей сердечно-сосудистую смерть, декомпенсацию СН с необходимостью госпитализации или парентерального введения диуретика, повторную внеплановую РВМ в период наблюдения [медиана наблюдения составила 16 (13; 22) мес].

Данные проанализированы с использованием Statistica 10.0 и демонстрационной версии программного обеспечения IBM SPSS. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и межквартильного размаха [Me (Q25; Q75)] с учетом ненормального распределения признаков. Категориальные данные представлены в абсолютных и относительных величинах [абс. (%)]. Непрерывные переменные в независимых выборках анализировали с использованием критерия Манна-Уитни, в зависимых – критерия Уилкоксона. Статистическую значимость различий для категориальных переменных определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона и двустороннего точного критерия Фишера. Корреляцию между показателями оценивали путем расчета коэффициента корреляции Спирмена. Прогностическая значимость факторов рассчитывалась с помощью ROC-анализа. Рассчитывали площадь под кривой (AUC). Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (№118 от 18.09.2019). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Информация об авторах / Information about the authors

Гарганеева Алла Анатольевна – д-р мед. наук, проф., науч. рук. отделения патологии миокарда

Тукиш Ольга Викторовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения патологии миокарда

Витт Карина Николаевна – аспирант отделения патологии миокарда

Кондратьев Михаил Юрьевич – мл. науч. сотр. отделения патологии миокарда

Солдатенко Михаил Владимирович – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. ультразвуковой и функциональной диагностики

Alla A. Garganeeva. ORCID: 0000-0002-9488-6900

Olga V. Tukish. ORCID: 0000-0002-7661-5808

Karina N. Vitt. ORCID: 0000-0002-2629-6466

Mikhail Iu. Kondratiev. ORCID: 0000-0002-1747-9041

Mikhail V. Soldatenko. ORCID: 0000-0002-9886-0695

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов со стенозирующим коронарным атеросклерозом
Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients with coronary atherosclerosis

Показатель	Группа		p
	1-я (ФВ↑) (n=23)	2-я (ФВ↓ или без динамики) (n=29)	
Пол (мужской/женский), абс. (%)	19 (82,6)/4 (17,4)	24 (82,8)/5 (17,2)	0,99
Возраст, лет	61 (58; 67)	67 (60; 71)	0,045
Индекс массы тела, кг/м ²	28,4 (25,3; 31,1)	29,6 (25,6; 33,6)	0,45
Нарушения ритма сердца, абс. (%)	11 (47,8)	10 (34,5)	0,33
ХОБЛ, абс. (%)	4 (17,4)	4 (13,8)	0,72
Курение, абс. (%)	12 (52,2)	14 (48,3)	0,8
Анемия до операции, абс. (%)	0	1 (3,4)	0,37
Сахарный диабет, абс. (%)	4 (17,4)	13 (44,8)	0,036
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	23 (100)	29 (100)	0,999
Стаж гипертонической болезни, годы	10 (5; 20)	14 (5; 25)	0,62
Стаж ИБС, годы	8 (1,25; 10)	2 (1; 6,25)	0,091
Стеноз ПНА≥70%, абс. (%)	15 (65,2)	24 (82,8)	0,15
Стеноз ПКА≥70%, абс. (%)	16 (69,6)	17(58,6)	0,4
Стеноз ОА≥70%, абс. (%)	11 (47,8)	13 (44,8)	0,82
Количество шунтов, абс. (%)	3 (2; 3)	3 (2,5; 4)	0,37
Время искусственного кровообращения, мин	97 (81; 115)	96 (82,5; 117,5)	0,96
Пережатие аорты, мин	58 (47; 60)	57 (53,25; 68,75)	0,7
ФК ИБС, абс. (%)			
I	0	1 (3,4)	0,51
II	13 (56,5)	13 (44,8)	
III	10 (43,5)	15 (51,7)	
ФК ХСН (НУНА), абс. (%)			
I	5 (21,7)	4 (13,8)	0,75
II	13 (56,5)	18 (62,1)	
III	5 (21,7)	7 (24,1)	
IV	–	–	

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП – хроническая болезнь почек; ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая КА; ОА – огибающая артерия; ФК – функциональный класс; НУНА – шкала Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Результаты
Клинико-анамнестическая характеристика пациентов исследуемых групп представлена в **табл. 1**.
Исследуемые группы сопоставимы по гендерному составу: более 80% пациентов были мужчинами. Пациенты с отрицательной динамикой ФВ (2-я группа) были старше, чем больные, у которых ФВЛЖ увеличилась при проспективном наблюдении. Нарушения ритма сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, курение, анемия встречались одинаково часто в сравниваемых группах. Степень выраженности клини-

ческих симптомов ИБС и ХСН также была сопоставима. Пациенты 2-й группы характеризовались более частым наличием нарушений углеводного обмена в виде сахарного диабета 2-го типа (СД 2), который диагностировался у 17,4% пациентов в 1-й группе и у 44,8% – во 2-й ($p=0,036$). Определялась отчетливая статистическая тенденция к более длительному анамнезу ИБС у пациентов 1-й группы ($p=0,09$).
Характер атеросклеротического поражения коронарных сосудов не различался между группами, так же как технические особенности операции АКШ.

Таблица 2. Неблагоприятные ССС и динамика лабораторно-инструментальных маркеров при проспективном наблюдении
Table 2. Adverse cardiovascular events and change of laboratory and instrumental data during follow-up

Показатель	Группа		p
	1-я (ФВ↑) (n=23)	2-я (ФВ↓ или без динамики) (n=29)	
Сердечно-сосудистая смерть, абс. (%)	0	2 (6,9)	0,19
Декомпенсация ХСН, абс. (%)	0	1 (3,4)	0,36
Незапланированная реваскуляризация, абс. (%)	0	2 (6,9)	0,19
Комбинированная КТ, абс. (%)	0	5 (17,2)	0,045
ФВЛЖ до операции, %	63 (60; 64)	64 (61; 65,5)	0,044
ФВЛЖ через 12 мес после АКШ, %	65 (64,5; 66)	63 (59; 64)	0,002
ΔФВ, %	4,96 (2,2; 15,1)	-1,1 (-2,8; 0)	<0,001
иОЛП до операции, мл/м ²	34 (30; 38)	36 (30,5; 40,5)	0,19
ИММ ЛЖ до операции, г/м ²	103 (95; 115)	92,5 (89; 98,5)	0,47
Е/е' до операции	8,5 (6,9; 11)	8,7 (6,7; 11,6)	0,8
СДЛА до операции, мм рт. ст.	31 (27; 36)	28 (27,5; 35,7)	0,8
иОЛП через 12 мес после АКШ, мл/м ²	34 (29; 38)	38 (31; 39,5)	0,9
ИММ ЛЖ через 12 мес после АКШ, г/м ²	100,5 (91; 118)	94 (85,5; 104)	0,13
Е/е' через 12 мес после АКШ	7 (5,61; 7,4)*	7,9 (6,1; 9,4)*	0,17
СДЛА через 12 мес после АКШ, мм рт. ст.	26,5 (25; 30)*	29 (28; 32)	0,12
TRAIL до операции, пг/мл	41,8 (27,9; 52,4)	29,1 (20,8; 40,1)	0,2
TRAIL через 10 дней после АКШ, пг/мл	27,1 (19,9; 42,6)	32,1 (23,6; 51,5)	0,4
ΔTRAIL, %	-11,2 (-41,9; 2,1)	9,45 (-0,72; 15,2)	0,018
NTrpBNP, пг/мл	135 (92,4; 461)	143 (99,9; 326,7)	0,49
С-реактивный белок, мг/л	7,7 (1,7; 8,6)	4,2 (1,8; 7,8)	0,52
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ²	72 (55; 77)	72 (60; 81,5)	0,3

Примечание. иОЛП – индексированный объем левого предсердия, Е/е' – отношение трансмитрального Е-пика к тканевому миокардиальному доплеровскому е', СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ИММ – индекс массы миокарда левого желудочка; *p<0,05 для сравнения в зависимых выборках.

Эхокардиографические параметры, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ (индексированный объем левого предсердия, отношение трансмитрального Е-пика к тканевому миокардиальному доплеровскому е', систолическое давление в легочной артерии, индекс массы миокарда ЛЖ), значимо не различались между группами как на момент инициации исследования, так и через 12 мес проспективного наблюдения. Вместе с тем при внутригрупповом сравнении зарегистрировано улучшение отдельных параметров диастолической функции ЛЖ через 12 мес после АКШ в обеих группах (табл. 2).

Величина ФВЛЖ до проведения хирургической РВМ сопоставима в исследуемых группах. В течение года после РВМ развитие неблагоприятных ССС регистрировали только в группе пациентов с негативной динамикой ФВЛЖ. Так, частота регистрации комбинированной КТ составила 0 в 1-й группе и 17,2% – во 2-й (p=0,02); см. табл. 2. Таким образом, несмотря на референсные значения величины ФВЛЖ в обеих исследуемых группах, положительная динамика данного показателя в когорте больных с ХСНсФВ

после проведения хирургической РВМ ассоциировалась с благоприятным клиническим течением и прогнозом заболевания.

Концентрация белка TRAIL как в предоперационный период, так и через 10 дней после операции значимо не различалась в исследуемых группах (p>0,05). Кроме этого, группы пациентов с различной динамикой ФВЛЖ были сопоставимы по исходной концентрации в крови NTrpBNP, С-реактивного белка и скорости клубочковой фильтрации. Вместе с тем зарегистрирована противоположная динамика белка TRAIL в исследуемых группах (рис. 1). Выявлена обратная корреляционная связь между величиной изменения ФВЛЖ через год после РВМ и динамикой белка TRAIL в периоперационный период (r=-0,45, p=0,049).

При проведении ROC-анализа установлено, что площадь под ROC-кривой для периоперационной динамики TRAIL и характера изменения ФВЛЖ при проспективном годичном наблюдении составила 0,79 (95% доверительный интервал – ДИ 0,6–0,985; p=0,018). Чувствительность и специфичность данного маркера в прогнозировании уве-

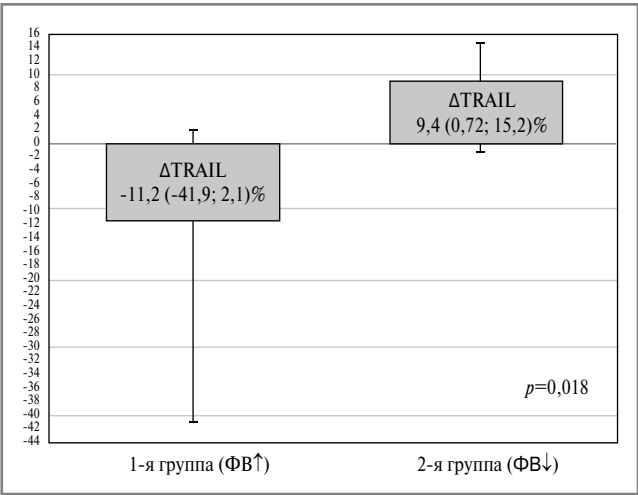


Рис. 1. Динамика TRAIL через 10 дней после РВМ у больных с ХСНФВ.
Fig. 1. Change in TRAIL 10 days after myocardial revascularization in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction.

лечения ФВЛЖ в течение 12 мес после РВМ составили 80 и 77% соответственно (рис. 2, а; табл. 3).
При этом возраст на момент операции также продемонстрировал статистически значимую связь с динамикой ФВЛЖ, однако величина AUC в этом случае была значительно меньше (рис. 2, b; см. табл. 3). Учитывая более частое наличие СД 2 во 2-й группе, ROC-анализ проведен и для данного показателя. По результатам анализа наличие СД 2 не ассоциировалось с величиной изменения ФВЛЖ (см. рис. 2, c; см. табл. 3).
Кроме этого, показатели возраста пациентов, наличия СД 2 и динамики концентрации TRAIL не ассоциированы с развитием комбинированной КТ при проспективном наблюдении (для Δ TRAIL – $p=0,057$; для возраста – $p=0,15$; для СД 2 – $p=0,34$). Отсутствие статистически значимой связи отдельных параметров с неблагоприятными ССС в

Таблица 3. ROC-анализ тестовых переменных
Table 3. ROC analysis of test variables

Площадь под ROC-кривой	p – уровень статистической значимости	95% доверительный интервал	
		граница	
		нижняя	верхняя
Δ TRAIL, %			
0,792	0,018	0,6	0,985
Возраст на момент операции, лет			
0,663	0,046	0,514	0,811
Наличие СД			
0,47	0,753	0,29	0,65

исследуемой когорте, возможно, обусловлено небольшим количеством зарегистрированных КТ.

Обсуждение

РВМ является методом выбора при ведении пациентов с многососудистым обструктивным атеросклерозом КА (рекомендации по лечению ИБС). Исходы РВМ у больных с ХСНсФВ проанализированы в исследовании V. Greenberg (2014 г.). Из 255 пациентов с ХСНсФВ, которых включали в исследование, 205 (80%) подверглись РВМ, выполненной чрескожно (63%) или хирургически (37%). Повторная оценка результатов эхокардиографии проведена у 60% этих пациентов и показала большее снижение ФВЛЖ у пациентов, которым не была проведена полная РВМ. При этом прогноз пациентов с ХСНсФВ и стенозирующим атеросклерозом КА был значительно хуже, чем в группе больных с ХСНсФВ без значимого поражения КА [7].
Согласно данным литературы проведение успешной РВМ как у больных со сниженной ФВЛЖ, так и у пациентов с ХСНсФВ ассоциируется с увеличением ФВЛЖ в различные периоды проспективного наблюдения [8]. В исследовании с оценкой жизнеспособности миокарда про-

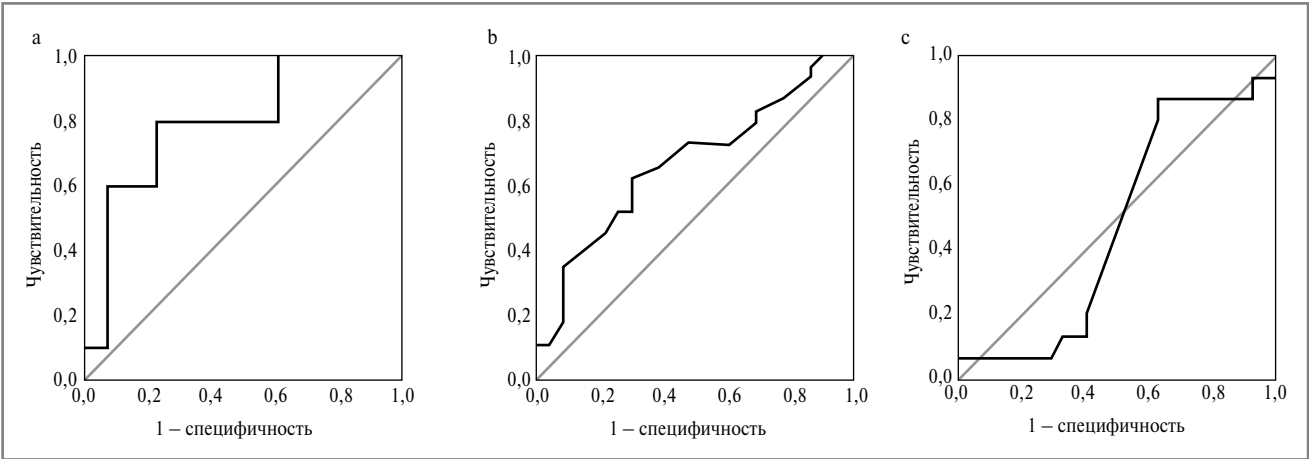


Рис. 2. ROC-анализ ассоциаций: а – периоперационной динамики TRAIL с характером изменения ФВЛЖ при годичном наблюдении; b – возраста пациентов с характером изменения ФВЛЖ при годичном наблюдении; c – СД 2 с динамикой ФВЛЖ при годичном наблюдении.
Fig. 2. ROC analysis of the associations: a – of perioperative changes in TRAIL with changes in left ventricular ejection fraction during a one-year follow-up; b – of patients' age with changes in the left ventricular ejection fraction during a one-year follow-up; c – of type 2 diabetes mellitus with changes in the left ventricular ejection fraction during a one-year follow-up.

демонстрировано, что динамика ФВЛЖ ассоциирована с наличием жизнеспособного миокарда по данным визуализирующих методов исследования [4]. Вместе с тем ассоциация развития твердых КТ с динамикой ФВЛЖ после РВМ регистрировалась только в единичных исследованиях, преимущественно для пациентов с исходно сниженной ФВЛЖ [9, 10]. Таким образом, вопрос о прогностическом значении увеличения ФВЛЖ у больных с ХСНсФВ, перенесших РВМ, остается недостаточно изученным.

В результате проведенного нами исследования показана значимая ассоциация отдаленной динамики ФВЛЖ после хирургической РВМ с развитием неблагоприятных ССС в течение 12 мес наблюдения. Одним из основных маркеров периперационного прогнозирования динамики ФВЛЖ, согласно полученным данным, является концентрация белка TRAIL в крови. Необходимо отметить, что со снижением ФВЛЖ в течение года после РВМ ассоциировано не какое-то конкретное значение концентрации TRAIL, а его периперационная динамика. Полученный результат, вероятно, отражает активацию процессов апоптоза КМЦ у части больных после РВМ, что приводит к отсутствию положительной динамики или ухудшению систолической функции ЛЖ после АКШ. Таким образом, определение концентрации TRAIL до оперативного лечения, а также через 10 дней после РВМ позволяет с 80% чувствительностью и 78% специфичностью прогнозировать динамику ФВЛЖ в течение года после РВМ у больных с ХСНсФВ. В настоящей работе нам не удалось продемонстрировать ассоциацию концентрации TRAIL с развитием неблагоприятных ССС, что может быть связано с небольшой численностью группы и достаточно малым количеством зарегистрированных КТ. Этот факт является ограничением нашего исследования, которое может быть преодолено увеличением численности исследуемой когорты и сроков проспективного наблюдения.

Заключение

Увеличение ФВЛЖ через 12 мес после РВМ у больных с ХСНсФВ ассоциировано с более редким развитием сердечно-сосудистых осложнений. Изменение ФВЛЖ после АКШ может прогнозироваться на основании анализа периперационной динамики концентрации белка TRAIL в крови. Необходимо проведение более масштабных проспективных исследований для подтверждения полученных данных.

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. Исследование было поддержано правительством. Госзадание по теме фундаментального научного исследования №122020300045-5 (03.02.2022).

Funding source. The study was supported by the Governmental. State assignment on basic scientific research No. 122020300045-5 (03.02.2022).

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии – филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ» (№118 от 18.09.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Cardiology Research Institute – branch of Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, No. 118 of 18.09.2019. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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

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

Список сокращений

АКШ – аортокоронарное шунтирование
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КА – коронарная артерия
КМЦ – кардиомиоцит
КТ – конечная точка
ЛЖ – левый желудочек
РВМ – реваскуляризация миокарда
СД – сахарный диабет

ССС – сердечно-сосудистое событие
ФВ – фракция выброса
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
NTproBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида
TRAIL – TNF-родственный лиганд, индуцирующий апоптоз

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083 [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
2. Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Кузьмичкина М.А., и др. Изменения характеристик и лечения больных с хронической сердечной недостаточностью, поступивших в кардиологический стационар в 2002 и 2016 годах. *Кардиология*. 2018;58(S12):18-26 [Garganeeva AA, Kuzheleva EA, Kuzmichkina MA, et al. Characteristics and treatment of patients with heart failure admitted to a cardiology department in 2002 and 2016. *Kardiologiya*. 2018;58(S12):18-26 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2605
3. Parikh PB, Bhatt DL, Bhasin V, et al. Impact of percutaneous coronary intervention on outcomes in patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(19):2432-47. DOI:10.1016/j.jacc.2021.03.310

4. van Loon RB, Veen G, Kamp O, et al. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the influence of viability and revascularization – An echocardiographic substudy of the VIAMI-trial. *Trials*. 2014;15:329. DOI:10.1186/1745-6215-15-329
5. Dai Y, Liu M, Tang W, et al. A Smac-mimetic sensitizes prostate cancer cells to TRAIL-induced apoptosis via modulating both IAPs and NF- κ B. *BMC Cancer*. 2009;9:392. DOI:10.1186/1471-2407-9-392
6. Алехин М.Н., Бартош-Зеленая С.Ю., Берестень Н.Ф., и др. Стандартизация проведения трансторакальной эхокардиографии у взрослых: консенсус экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) и Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики (РАСФД). *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2021;2:63-79 [Alehin MN, Bartosh-Zelenaja SJu, Beresten' NF, et al. Standardization of transthoracic echocardiography in adults: an expert consensus statement from the Russian Association of Specialists in Ultrasound Diagnostics in Medicine (RASUDM) and the Russian Association of Specialists in Functional Diagnostics (RASFD). *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2021;2:63-79 (in Russian)]. DOI:10.24835/1607-0771-2021-2-63-79
7. Greenberg B. Heart failure preserved ejection fraction with coronary artery disease: Time for a new classification? *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt. A):2828-30. DOI:10.1016/j.jacc.2014.03.033
8. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, et al. Improvement of myocardial performance (Tei) index closely reflects intrinsic improvement of cardiac function: Assessment in revascularized hibernating myocardium. *Echocardiography*. 2012;29(3):298-306. DOI:10.1111/j.1540-8175.2011.01575.x
9. Daubert MA, Massaro J, Liao L, et al. High-risk percutaneous coronary intervention is associated with reverse left ventricular remodeling and improved outcomes in patients with coronary artery disease and reduced ejection fraction. *Am Heart J*. 2015;170(3):550-8. DOI:10.1016/j.ahj.2015.06.013
10. Garzillo CL, Hueb W, Gersh BJ, et al. Long-term analysis of left ventricular ejection fraction in patients with stable multivessel coronary disease undergoing medicine, angioplasty or surgery: 10-year follow-up of the MASS II trial. *Eur Heart J*. 2013;34(43):3370-7. DOI:10.1093/eurheartj/eh201

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.11.2022



OMNIDOCTOR.RU

Выявление систолической дисфункции левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца с помощью пространственного и фронтального углов QRS-T электрокардиограммы

Т.А. Сахнова[✉], Е.В. Блинова, Ю.В. Доценко, Т.М. Ускач, Д.В. Дроздов

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

Аннотация

Цель. Оценить возможности пространственного угла QRS-T (*sQRS-Ta*) и фронтального угла QRS-T (*fQRS-Ta*) для выявления низкой фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у больных с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. Проанализированы данные 287 больных с хронической ИБС, в 80 случаях осложненной хронической сердечной недостаточностью с низкой ФВ ЛЖ. *fQRS-Ta* вычислялся как модуль разницы между осью QRS и осью T во фронтальной плоскости. *sQRS-Ta* рассчитывали с использованием синтезированной векторкардиограммы как пространственный угол между интегральными векторами QRS и T.

Результаты. Значения *fQRS-Ta* в группе составили 70 [25; 141]°, значения *sQRS-Ta* в группе – 96 [55; 148]°. Выявлены корреляционные связи *fQRS-Ta* с ФВ ЛЖ ($r=-0,58$; $p<0,0001$) и *sQRS-Ta* с ФВ ЛЖ ($r=-0,63$; $p<0,0001$). По данным ROC-анализа *fQRS-Ta* с пороговым значением $>90^\circ$ позволял выявлять больных с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ с чувствительностью 85% и специфичностью 75% (площадь под ROC-кривой $0,85\pm 0,03$) и больных с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ с чувствительностью 87% и специфичностью 69% (площадь под ROC-кривой $0,84\pm 0,04$). *sQRS-Ta* с пороговым значением $>125^\circ$ позволял выявлять больных с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ с чувствительностью 86% и специфичностью 82% (площадь под ROC-кривой $0,89\pm 0,03$) и больных с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ с чувствительностью 93% и специфичностью 76% (площадь под ROC-кривой $0,89\pm 0,02$).

Заключение. У больных с хронической ИБС по мере снижения ФВ ЛЖ фронтальный и пространственный углы между векторами QRS и T нарастают. Данные показатели с достаточно высокими чувствительностью и специфичностью позволяют выявлять среди больных с хронической ИБС пациентов со сниженной ФВ ЛЖ.

Ключевые слова: фронтальный угол QRS-T, пространственный угол QRS-T, фракция выброса левого желудочка, синтезированная векторкардиограмма, хроническая ишемическая болезнь сердца

Для цитирования: Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Доценко Ю.В., Ускач Т.М., Дроздов Д.В. Выявление систолической дисфункции левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца с помощью пространственного и фронтального углов QRS-T электрокардиограммы. Терапевтический архив. 2024;96(4):337–341. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202695

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Detection of left ventricular systolic dysfunction in patients with ischemic heart disease using spatial and frontal QRS-T angles of the electrocardiogram

Tamara A. Sakhnova[✉], Elena V. Blinova, Yulia V. Dotsenko, Tatiana M. Uskach, Dmitrii V. Drozdov

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the possibilities of the spatial QRS-T angle (*sQRS-Ta*) and the frontal QRS-T angle (*fQRS-Ta*) to detect low left ventricular ejection fraction (LVEF) in patients with chronic coronary heart disease.

Materials and methods. We analyzed the data of 287 patients with chronic coronary artery disease, in 80 cases complicated by chronic heart failure with low LVEF. *fQRS-Ta* was calculated as absolute value of the difference between the frontal plane QRS and T axes. *sQRS-Ta* was calculated using the synthesized vectorcardiogram as a spatial angle between the integral QRS and T vectors.

Results. The *fQRS-Ta* values in the group were 70 [25; 141]°. *sQRS-Ta* values in the group were 96 [55; 148]°. There were correlations between *fQRS-Ta* and LVEF ($r=-0,58$; $p<0,0001$) and *sQRS-Ta* with LVEF ($r=-0,63$; $p<0,0001$). According to the ROC analysis, *fQRS-Ta* with a threshold value of $>90^\circ$ made it possible to identify patients with LVEF $\leq 40\%$ with a sensitivity of 85% and a specificity of 75% (area under the ROC curve $0,85\pm 0,03$) and patients with LVEF $\leq 35\%$ with 87% sensitivity and 69% specificity (area under the ROC curve $0,84\pm 0,04$). *sQRS-Ta* with a threshold value of $>125^\circ$ made it possible to identify patients with LVEF $\leq 40\%$ with a sensitivity of 86% and a specificity of 82% (area under the ROC curve $0,89\pm 0,03$) and patients with LVEF $\leq 35\%$ with sensitivity 93% and specificity 76% (area under the ROC curve $0,89\pm 0,02$).

Conclusion. In patients with chronic coronary artery disease, as the LVEF decreases, the frontal and spatial angles between the QRS and T vectors increase. These indicators with sufficiently high sensitivity and specificity make it possible to identify patients with reduced LVEF among patients with chronic coronary artery disease.

Keywords: frontal QRS-T angle, spatial QRS-T angle, left ventricular ejection fraction, synthesized vectorcardiogram, chronic ischemic heart disease

For citation: Sakhnova TA, Blinova EV, Dotsenko YuV, Uskach TM, Drozdov DV. Detection of left ventricular systolic dysfunction in patients with ischemic heart disease using spatial and frontal QRS-T angles of the electrocardiogram. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(4):337–341. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202695

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Сахнова Тамара Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. электрокардиографии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. E-mail: tamara-sahnova@mail.ru

Блинова Елена Валентиновна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. электрокардиографии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

[✉]Tamara A. Sakhnova. E-mail: tamara-sahnova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5543-7184

Elena V. Blinova. ORCID: 0000-0001-8725-7084

Введение

Оценка фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) является важным элементом диагностики и стратификации риска у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). У пациентов с ИБС выявление систолической дисфункции важно как с точки зрения определения прогноза, так и для оптимизации подходов к медикаментозному и немедикаментозному лечению [1, 2].

Высокая распространенность ИБС в популяции заставляет искать способы повышения информативности дешевых, широкодоступных методов, в частности ЭКГ, для своевременного выявления больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

В последние годы неоднократно предпринимались попытки использовать ЭКГ для предварительного отбора пациентов с подозрением на наличие систолической дисфункции ЛЖ. В качестве ЭКГ-изменений, позволяющих заподозрить наличие низкой ФВ ЛЖ, упоминают фибрилляцию предсердий, блокаду левой ножки пучка Гиса, электрокардиостимуляцию желудочков. Обещающие результаты получены при решении подобных задач с привлечением искусственного интеллекта. Еще одним подходом к повышению информативности ЭКГ может стать изучение сложных трехмерных показателей, которые в настоящее время возможно вычислить с использованием обычных цифровых электрокардиограмм в 12 отведениях.

Цель работы – оценить возможности пространственного угла $QRS-T$ ($sQRS-Ta$) и фронтального угла $QRS-T$ ($fQRS-Ta$) для выявления низкой ФВ ЛЖ у больных с хронической ИБС и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материалы и методы

Из медицинской информационной системы отображены истории болезни 287 пациентов с верифицированной хронической ИБС: 229 (80%) мужчин и 58 (20%) женщин, в возрасте 62 [55; 69] лет, находившихся на лечении в НИИСК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». Диагноз ИБС устанавливался на основании комплексного клинико-инструментального обследования, включавшего проведение коронарографии. Диагноз ХСН поставлен в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [3], все пациенты с ХСН имели повышение уровня мозгового натрийуретического пептида выше референтных значений.

В исследование не включались пациенты с искусственным ритмом желудочков.

Электрокардиография

Регистрация и обработка цифровых ЭКГ производились с помощью компьютерного электрокардиографа

с программным обеспечением Easy ECG (Атес Медика, Россия). Указанное программное обеспечение позволяет в автоматическом режиме преобразовать обычную 10-секундную запись ЭКГ в 12 отведений в векторкардиограмму (ВКГ), произвести разметку усредненного кардиокомплекса и вычислить ряд количественных показателей ЭКГ и ВКГ. Регистрация ЭКГ производилась без фильтрации сигнала в полосе частот 0,05–150 Гц. ВКГ рассчитывалась в системе МакФи–Парунгао.

В данной работе $fQRS-Ta$ вычислялся как модуль разницы между осью QRS и осью T во фронтальной плоскости (при его значениях больше 180° значение угла $fQRS-Ta$ приводилось к минимальному путем вычитания из 360°); $sQRS-Ta$ рассчитывали с использованием синтезированной ВКГ как пространственный угол между интегральными векторами QRS и T .

Эхокардиография

Для проведения трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) использовался ультразвуковой прибор Vivid 9, США. Для вычисления ФВ ЛЖ применялся биплановый метод дисков (модифицированный метод Симпсона) в В-режиме.

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения MedCalc, (MedCalc Software BVBA, Бельгия). Непрерывные переменные представлены в виде медианы и межквартильного размаха [Q25; Q75]. Качественные переменные представлены в абсолютных и относительных величинах. Для оценки различий двух независимых количественных переменных использовался критерий Манна–Уитни. Для определения взаимосвязи между переменными проводился корреляционный анализ Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для описания информативности показателей использовали характеристические кривые (ROC-кривые). Чувствительность и специфичность критериев вычисляли по общепринятым формулам.

Результаты

Характеристики пациентов на момент обследования представлены в табл. 1.

Значения $fQRS-Ta$ в группе составили $70 [25; 141]^\circ$. Значения $sQRS-Ta$ в группе составили $96 [55; 148]^\circ$. Статистически значимых различий как $fQRS-Ta$, так и $sQRS-Ta$ в зависимости от пола не обнаружено, хотя имелась тенденция к более высоким значениям $fQRS-Ta$ и $sQRS-Ta$ у мужчин: $fQRS-Ta$ у мужчин – $75 [29; 143]^\circ$, у женщин – $58 [17; 124]^\circ$ ($p=0,10$); $sQRS-Ta$ у мужчин – $99 [59; 149]^\circ$, у женщин – $89 [48; 137]^\circ$ ($p=0,068$). Коэффициент корреляции между $fQRS-Ta$ и $sQRS-Ta$ составил $0,78$ ($p < 0,001$).

Информация об авторах / Information about the authors

Доценко Юлия Владимировна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. проблем атеросклероза Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

Ускач Татьяна Марковна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

Дроздов Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, рук. лаб. электрокардиографии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

Yulia V. Dotsenko.

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

Dmitrii V. Drozdov. ORCID: 0000-0001-7374-3604

Таблица 1. Характеристики пациентов на момент обследования
Table 1. Patient characteristics at the time of examination

Характеристика	Значение
Возраст, лет	61,8±9,8
Мужской пол, абс. (%)	229 (80)
Артериальная гипертония, абс. (%)	242 (84)
Гиперлипидемия, абс. (%)	118 (41)
СД, абс. (%)	63 (22)
ИМ в анамнезе, абс. (%)	191 (67)
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе, абс. (%)	113 (39)
Коронарное шунтирование в анамнезе, абс. (%)	23 (8)
ЧСС, уд/мин	65 [59; 76]
Курение с настоящее время, абс. (%)	68 (24)
Курение в анамнезе, абс. (%)	91 (32)
ИМТ, кг/м ²	29 [26; 31]
ИМТ>25 кг/м ² , абс. (%)	150 (52)
ФВ ЛЖ, %	60 [39; 60]
ФВ ЛЖ≤40%, абс. (%)	80 (28)
ФВ ЛЖ≤35%, абс. (%)	54 (19)

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела.

Корреляционные связи с возрастом как у *fQRS-Ta* ($r=0,16$; $p=0,006$), так и у *sQRS-Ta* ($r=0,12$; $p=0,047$) являлись слабыми, хотя и статистически значимыми.

Выявлены корреляционные связи *fQRS-Ta* с ФВ ЛЖ ($r=-0,58$; $p<0,0001$) и *sQRS-Ta* с ФВ ЛЖ ($r=-0,63$; $p<0,0001$). Как видно из рис. 1, по мере снижения ФВ ЛЖ значения *fQRS-Ta* и *sQRS-Ta* закономерно нарастали. Различия в значениях данных параметров для всех типов ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ оказались статистически значимыми.

Учитывая значение применения у пациентов с ИБС имплантируемых сердечных устройств, критерием отбора для которых является снижение ФВ ЛЖ менее 35%, проведен дополнительный анализ чувствительности и специфичности значений фронтального и пространственного углов *QRS-T* для этой категории пациентов. Результаты ROC-анализа изученных показателей при выделении из общей группы больных с хронической ИБС пациентов с ФВ ЛЖ≤35% по сравнению с ФВ ЛЖ≤40% представлены в табл. 2.

Таким образом, проведенный ROC-анализ показал, что изученные показатели позволяют выделять из общей группы больных с хронической ИБС пациентов как с ФВ ЛЖ≤40%, так и пациентов с ФВ ЛЖ≤35%. При оптимальных пороговых значениях большей информативностью (как чувствительностью, так и специфичностью) обладал *sQRS-Ta*. Иллюстрациями выявленных закономерностей могут служить следующие клинические примеры.

Пример 1

На рис. 2 представлены ЭКГ и ВКГ больного 65 лет. Диагноз: ИБС: постинфарктный кардиосклероз, стенози-

Таблица 2. Результаты ROC-анализа изученных показателей при выделении из общей группы больных с хронической ИБС пациентов с ФВ ЛЖ≤40% и пациентов с ФВ ЛЖ≤35%
Table 2. The results of the ROC-analysis of the studied indicators in the selection of patients with LVEF ≤40% and patients with LVEF≤35% from the general population of patients with chronic coronary artery disease (CAD)

Показатель	AUC±SE	Порог, градусы	Чувствительность, %	Специфичность, %
ФВ ЛЖ≤40%				
<i>sQRS-Ta</i>	0,89±0,03	>125	86	82
<i>fQRS-Ta</i>	0,85±0,03	>90	85	75
ФВ ЛЖ≤35%				
<i>sQRS-Ta</i>	0,89±0,02	>125	93	76
<i>fQRS-Ta</i>	0,84±0,04	>90	87	69

Примечание. AUC – площадь под ROC-кривой, SE – стандартная ошибка.

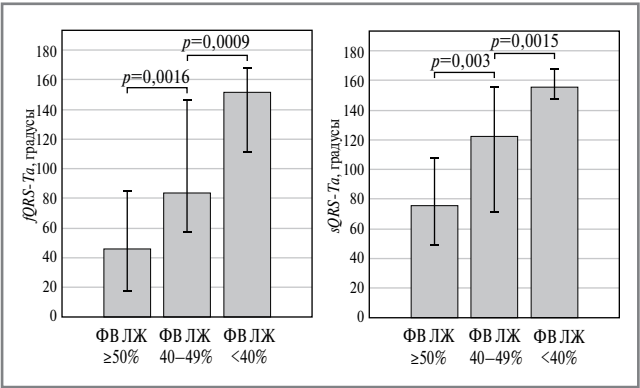


Рис. 1. Значения (медиана [25; 75-й процентиль]) *fQRS-Ta* и *sQRS-Ta* в зависимости от величины ФВ ЛЖ.

Fig. 1. The values (median [25th; 75th percentile]) of the frontal *QRS-T* angle (*fQRS-Ta*) and the spatial *QRS-T* angle (*sQRS-Ta*) depending on the value of the left ventricular ejection fraction (LVEF).

рующий атеросклероз коронарных артерий. ХСН 2а стадии, II функционального класса (NYHA). Гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени. Риск 4 (очень высокий). Гиперлипидемия. Сахарный диабет (СД) 2-го типа.

Коронарография: передняя нисходящая артерия в среднем сегменте окклюзирована; огибающая артерия с неровными контурами; артерия тупого края в проксимальной трети субтотально стенозирована; правая коронарная артерия в проксимальном сегменте субтотально стенозирована; задняя боковая артерия в проксимальной трети окклюзирована; задняя нисходящая артерия в проксимальной трети субтотально стенозирована.

ЭхоКГ: расширены левые камеры сердца; зона акинезии с истончением передней стенки, межжелудочковой перегородки (верхушечные и частично средние сегменты) с дискинезом в этой области; глобальная систолическая функция ЛЖ снижена (ФВ ЛЖ 35%).

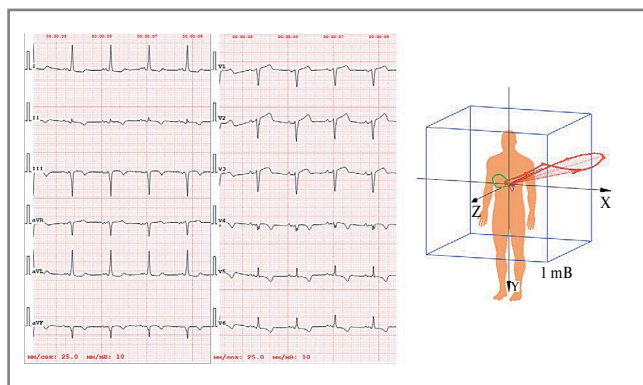


Рис. 2. ЭКГ и ВКГ больного с ИБС 65 лет с ФВ ЛЖ 35%. Ось QRS 27°, ось T 141°, $fQRS-Ta$ 114°, $sQRS-Ta$ 152°.

Fig. 2. ECG and vectorcardiography of a 65-year-old CAD patient with LVEF of 35%. QRS axis is 27°, T axis is 141°, $fQRS-Ta$ is 114°, $sQRS-Ta$ is 152°.

Пример 2

На **рис. 3** представлены ЭКГ и ВКГ больного 64 лет. Диагноз: ИБС: постинфарктный кардиосклероз, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. ХСН 2а стадии, II функционального класса (NYHA). Гипертоническая болезнь III стадии, достигнут целевой уровень артериального давления. Риск 4 (очень высокий). Дислипидемия.

Коронарография: передняя нисходящая артерия в среднем сегменте окклюзирована; 1-я диагональная артерия в проксимальной трети суботально стенозирована; огибающая артерия с неровными контурами; правая коронарная артерия с неровными контурами.

ЭхоКГ: полости сердца не увеличены; зона гипоакинезии миокарда по передней, передне-перегородочной стенкам (верхушечный сегмент). ФВ ЛЖ 57%.

Обсуждение

Изучение $sQRS-Ta$ и $fQRS-Ta$ привлекает внимание ученых уже на протяжении двух десятилетий. Проведенный в 2015 г. метаанализ, включивший 22 исследования и более 160 тыс. лиц, продемонстрировал связь увеличения $sQRS-Ta$ и $fQRS-Ta$ с более высокой частотой смерти от всех причин как в общей популяции, так и среди пациентов с подозрением на ИБС и среди больных с сердечной недостаточностью [4]. Однако точные патогенетические механизмы отрицательного прогностического значения увеличения этих показателей пока не до конца ясны.

$sQRS-Ta$ и $fQRS-Ta$ относят к так называемым показателям глобальной электрической гетерогенности миокарда; считается, что их изменения зависят от формы и длительности потенциалов действия в разных областях миокарда желудочков. У больных с ИБС на них могут оказывать влияние как изменение характеристик потенциала действия в зоне ишемии, так процессы электрического ремоделирования, связанные с изменениями ионных каналов и межклеточных соединений.

Выявленная нами связь увеличения $fQRS-Ta$ и $sQRS-Ta$ со снижением ФВ ЛЖ у больных с хронической ИБС согласуется с данными литературы. Так, в работе Е. Кауа и соавт. [5] среди пациентов со стабильной стенокардией, направленных на коронарное шунтирование, у пациентов с увеличенным $fQRS-Ta$ ФВ ЛЖ оказалась значительно ниже, при этом увеличенный $fQRS-Ta$ стал независимым предиктором потребности в вазопрессорной поддержке в послеоперационном периоде и, соответственно, увеличения продолжительности пребывания в стационаре.

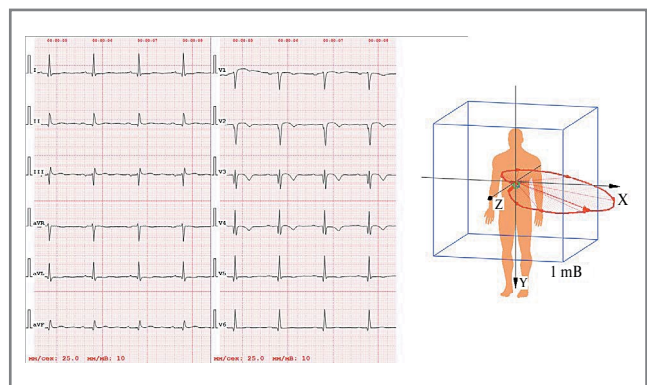


Рис. 3. ЭКГ и ВКГ больного с ИБС 64 лет с ФВ ЛЖ 57%. Ось QRS 34°, ось T 87°, $fQRS-Ta$ 53°, $sQRS-Ta$ 50°.

Fig. 3. ECG and vectorcardiography of a 64-year-old CAD patient with LVEF of 57%. QRS axis is 34°, T axis is 87°, $fQRS-Ta$ is 53°, $sQRS-Ta$ is 50°.

Однако есть данные о связи увеличения $sQRS-Ta$ у больных с хронической ИБС с наличием сопутствующих артериальной гипертензии, гиперлипидемии, СД и ожирения [11].

Возможно, на показатели глобальной электрической гетерогенности миокарда могут влиять и какие-то иные, пока неучтенные факторы. Так, высокие значения $fQRS-Ta$ (больше 120°) сохранялись у 15% пациентов со стабильной ИБС после операции реваскуляризации миокарда и программы кардиореабилитации, что являлось независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности при наблюдении в течение 4 лет [12].

Имеется целый ряд работ о связи увеличения $fQRS-Ta$ с тяжестью поражения коронарного русла как у пациентов со стабильной хронической ИБС [7, 8], так и у больных с острым ИМ с подъемом сегмента ST [9]. Интересным представляется наблюдение об уменьшении значений $fQRS-Ta$ в течение нескольких месяцев после успешных реваскуляризаций хронических окклюзий коронарных артерий [10].

Однако есть данные о связи увеличения $sQRS-Ta$ у больных с хронической ИБС с наличием сопутствующих артериальной гипертензии, гиперлипидемии, СД и ожирения [11].

Возможно, на показатели глобальной электрической гетерогенности миокарда могут влиять и какие-то иные, пока неучтенные факторы. Так, высокие значения $fQRS-Ta$ (больше 120°) сохранялись у 15% пациентов со стабильной ИБС после операции реваскуляризации миокарда и программы кардиореабилитации, что являлось независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности при наблюдении в течение 4 лет [12].

Заключение

У больных с хронической ИБС по мере снижения ФВ ЛЖ фронтальный и пространственный углы между векторами QRS и T нарастают. Применение данных показателей позволяет предположить наличие у пациента ХСН с сохраненной, умеренно сниженной и низкой ФВ ЛЖ со статистической значимостью различий для каждого типа ХСН. Определение фронтального и пространственного углов с достаточно высокими чувствительностью и специфичностью позволяет выявлять среди больных с хронической ИБС пациентов со сниженной ФВ ЛЖ.

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

ВКГ – векторкардиограмма
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ЛЖ – левый желудочек
СД – сахарный диабет
ФВ – фракция выброса

ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ – электрокардиография, электрокардиограмма
Эхо-КГ – эхокардиография, эхокардиограмма
fQRS-Ta – фронтальный угол QRS-T
sQRS-Ta – пространственный угол QRS-T

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076 [2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4076
2. Карпов Ю.А., Барбараш О.Л., Бощенко А.А., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца (2020–2021). *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;3:54–93 [Karpov YuA, Barbarash OL, Boschenko AA, et al. Eurasian Guidelines for the diagnostics and management of stable coronary artery disease (2020–2021). *Eurasian Heart Journal*. 2021;3:54–93 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2021-3-54-93
3. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083 [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
4. Zhang X, Zhu Q, Zhu L, et al. Spatial/Frontal QRS-T Angle Predicts All-Cause Mortality and Cardiac Mortality: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0136174. DOI:10.1371/journal.pone.0136174
5. Kaya E, Karabacak K, Kadan M, et al. Preoperative frontal QRS-T angle is an independent correlate of hospital length of stay and predictor of haemodynamic support requirement following off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;21(1):96–101. DOI:10.1093/icvts/ivv084
6. Zadeh B, Wambach JM, Lambers M, et al. QRS-T-angle in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) – a Comparison with Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Int J Med Sci*. 2020;17(15):2264–8. DOI:10.7150/ijms.44312
7. Akin H, Bilge Ö. Relationship between frontal QRS-T duration and the severity of coronary artery disease in who were non-diabetic and had stable angina pectoris. *Anatol J Cardiol*. 2021;25(8):572–8. DOI:10.5152/AnatolJCardiol.2021.33232
8. Kahraman S, Kalkan AK, Turkyilmaz AB, et al. Frontal QRS-T angle is related with hemodynamic significance of coronary artery stenosis in patients with single vessel disease. *Anatol J Cardiol*. 2019;22(4):194–201. DOI:10.14744/AnatolJCardiol.2019.99692
9. Dogan A, Kahraman S. Frontal QRS-T angle predicts coronary atherosclerotic burden in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2020;58:155–9. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2019.11.042
10. Uzun F, Güner A, Demir AR, et al. Improvement of the frontal QRS-T angle after successful percutaneous coronary revascularization in patients with chronic total occlusion. *Coron Artery Dis*. 2020;31(8):716–21. DOI:10.1097/MCA.0000000000000935
11. Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Доценко Ю.В., и др. Сопоставление интегральных показателей векторкардиограммы с клиническими данными у больных хронической ишемической болезнью сердца. *Евразийский кардиологический журнал*. 2018;3:38–43 [Sakhnova TA, Blinova EV, Dotsenko YuV, et al. Comparison of the integral indices of the vectorcardiogram with clinical data in patients with chronic coronary heart disease. *Eurasian Cardiological Journal*. 2018;3:38–43 (in Russian)].
12. Lazzeroni D, Bini M, Camaiera U, et al. Prognostic value of frontal QRS-T angle in patients undergoing myocardial revascularization or cardiac valve surgery. *J Electrocardiol*. 2018;51(6):967–72. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2018.08.028

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.04.2023



OMNIDOCTOR.RU

Провоспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО- α при инфекционном эндокардите

Е.О. Котова^{✉1-3}, А.Ю. Моисеева¹, Ж.Д. Кобалава^{1,2}, А.В. Лохонина^{1,4}, А.С. Писарюк^{1,2}, Т.А. Гусарова², Т.Х. Фатхудинов^{1,4}, Э.А. Домонова³

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

²ФГБУЗ «Клиническая больница им. В.В. Виноградова», Москва, Россия;

³ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

⁴Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить особенности макрофагов в тканях резецированных клапанов у оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом (ИЭ), их значения и связи с маркерами воспаления для повышения эффективности диагностики ИЭ.

Материалы и методы. Проспективно включены 25 взрослых пациентов с активным ИЭ (критерии Дюка 2015 г.) и 24 пациента с пороками сердца без ИЭ, госпитализированных в кардиохирургический стационар г. Москвы (2021–2022 гг.). Проведено стандартное лабораторно-инструментальное обследование по диагнозу ИЭ, включая этиологическую диагностику микробиологическими и молекулярно-биологическими методами, и эхокардиографическое исследование сердца. Дополнительно вычислялся нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ). Исследование макрофагов проводилось в тканях резецированных клапанов с определением экспрессии генов про- и противовоспалительных цитокинов, маркеров макрофагов (CD 68+) методом полимеразной цепной реакции Real Time.

Результаты. Выявлена высокая экспрессия провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-1 β , фактора некроза опухоли α и ИЛ-6 в группе оперированных пациентов с ИЭ с достоверными отличиями по ИЛ-1 β (Me [IQR] 0,00367 [0,00047–0,01553] против 0,00018 [0,00012–0,00262]; $p<0,05$) и ИЛ-6 (Me [IQR] 0,00338 [0,00066–0,01674] против 0,00054 [0,00044–0,00378]; $p<0,05$). Экспрессия противовоспалительных цитокинов макрофагами в тканях клапанов преобладала в группе контроля без достоверных отличий от пациентов с ИЭ. У всех обследованных выявлен маркер макрофагов CD 68+ с достоверным количественным преобладанием в группе пациентов с ИЭ. Не выявлено различий в экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов макрофагами в зависимости от наличия эмболических событий, внутрисердечных осложнений, этиологической принадлежности к *Staphylococcus aureus*, а также госпитальной летальности и комбинированной конечной точки (смерть от всех причин или рецидив ИЭ через 6 мес после операции) у пациентов с ИЭ с событиями или без. Цитокины ИЛ-1 β и ИЛ-6 положительно коррелировали между собой, с лейкоцитами и НЛИ. ROC-анализ определил, что ИЛ-1 β и НЛИ имели наиболее благоприятные характеристики для диагностики ИЭ: ИЛ-1 β AUC 0,816 ($p=0,02$), НЛИ AUC 0,807 ($p=0,03$). ИЛ-6 не показал диагностического значения при ИЭ. Пороговое значение для ИЛ-1 β составило 0,00029 (чувствительность – 86,4%, специфичность – 60,0%, прогностическая ценность отрицательного – 75,0% и положительного результата – 76,0%, AUC 0,761; $p=0,008$).

Заключение. Макрофаги клапанов пациентов с ИЭ экспрессируют высокие уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 вне зависимости от этиологической принадлежности или осложненного течения ИЭ. ИЛ-1 β обладает высокой диагностической ценностью для определения активности воспаления при ИЭ.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, цитокины, макрофаги, диагностика, прогноз

Для цитирования: Котова Е.О., Моисеева А.Ю., Кобалава Ж.Д., Лохонина А.В., Писарюк А.С., Гусарова Т.А., Фатхудинов Т.Х., Домонова Э.А. Провоспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО- α при инфекционном эндокардите. Терапевтический архив. 2024;96(4):342–348. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202711

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Котова Елизавета Олеговна** – д-р мед. наук, доц., доц. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, врач-кардиолог ФГБУЗ «КБ им. В.В. Виноградова», консультант организационно-методического отд. административно-управленческого подразделения ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». E-mail: kotova_eo@pfur.ru

Моисеева Александра Юрьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН

Кобалава Жанна Давидовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, врач-кардиолог ФГБУЗ «КБ им. В.В. Виноградова»

Лохонина Анастасия Вячеславовна – канд. биол. наук, доц. каф. гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, науч. сотр. НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Писарюк Александра Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУЗ «КБ им. В.В. Виноградова»

✉**Elizaveta O. Kotova.** E-mail: kotova_eo@pfur.ru; ORCID: 0000-0002-9643-5089

Alexandra Yu. Moiseeva. ORCID: 0000-0003-0718-5258

Zhanna D. Kobalava. ORCID: 0000-0002-5873-1768

Anastasiya V. Lokhonina. ORCID: 0000-0001-8077-2307

Alexandra S. Pisaryuk. ORCID: 0000-0003-4103-4322

Proinflammatory cytokines IL-6, IL-1 β , TNF- α in infective endocarditis

Elizaveta O. Kotova^{✉1–3}, Alexandra Yu. Moiseeva¹, Zhanna D. Kobalava^{1,2}, Anastasiya V. Lokhonina^{1,4}, Alexandra S. Pisaryuk^{1,2}, Tatyana A. Gusarova², Timur Kh. Fatkhudinov^{1,4}, Elvira A. Domonova³

¹Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Vinogradov Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

⁴Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the features of macrophages in the tissues of resected valves in operated patients with infective endocarditis (IE), their significance and interaction with inflammatory markers to improve the effectiveness of IE diagnosis.

Materials and methods. Prospectively the research included 25 adult patients with active IE (Duke criteria 2015) and 24 patients with heart defects without IE, hospitalized in a cardiosurgical hospital in Moscow (2021–2022). A standard laboratory and instrumental examination was carried out for the diagnosis of IE, including etiological diagnosis with microbiological and molecular biological methods, and echocardiographic examination of heart. Additionally, the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) was calculated. The study of macrophages was carried out in the tissues of resected valves with the determination of the expression of pro- and anti-inflammatory cytokine genes, macrophage markers (CD 68+) using real-time PCR.

Results. Increased expression of proinflammatory cytokines IL-1 β , TNF- α and IL-6 was revealed in the group of operated patients with IE with significant differences in IL-1 β (CI [IQR] 0.00367 [0.00047–0.01553] vs 0.00018 [0.00012–0.00262]; $p<0.05$) and IL-6 (CI [IQR] 0.00367 [0.00047–0.01553] vs 0.00018 [0.00012–0.00262]; $p<0.05$) and IL-6 (CI [IQR] 0.00338 [0.00066–0.01674] vs 0.00054 [0.00044–0.00378]; $p<0.05$). The expression of anti-inflammatory cytokines in valve tissues prevailed in the control group without significant differences from patients with IE. The macrophage marker CD 68+ was revealed in all examined patients with a significant quantitative predominance in the group of patients with IE. There were no differences in the expression of pro- and anti-inflammatory cytokines depending on the presence of embolic events, intracardiac complications, etiological affiliation to *S. aureus*, as well as hospital mortality and combined endpoint (death from all causes or recurrence of IE 6 months after surgery) in patients with IE with or without events. Cytokines IL-1 β and IL-6 positively correlated with each other, with leukocytes and NLR. ROC analysis determined that IL-1 β and NLR had the most favorable features for the diagnosis of IE [IL-1 β AUC 0.816 ($p=0.02$), NLR AUC 0.807 ($p=0.03$)]. IL-6 did not show a diagnostic value in IE. The threshold value for IL-1 β was 0.00029 (sensitivity 86.4%, specificity 60.0%, prognostic value of negative result 75.0% and positive 76.0%, AUC 0.761; $p=0.008$).

Conclusion. The valve macrophages of patients with IE express elevated levels of proinflammatory cytokines IL-1 β and IL-6, regardless of etiological affiliation or complicated course of IE. IL-1 β has a high diagnostic value for determining the inflammatory activity in IE.

Keywords: infective endocarditis, cytokines, macrophages, diagnosis, prognosis

For citation: Kotova EO, Moiseeva AY, Kobalava ZH, Lokhonina AV, Pisaryuk AS, Gusarova TA, Fatkhudinov TKh, Domonova EA. Proinflammatory cytokines IL-6, IL-1 β , TNF- α in infective endocarditis. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(4):342–348. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202711

Относительно высокая летальность при инфекционном эндокардите (ИЭ) определяет необходимость поиска быстрых маркеров диагностики для обеспечения своевременного начала лечения. Диагноз современного ИЭ устанавливается на основании модифицированных критериев Дюка 2023 г. [1], однако, когда результаты микробиологического исследования крови остаются негативными и визуализация при эхокардиографии затруднена, чувствительность критериев значительно снижается. Для улучшения этиологической диагностики ИЭ предложено проведение дополнительных иммунохимических и молекулярно-биологических исследований крови и/или тканей резецированных клапанов [1, 2]. Для решения проблем, связанных с трудностями визуализации, рекомендовано более широкое применение компьютерной томографии сердца, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с мечеными лейкоцитами и позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой [1]. Однако измерение сывороточных белков острой фазы и цитокинов также может иметь значение для быстрой диагностики ИЭ.

Цитокины образуются разными клетками – лимфоцитами, макрофагами, фибробластами, эндотелиальными клетками и другими, стимулируя образование антител и высвобождение белков острой фазы. Интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-1 β и фактор некроза опухоли α (ФНО- α) играют важную роль в процессах воспаления. Новое представление о патогенезе ИЭ в рамках иммунотромбоза основано на сложном взаимодействии возбудителя с тромбоцитами, эндотелием и иммунными клетками [3, 4]. Ключевым компонентом врожденного иммунитета являются макрофаги, участие которых исследовано недостаточно [5, 6]. Известна связь провоспалительных макрофагов с неблагоприятным прогнозом у пациентов с сепсисом [7, 8]. При ИЭ исследования экспрессии цитокинов макрофагами являются новой малоизученной областью [9–11].

В этом исследовании мы определили сывороточные уровни экспрессии генов про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с достоверным ИЭ, сравнили их титры с группой неинфицированных пациентов с пороками

Информация об авторах / Information about the authors

Гусарова Татьяна Анатольевна – зав. патологоанатомическим отделением ФГБУЗ «КБ им. В.В. Виноградова»

Tatyana A. Gusarova. ORCID: 0000-0003-1827-2197

Фатхудинов Тимур Хайсамудинович – д-р мед. наук, доц., зав. каф. гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН, вед. науч. сотр., доц. НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Timur Kh. Fatkhudinov. ORCID: 0000-0002-6498-5764

Домонова Эльвира Алексеевна – канд. биол. наук, рук. научной группы разработки новых методов диагностики оппортунистических и папилломавирусных инфекций отд. молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии»

Elvira A. Domonova. ORCID: 0000-0001-8262-3938

сердца, а затем оценили уровни каждого маркера с точки зрения подтверждения диагноза ИЭ.

Цель исследования – изучение особенностей макрофагов в тканях резецированных клапанов у оперированных пациентов с ИЭ, их значения и связи с маркерами воспаления для повышения эффективности диагностики ИЭ.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены 25 взрослых пациентов с верифицированным диагнозом активного ИЭ (критерии Дюка 2015 г.) и 24 пациента с пороками сердца без ИЭ, госпитализированных в кардиохирургический стационар г. Москвы с 2021 по 2022 г. Все пациенты подписали информированное согласие на сбор обезличенных медицинских данных. Исключались пациенты с неактивным ИЭ, небактериальным тромбоэндокардитом, активными онкологическими заболеваниями и получающие иммуносупрессивную терапию. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН (протокол №27 от 18.03.2021).

Всем пациентам выполнены стандартное лабораторно-инструментальное обследование по диагнозу ИЭ, в том числе микробиологическое исследование крови/тканей резецированных клапанов, при необходимости дополненное молекулярно-биологическими исследованиями, и эхокардиографическое исследование сердца. Дополнительно при выполнении клинического анализа крови оценивался расчетный индекс воспаления – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс – НЛИ (количество нейтрофилов/количество лимфоцитов). Группы являлись сопоставимыми по основным клинико-демографическим и лабораторно-инструментальным характеристикам (табл. 1).

Исследование макрофагов проводилось в тканях резецированных клапанов. Иссеченную ткань клапанов от каждого пациента помещали в консервирующий буфер для проведения полимеразной цепной реакции Real Time для исследования экспрессии генов провоспалительных (ИЛ-1 β , 6, 12, 23, ФНО- α , индуцируемая синтаза оксида азота – iNOS) и противовоспалительных (аргиназа 1 – Arg-1, ИЛ-10, 4, 13, матриксная металлопротеиназа – ММП-2, ММП-9, тканевой ингибитор металлопротеиназ – ТИМП-1, ТИМП-2) цитокинов макрофагами.

Из полученных образцов выделяли тотальную РНК с помощью набора RNeasy Plus Mini Kit (QIAGEN, Германия). С полученной матрицы тотальной РНК осуществляли синтез копий ДНК готовым набором реактивов MMLV RT kit (Евроген, Россия). С полученными копиями ДНК ставили реакцию с помощью готовых наборов реактивов qPCRmix-HS SYBR, содержащих флуоресцентный интеркалирующий краситель Sybr Green I (Евроген, Россия). Праймеры для исследования методом полимеразной цепной реакции подбирали с помощью программы Primer-BLAST в соответствии с общепринятыми требованиями. Выбранные праймеры для определения генов макрофагов синтезированы фирмой «Евроген» (Россия). Для анализа экспрессии генов использовали метод определения порогового цикла (Ct) и вычисления относительной экспрессии гена по методу M. Pfaffl [12] с учетом рекомендаций J. Vandesompele и соавт. [13]. В качестве эндогенного контроля выбран ген *Gapdh*. Дифференциальная экспрессия ключевых генов, регулирующих воспаление, – провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и маркеров макрофагов (CD 68+) – позволила определить роль этой клеточной популяции для заболевания. От каждого пациента исследование проведено однократно.

Таблица 1. Характеристика оперированных пациентов с ИЭ и с клапанными пороками сердца без ИЭ
Table 1. Characteristics of operated patients with infective endocarditis (IE) and with valvular heart disease without infective endocarditis

Показатель	Пациенты с ИЭ (n=25)	Пациенты без ИЭ (n=24)
Мужчины, абс. (%)	18 (72,0)	16 (66,7)
Возраст, Ме [IQR]	55,5 [44,0–70,0]	61,5 [50,8–68,0]
Индекс Чарлсона, Ме [IQR]	3,0 [1,0–6,0]	4,0 [2,0–5,0]
Размер вегетаций, мм, Ме [IQR]	15,5 [0,0–20,0]	–
Фракция выброса ЛЖ, Ме [IQR]	60,0 [56,0–64,0]	58,0 [50,0–63,0]
Гемоглобин, г/л, Ме [IQR]	104,8 [87,5–123,8]	116,0 [101,0–133,0]
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме [IQR]	10,2 [7,9–14,4]*	7,8 [6,2–9,8]*
НЛИ, Ме [IQR]	5,9 [3,4–9,6]*	3,0 [2,1–5,9]*
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Ме [IQR]	205,0 [148,3–246,8]	208,8 [178,0–241,0]
Креатинин, мкмоль/л, Ме [IQR]	97,5 [76,1–121,0]	83,6 [71,8–99,7]

Примечание. Ме [IQR] – медиана и интерквартильный размах [25; 75]; *здесь и далее в табл. 2: p<0,05.

Для изучения значимости про- и противовоспалительных маркеров оценивались следующие конечные точки: комбинированный показатель (смерть от всех причин или рецидив ИЭ в течение 6 мес после операции), госпитальная летальность, внутрисердечные осложнения (абсцесс, фистула, перфорация створки клапана и т.д.), эмболические события, инфекционные послеоперационные осложнения (ранний протезный ИЭ, сепсис).

Математическую и статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакетов прикладного программного обеспечения IBM SPSS Statistics, Version 27 и Excel 2016 (Microsoft, США). Для описания количественных переменных использовали среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD; для параметрических данных) или медиану (Me) и интерквартильный размах [IQR] (для непараметрических данных). С целью оценки нормальности распределения применялись тест Колмогорова-Смирнова, Skewness тест. Достоверность различий между двумя группами по количественным переменным оценивали при помощи U-критерия Манна-Уитни (для непараметрических данных) и t-теста Стьюдента (для параметрических данных). Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для определения достоверности различий качественных показателей использовали критерии хи-квадрат (χ^2) и точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проведен с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена, последний рассчитывался при переменных, имеющих ненормальное распределение. Для сравнения относительных показателей в зависимых совокупностях применялся тест МакНемара. Для сравнения абсолютных показателей в зависимых совокупностях при ненормальном распределении

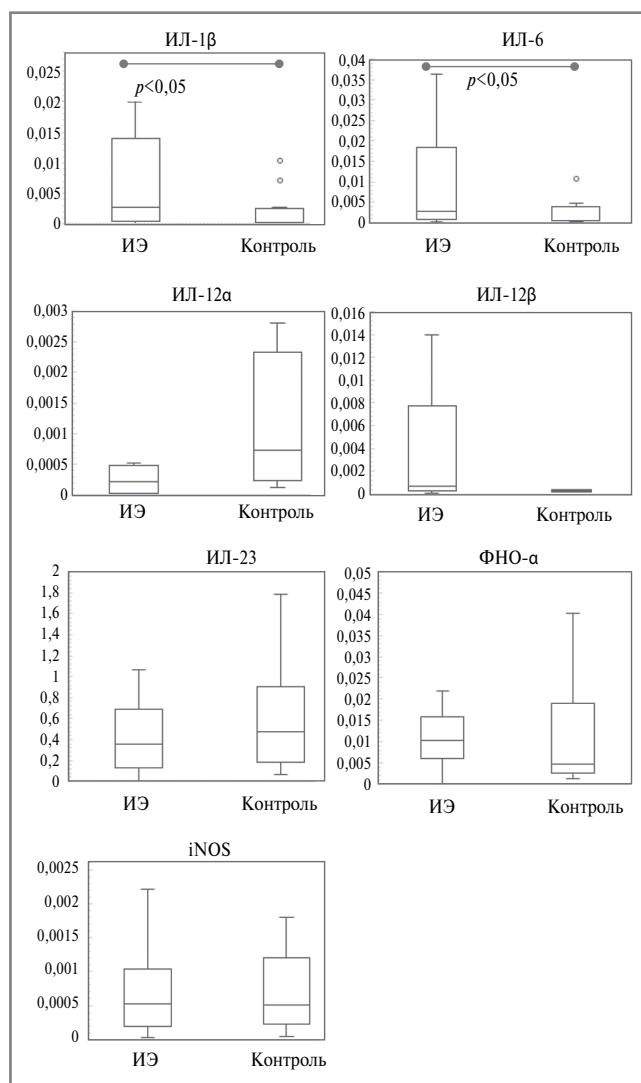


Рис. 1. Сравнение экспрессии провоспалительных цитокинов макрофагами в тканях клапанов у оперированных пациентов с ИЭ и с клапанными пороками без ИЭ (контроль).

Fig. 1. Comparison of pro-inflammatory cytokine expression by macrophages in valve tissues in operated patients with IE and with valvular malformations without IE (control).

использовался критерий Уилкоксона (Wilcoxon), при нормальном распределении – критерий Стьюдента (t -test). Для оценки диагностической эффективности и влияния показателей использовали ROC-анализ с определением площади под ROC-кривой (AUC). Пороговые значения устанавливались на основе ROC-анализа (AUC) с выбором балла отсечения при оптимальном соотношении чувствительности и специфичности. Во всех видах анализа статистически значимым считалось значение $p < 0,05$.

Результаты

При исследовании экспрессии цитокинов макрофагами в тканях клапанов показано, что наиболее высокие значения провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 получены в группе оперированных пациентов с ИЭ, однако значимые отличия имелись только в отношении ИЛ-1 β (Me [IQR] 0,00367 [0,00047–0,01553] против 0,00018 [0,00012–0,00262]; $p < 0,05$) и ИЛ-6 (Me [IQR] 0,00338 [0,00066–0,01674] про-

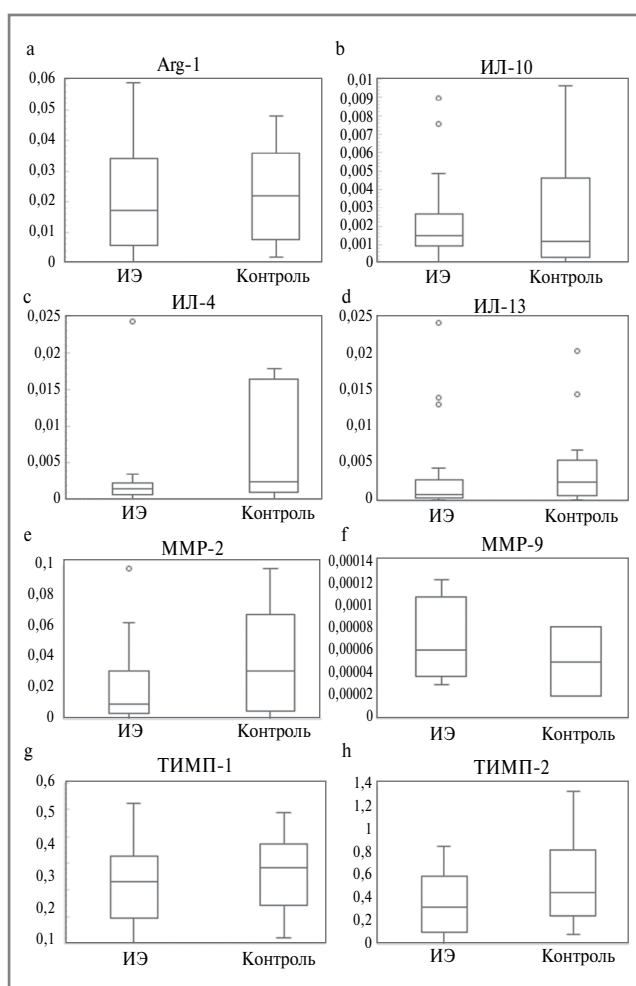


Рис. 2. Сравнение экспрессии противовоспалительных цитокинов макрофагами в тканях клапанов у оперированных пациентов с ИЭ и с клапанными пороками без ИЭ.

Fig. 2. Comparison of expression of anti-inflammatory cytokines by macrophages in valve tissues in operated patients with IE and with valvular malformations without IE.

тив 0,00054 [0,00044–0,00378]; $p < 0,05$); **рис. 1.** В отношении остальных провоспалительных цитокинов (ИЛ-12, ИЛ-23, iNOS) достоверных различий между оперированными пациентами с ИЭ и пороками сердца без ИЭ не получено.

При исследовании экспрессии противовоспалительных цитокинов (Arg-1, ИЛ-10, 4, 13, ММР-2, ММР-9, ТИМР-1, ТИМР-2) макрофагами в тканях клапанов у оперированных пациентов с ИЭ и с пороками сердца без ИЭ более высокие значения отмечались в группе контроля, однако достоверных различий не получено (**рис. 2**).

При этом у всех включенных пациентов основной группы и группы контроля отмечалось наличие маркера макрофагов CD 68+, что позволяло определить роль именно макрофагов в экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов, с достоверным количественным преобладанием в группе оперированных пациентов с ИЭ (**рис. 3**).

По результатам исследования провоспалительных и противовоспалительных цитокинов макрофагами в зависимости от наличия эмболических событий, внутрисердечных осложнений, этиологической принадлежности к *S. aureus*, а также госпитальной летальности и комбинированной конечной

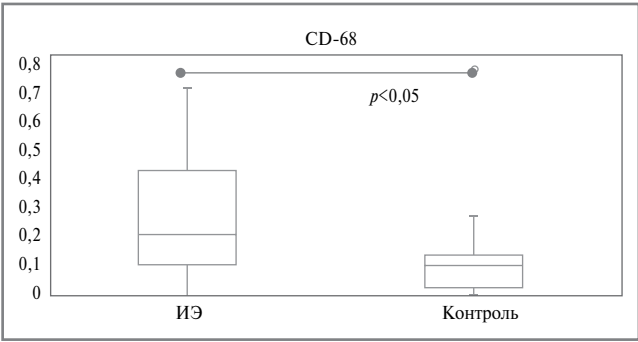


Рис. 3. Сравнение экспрессии маркера макрофагов CD 68+ в тканях клапанов у оперированных пациентов с ИЭ и с клапанными пороками без ИЭ.
Fig. 3. Comparison of CD68+ macrophage marker expression in valve tissues in operated patients with IE and with valvular malformations without IE.

Таблица 2. Корреляционный анализ взаимосвязей провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-6 с лабораторными маркерами
Table 2. Correlation analysis of the relationship of pro-inflammatory cytokines IL-1β and IL-6 with laboratory markers

Маркеры	ИЛ-1β	ИЛ-6
ИЛ-1β	–	$r=0,78^*$
ИЛ-6	$r=0,78^*$	–
Гемоглобин, $\times 10^{12}/л$	$r=-0,71^*$	$r=-0,36$
RDW, %	$r=0,31$	$r=0,20$
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	$r=0,77^*$	$r=0,70^*$
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	$r=0,25$	$r=0,36$
НЛИ	$r=0,67^*$	$r=0,76^*$

точки (смерть от всех причин или рецидив ИЭ через 6 мес после операции) достоверных различий между оперированными пациентами с ИЭ с событиями или без не получено.

При изучении взаимосвязей провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-6 с лабораторными маркерами у оперированных пациентов с ИЭ показано, что ИЛ-1β и ИЛ-6 имеют сильные и умеренно положительные связи между собой, с уровнем лейкоцитов и НЛИ (табл. 2).

При проведении ROC-анализа выявлено, что ИЛ-1β, лейкоцитоз и НЛИ продемонстрировали наиболее благоприятные характеристики для применения в качестве диагностических тестов у пациентов с ИЭ – площадь под кривой для ИЛ-1β составила 0,816 ($p=0,02$), для НЛИ – 0,807 ($p=0,03$), для лейкоцитов – 0,714 ($p=0,03$). ИЛ-6 не показал прогностической значимости в качестве диагностического теста у пациентов с ИЭ. Пороговое значение ИЛ-1β для диагностики активности ИЭ составило 0,00029 (чувствительность – 86,4%, специфичность – 60,0%, прогностическая ценность отрицательного результата 75,0% и прогностическая ценность положительного результата 76,0%, площадь под кривой – 0,761; $p=0,008$); **рис. 4.**

Таким образом, при изучении экспрессии цитокинов макрофагами в тканях клапанов оперированных пациентов с ИЭ отмечено преобладание провоспалительных маркеров, в первую очередь за счет ИЛ-1β и ИЛ-6, без достоверных отличий в отношении противовоспалительных маркеров при сравнении с группой контроля (оперирован-

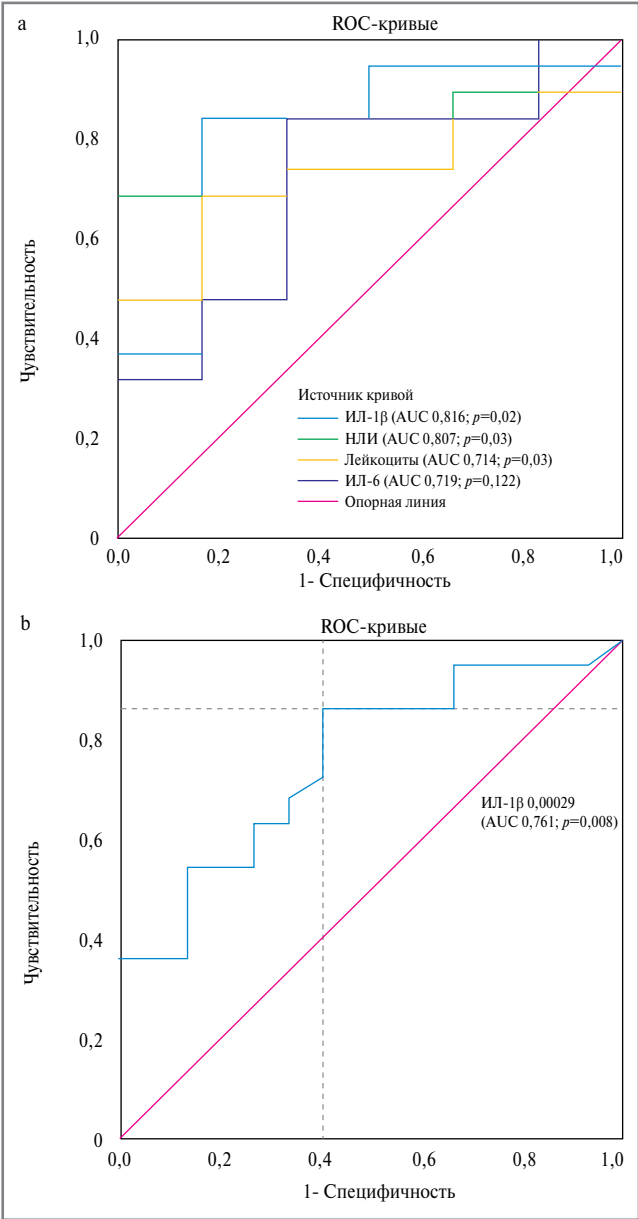


Рис. 4. ROC-кривая диагностических характеристик ИЛ-1β, уровня лейкоцитов, НЛИ и ИЛ-6 при сравнении оперированных пациентов с ИЭ и с клапанными пороками без ИЭ (контроль): а – диагностические характеристики маркеров для выявления ИЭ; б – определения порогового значения ИЛ-1β.
Fig. 4. ROC curve of the diagnostic characteristics of IL-1β, WBC, NLI and IL-6 when comparing operated patients with IE and with valvular malformations without IE (control): a – diagnostic characteristics of markers for the detection of infectious endocarditis; b – IL-1β threshold.

ные пациенты с пороком сердца без ИЭ). При этом не получено достоверных различий по уровню экспрессии про- или противовоспалительных цитокинов среди пациентов с ИЭ в зависимости от наличия осложнений или стафилококковой принадлежности ИЭ. При пороговом значении ИЛ-1β 0,00029 продемонстрирована его высокая диагностическая ценность для оценки активности воспаления при ИЭ, превосходящая параметр повышенного уровня лейкоцитов и сопоставимая с НЛИ.

Обсуждение

Морфофункциональные характеристики макрофагов у пациентов с инфекциями кровотока исследованы недостаточно, преимущественно при сепсисе с преобладанием экспериментальных данных. При изучении экспрессии цитокинов показана разнонаправленная связь с про- и противовоспалительными фенотипами макрофагов [5, 6, 9, 14]. Макрофаги являются ключевым компонентом врожденного иммунитета, широко распространены в различных тканях и выполняют множественные функции, включая секрецию различных типов про- и противовоспалительных цитокинов [6, 14–16]. Ряд исследователей продемонстрировали, что у пациентов с сепсисом развивается дисбаланс между M1- и M2-фенотипами макрофагов [7, 8, 14, 17]. Патогенез ИЭ остается не до конца изученным процессом, при этом предполагается связь провоспалительных цитокинов, в первую очередь экспрессируемых макрофагами, с развитием локальной и системной воспалительной реакции, повреждением тканей клапанов и индукцией прокоагулянтной активности, определяющих формирование вегетаций.

Мы изучили экспрессию цитокинов макрофагами у оперированных пациентов с ИЭ, что позволило выявить тенденции к преобладанию провоспалительных цитокинов с достоверными отличиями по уровню ИЛ-1 β и ИЛ-6 от оперированных пациентов с клапанными пороками без ИЭ, что ранее показано в экспериментальных исследованиях на животных и единичных клинических исследованиях [18–21]. Интересным оказалось отсутствие различий по уровню экспрессии провоспалительных цитокинов у пациентов с ИЭ в зависимости от наличия осложнений, этиологии ИЭ и госпитальной летальности, что ранее также отмечено P. Alter и соавт. (2002 г.) и R. Watkin и соавт. (2007 г.) [19, 20]. ИЭ, вызванный *S. aureus*, традиционно ассоциирован с тяжелым деструктивным поражением клапанного аппарата, в связи с чем предположение о провоспалительных цитокинах, в первую очередь ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α , как основных участников патогенеза является обоснованным [10]. Несмотря на то, что мы не получили достоверных отличий между пациентами со стафилококковым и нестафилококковым ИЭ, мы наблюдали не менее чем в 2 раза более высокие уровни провоспалительных цитокинов при ИЭ, вызванном *S. aureus*, что определяет необходимость проведения дальнейших исследований.

Взаимодействие полиморфноядерных нейтрофилов с макрофагами может быть новым малоизученным механизмом, определяющим степень развития воспаления. В нашем исследовании при изучении связи провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 с маркерами воспаления у пациентов с ИЭ показано наличие корреляционных связей с лейкоцитами и НЛИ. При этом ИЛ-1 β с определенным пороговым значением 0,00029 при исследовании тканей клапанов продемонстрировал наиболее благоприятные характеристики в качестве диагностического маркера воспаления по сравнению с пациентами без ИЭ, соответствующего по значимости НЛИ. Аналогичные данные ранее продемонстрированы только в отношении ИЛ-6 и С-реактивного белка [19].

В серии ранее выполненных исследований также не удалось выявить достоверных различий в отношении повышенной экспрессии ФНО- α у пациентов с ИЭ, как при сравнении с группой контроля, так и в зависимости от осложненного течения ИЭ [18, 19]. Данное обстоятельство может быть объяснено истощением активности иммунных клеток при постоянной их стимуляции в условиях длительного воспаления, что характерно для ИЭ, и, вероятно, проявляется в снижении экспрессии некоторых цитоки-

нов, в частности ФНО- α , однако данное предположение также требует дальнейшего изучения.

Таким образом, у пациентов с ИЭ выявлена значимая экспрессия провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 в тканях клапанов с сильной корреляцией с НЛИ и высокой диагностической ценностью для определения активности воспаления при ИЭ.

Заключение

Макрофаги клапанов пациентов с ИЭ экспрессируют высокие уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 вне зависимости от этиологической принадлежности или осложненного течения ИЭ. ИЛ-1 β обладает высокой диагностической ценностью для определения активности воспаления при ИЭ.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Е.О. Котова – разработка концепции, дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи, ответственный за все аспекты работы; А.Ю. Моисеева – сбор и хранение биологического материала, анализ и интерпретация данных; Ж.Д. Кобалава – разработка концепции, дизайна, обоснование рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи; А.В. Лохонина – обработка и исследование биологического материала, анализ и интерпретация данных, редактирование рукописи; А.С. Писарюк – разработка концепции, дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи, редактирование рукописи; Т.А. Гусарова – обработка и исследование биологического материала, анализ и интерпретация данных, редактирование рукописи; Т.Х. Фатхудинов – разработка концепции, дизайна, обоснование рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи; Э.А. Домонова – проведение молекулярно-биологических исследований, анализ и интерпретация данных, редактирование рукописи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. E.O. Kotova – development of concept, design, analysis and interpretation of data, substantiation of manuscript, final approval for publication of manuscript, responsible for all aspects of work; A.Yu. Moiseeva – collection and storage of biological material, analysis and interpretation of data; Zh.D. Kobalava – concept development, design, manuscript justification, final approval for the publication of manuscript; A.V. Lkhonina – biological material processing and research, data analysis and interpretation, manuscript editing; A.S. Pisaryuk – concept development, data design, analysis and interpretation, manuscript justification, manuscript editing; T.A. Gusarova – processing and research of biological material, data analysis and interpretation, manuscript editing; T.Kh. Fatkhudinov – conception, design, manuscript substantiation, final approval for publication of the manuscript; E.A. Domonova – conducting molecular biological studies, analysis and interpretation of data, editing the manuscript.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект №22-75-10012) с использованием биоматериала человека, собранного и сохраняемого в рамках научной программы. Оборудование для сбора, хранения и транспортировки биоматериала человека, оборудование для обследования

пациентов приобретены за счет средств Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Funding source. The work was carried out with the support of a grant from the Russian Scientific Fund (project 22-75-10012) using human biomaterial collected and stored within the framework of the scientific program. Equipment for the collection, storage and transportation of human biomaterial, equipment for the examination of patients have been acquired at the Strategic Academic Leadership Program of RUDN University, Moscow, Russia.

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 ФГАОУ ВО РУДН (протокол №27 от 18.03.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of RUDN University, Moscow, Russia, Protocol 27 of 18.03.2021. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

ИЛ - интерлейкин

ИЭ - инфекционный эндокардит

ММП - матриксная металлопротеиназа

НЛИ - нейтрофильно-лимфоцитарный индекс

ТИМП - тканевой ингибитор металлопротеиназ

ФНО-α - фактор некроза опухоли α

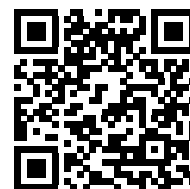
Arg-1 - аргиназа 1

iNOS - индуцируемая синтаза оксида азота

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Delgado V, Marsan NA, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2023;ehad193. DOI:10.1093/eurheartj/ehad193
- Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д., и др. Современные тренды этиологической диагностики инфекционного эндокардита. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;17(1):153-64 [Kotova EO, Domonova EA, Kobalava ZD, et al. Modern trends in identification of causative agents in infective endocarditis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(1):153-64 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-14
- Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303:1532-5. DOI:10.1126/science.1092385
- Писарюк А.С., Замарашкина В.А., Сафарова Н.Б., и др. Роль нарушений в системе гемостаза при инфекционном эндокардите: связь с возбудителем, биомаркеры, место анти тромботической терапии (систематический обзор). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;18(3):320-31 [Pisaryuk AS, Zamarashkina VA, Safarova NB, et al. Coagulation Disorders in Infective Endocarditis: Role of Pathogens, Biomarkers, Antithrombotic Therapy (Systematic Review). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(3):320-31 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-14
- Федоров А.А., Ермак Н.А., Герашенко Т.С., и др. Поляризация макрофагов: механизмы, маркеры и факторы индукции. *Сибирский онкологический журнал*. 2022;21(4):124-36 [Fedorov AA, Ermak NA, Gerashchenko TS, et al. Polarization of macrophages: mechanisms, markers and factors of induction. *Siberian Journal of Oncology*. 2022;21(4):124-36 (in Russian)]. DOI:10.21294/1814-4861-2022-21-4-124-136
- Pérez S, Rius-Pérez S. Macrophage Polarization and Reprogramming in Acute Inflammation: A Redox Perspective. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(7):1394. DOI:10.3390/antiox11071394
- Bozza FA, Salluh JJ, Japiassu AM, et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Crit Care*. 2007;11(2):R49. DOI:10.1186/cc5783
- Benoit M, Desnues B, Mege JL. Macrophage polarization in bacterial infections. *J Immunol*. 2008;181(6):3733-9. DOI:10.4049/jimmunol.181.6.3733
- Weinstock M, Grimm I, Dreier J, et al. Genetic Variants in Genes of the Inflammatory Response in Association with Infective Endocarditis. *PLoS One*. 2014;9(10):e110151. DOI:10.1371/journal.pone.0110151
- Тазина С.Я., Федорова Т.А., Семененко Н.А., и др. Диагностическая и прогностическая роль маркеров воспаления и сосудистого эндотелиального фактора роста при инфекционном эндокардите. *Клиническая медицина*. 2017;95(7):618-22 [Tazina SYa, Fedorova TA, Semenenko NA, et al. Diagnostic and prognostic role of markers of inflammation and vascular endothelial growth factor in infective endocarditis. *Clinical Medicine (Russian journal)*. 2017;95(7):618-22 (in Russian)]. DOI:10.18821/0023-2149-2017-95-7-618-622
- Diab M, Tasar R, Sponholz C, et al. Changes in inflammatory and vasoactive mediator profiles during valvular surgery with or without infective endocarditis: A case control pilot study. *PLoS One*. 2020;151(2):e0228286. DOI:10.1371/journal.pone.0228286
- Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic Acids Res*. 2001;29(9):e45. DOI:10.1093/nar/29.9.e45
- Vandesompele J, De Preter K, Pattyn F, et al. Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. *Genome Biol*. 2002;3(7):research0034. DOI:10.1186/gb-2002-3-7-research0034
- Chen X, Liu Y, Gao Y, et al. The roles of macrophage polarization in the host immune response to sepsis. *Int Immunopharmacol*. 2021;96:107791. DOI:10.1016/j.intimp.2021.107791
- Artemova D, Vishnyakova P, Fomina M, et al. Polarized Macrophages As Potential Anti-Endometrioid agent. *FASEB J*. 2022;36(S1):0506. DOI:10.1096/fasebj.2022.36.S1.0R506
- Vishnyakova P, Poltavets A, Karpulevich E, et al. The response of two polar monocyte subsets to inflammation. *Biomed Pharmacother*. 2021;139:111614. DOI:10.1016/j.biopha.2021.111614
- Qiu P, Liu Y, Zhang J. Review: the Role and Mechanisms of Macrophage Autophagy in Sepsis. *Inflammation*. 2019;42(1):6-19. DOI:10.1007/s10753-018-0890-8
- Rawczynska-Englert I, Hryniewiecki T, Dzierzanowska D. Evaluation of serum cytokine concentrations in patients with infective endocarditis. *J Heart Valve Dis*. 2000;9(5):705-9.
- Watkin RW, Harper LV, Vernallis AB, et al. Pro-inflammatory cytokines IL 6, TNF-alpha, IL 1beta, procalcitonin, lipopolysaccharide binding protein and C-reactive protein in infective endocarditis. *J Infect*. 2007;55(3):220-5. DOI:10.1016/j.jinf.2007.05.174
- Alter P, Hoeschen J, Ritter M, Maisch B. Usefulness of cytokines interleukin-6 and interleukin-2R concentrations in diagnosing active infective endocarditis involving native valves. *Am J Cardiol*. 2002;89(12):1400-4. DOI:10.1016/s0002-9149(02)02353-6
- Christiansen JG, Jensen HE, Jensen LK, et al. Systemic inflammatory response and local cytokine expression in porcine models of endocarditis. *APMIS*. 2014;122:292-300. DOI:10.1111/apm.12145

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

Показатели работы миокарда левого желудочка у пациентов с отрицательным результатом пробы при стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой

М.Н. Алёхин^{1,2}, Н.Ф. Радова^{1,2}, С.П. Лешинская³, С.И. Иванов⁴

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Определить возможности выявления пациентов со значимым поражением коронарного русла с помощью оценки показателей работы миокарда левого желудочка (ЛЖ), несмотря на полученный отрицательный результат пробы при стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) с физической нагрузкой.

Материалы и методы. В исследование включены 79 пациентов с предполагаемой или подтвержденной ранее ишемической болезнью сердца, из них 47 мужчин (59%), у которых получен отрицательный результат пробы при проведении стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой с использованием тредмила. С помощью методики построения кривых «давление–деформация» в покое и на максимуме нагрузки рассчитывали индекс глобальной работы (GWI), глобальную конструктивную работу (GCW), глобальную потерянную работу, эффективность глобальной работы (GWE).

Результаты. При схожих систолическом артериальном давлении и фракции выброса ЛЖ между контрольной группой и группой пациентов с односудистым поражением коронарных артерий на максимуме нагрузки выявлена достоверная разница в GWI, GCW и GWE. У пациентов с многосудистым поражением коронарных артерий GWI и GCW на максимуме нагрузки также значимо отличались от контрольной группы.

Заключение. При проведении стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой с получением отрицательного или недостоверного результата пробы может быть рекомендована оценка показателей работы миокарда ЛЖ для более точной диагностики ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: работа миокарда, кривая «давление–деформация», ишемическая болезнь сердца, отрицательная проба, стресс-эхокардиография

Для цитирования: Алёхин М.Н., Радова Н.Ф., Лешинская С.П., Иванов С.И. Показатели работы миокарда левого желудочка у пациентов с отрицательным результатом пробы при стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой. Терапевтический архив. 2024;96(4):349–355. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202681

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Performance of the left ventricular myocardium in patients with a negative test result during exercise stress echocardiography

Mikhail N. Alekhin^{1,2}, Natalya F. Radova^{1,2}, Svetlana P. Leshchinskaia³, Sergey I. Ivanov⁴

¹Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²Central Clinical Hospital with Clinic of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

³Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

⁴Clinical Hospital of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To determine the possibility of identifying patients with significant coronary artery disease (CAD) by evaluation of the left ventricular (LV) myocardial work indicators by constructing pressure-strain loops despite a negative test result during exercise stress echocardiography.

Materials and methods. The study included 79 patients with suspected or previously confirmed CAD, of which 47 (59%) men, who had a negative test result during exercise stress echocardiography on the treadmill. Global work index (GWI), global constructive work (GCW), global wasted work (GWW) and global work efficiency (GWE) were evaluated using the technique of constructing pressure-strain loops at rest and at peak exercise.

Results. With similar systolic blood pressure and LV ejection fraction at peak exercise between the control group and the group of patients with single-vessel CAD, there was revealed significant difference in GWI, GCW and GWE at peak exercise. In patients with multi-vessel CAD, GWI and GCW also significantly differed from the control group at peak exercise.

Conclusion. The evaluation of LV myocardial work indicators may be recommended for a more accurate diagnosis of CAD in negative or unreliable test results during exercise stress echocardiography.

Keywords: myocardial work, pressure-strain loop, coronary artery disease, negative test, stress echocardiography

For citation: Alekhin MN, Radova NF, Leshchinskaia SP, Ivanov SI. Performance of the left ventricular myocardium in patients with a negative test result during exercise stress echocardiography. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(4):349–355. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202681

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Алёхин Михаил Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ, зав. отд.-нием функциональной диагностики ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой». E-mail: mike.nikolaich@yandex.ru

✉ Mikhail N. Alekhin. E-mail: mike.nikolaich@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9725-7528

Введение

Оценка показателей работы миокарда (РМ) левого желудочка (ЛЖ) путем построения кривых «давление–деформация» – это новая перспективная эхокардиографическая методика количественной оценки систолической функции сердца, основанная на расчете глобальной продольной систолической деформации (ГПСД) с помощью технологии спекл-трекинг и измерении периферического артериального давления (АД) в плечевой артерии [1], главное достоинство которой состоит в учете влияния постнагрузки сердца на сократимость ЛЖ [2]. В ранее проведенных исследованиях показана возможная польза от использования оценки показателей РМ ЛЖ в диагностике ишемической болезни сердца (ИБС) [3, 4]. Особенно интересны работы по применению методики оценки РМ ЛЖ при проведении стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ), одного из самых доступных визуализирующих методов диагностики ИБС [5], когда возможно оценить показатели РМ как в покое, так и в условиях увеличенной постнагрузки сердца [6].

Известно, что при возникновении нарушений локальной сократимости (НЛС) ЛЖ, т.е. при положительной пробе по ЭхоКГ-критериям ишемии, показатели деформации и РМ ЛЖ закономерно снижаются в ишемизированных сегментах, что в свою очередь может вызвать снижение соответствующих глобальных показателей [7]. Недостижение пациентом субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), т.е. недостоверный результат нагрузочной пробы, может вызываться различными причинами: низкая тренированность, усталость, возникновение болей в суставах и т.д. [8]. Также более низкие значения показателей РМ при недостоверном результате пробы могут обуславливаться полученным меньшим систолическим АД (САД) при меньшем уровне выполненной нагрузки. В связи со всем этим актуальным представляется исследование показателей РМ ЛЖ у пациентов, показавших отрицательный результат пробы при проведении стресс-ЭхоКГ.

Цель исследования – определить возможности выявления пациентов со значимым поражением коронарного русла с помощью оценки показателей РМ ЛЖ путем построения кривых «давление–деформация», несмотря на полученный отрицательный результат пробы при стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой.

Материалы и методы

В исследование включены 79 пациентов в возрасте от 30 до 83 лет, из них 47 (59%) мужчин, проходивших стационарное лечение в ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» в период с сентября 2019 по март 2021 г. Критериями включения в исследование стали подозрение на наличие у пациента ИБС или ранее установленный клинический диагноз ИБС; проведение стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой и инвазивной селективной коронароангиографии (КАГ) в течение одной госпитализации; фракция выброса (ФВ) ЛЖ в покое $\geq 50\%$, отсутствие НЛС ЛЖ в покое по данным трансторакальной ЭхоКГ; оптимальная визуализация ЛЖ, отрицательный результат нагрузочной пробы по ЭхоКГ-критериям ишемии

при проведении стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой; добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ (протокол №12/2019 от 17.09.2019).

У всех пациентов оценивались данные анамнеза и медицинской документации, проводились инструментальные исследования: регистрация и оценка электрокардиограммы, трансторакальная ЭхоКГ, стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле, инвазивная селективная КАГ по методу Judkins. Пациенты направлялись на КАГ, несмотря на получение отрицательного результата стресс-ЭхоКГ, в связи с высоким риском наличия значимого поражения коронарных артерий (КА) по мнению лечащих врачей и в связи с высокими значениями предтестовой вероятности наличия ИБС. По результатам КАГ пациенты разделены на 3 группы: 35 пациентов без значимого стенозирования КА (контрольная группа); 32 пациента со значимым стенозом в одной из трех крупных эпикардиальных КА; 12 пациентов с многосудистым поражением коронарного русла (у них выявлены значимые стенозы или окклюзии двух или трех крупных КА, в том числе стеноз $\geq 50\%$ ствола левой КА). Под значимым стенозом подразумевалось сужение $\geq 75\%$ просвета артерии или ее крупной ветви [9].

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась на аппарате GE Vivid E95 с помощью секторного фазированного датчика M5S с частотой 3,5 МГц. Проводились стандартные измерения размеров и объемов камер сердца, толщины стенок ЛЖ с расчетом массы миокарда (ММ) [10]. Стресс-ЭхоКГ выполнялась в соответствии с общепризнанными правилами ее проведения с дозированной физической нагрузкой по протоколу Bruce на тредмиле GE Healthcare Series 2100 с регистрацией электрокардиограммы и ЧСС в покое и во время нагрузки, АД измерялось вручную сфигмоманометром в плечевой артерии [11]. Использовали двухэтапный протокол стресс-ЭхоКГ с регистрацией данных в исходном состоянии и сразу после прекращения нагрузки на тредмиле.

Наряду с визуальной оценкой сократимости ЛЖ при ЭхоКГ-исследовании в исходном состоянии и сразу после прекращения нагрузки на тредмиле для расчета показателей РМ ЛЖ оценивали ГПСД с помощью технологии спекл-трекинг, определяли моменты открытия и закрытия митрального и аортального клапанов с помощью импульсно-волнового доплера или визуально из трехкамерной верхушечной позиции. С помощью методики построения кривых «давление–деформация» офлайн рассчитывали показатели глобальной РМ ЛЖ в покое и на максимуме нагрузки:

- 1) индекс глобальной РМ (GWI) – вся работа, совершаемая ЛЖ за период времени от закрытия до открытия митрального клапана, определяемая как площадь петли «давление–деформация» (измеряется в мм рт. ст.×%);
- 2) глобальная конструктивная работа (GCW) – выполненная миокардом ЛЖ работа, способствующая изгнанию крови во время систолы (мм рт. ст.×%), отражает укорочение кардиомиоцитов во время систолы

Информация об авторах / Information about the authors

Радова Наталья Федоровна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ, врач отделения функциональной диагностики ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой»

Лешинская Светлана Павловна – студентка ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Иванов Сергей Игоревич – канд. мед. наук, врач отделения кардиологии ФГБУ КБ

Natalya F. Radova. ORCID: 0000-0001-8085-3166

Svetlana P. Leshchinskaia. ORCID: 0009-0004-4482-990X

Sergey I. Ivanov. ORCID: 0000-0002-6768-1045

Таблица 1. Клиническая характеристика, данные трансторакальной ЭхоКГ и стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле исследованных пациентов с отрицательным результатом пробы по группам
Table 1. Clinical characteristics, transthoracic echocardiography and treadmill exercise stress echocardiogram (stress-EchoCG) data of the studied patients with a negative test result by groups

Показатели	Пациенты без значимых стенозов КА (n=35)	Пациенты с односторонним поражением КА (n=32)	Пациенты с многосторонним поражением КА (n=12)
Мужчины, абс. (%)	18 (51)	19 (59)	10 (83)
Возраст, лет	53,0±10,6	64,5±9,7	66,4±7,5
ИМТ, кг/м ²	25,87 (23,43–29,50)	27,57 (25,75–30,83)	26,00 (24,00–29,75)
ППТ, м ²	1,93±0,22	1,94±0,19	1,89±0,15
Курение, абс. (%)	14 (40)	14 (44)	6 (50)
Дислипидемия, абс. (%)	20 (57)	24 (75)	10 (83)
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	25 (71)	25 (78)	12 (100)
Сахарный диабет, абс. (%)	9 (26)	10 (31)	7 (58)
ИБС, ранее диагностированная, абс. (%)	18 (51)	20 (62)	9 (75)
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	2 (6)	4 (12)	4 (33)
ЧКВ в анамнезе, абс. (%)	7 (20)	12 (37)	4 (33)
КДР ЛЖ, мм	47,7±3,8	49,2±4,4	48,9±3,7
ММ ЛЖ, г	169,07±41,53	178,59±37,35	181,05±45,90
иММ ЛЖ, г/м ²	91,38±18,15	96,48±17,86	97,04±20,16
КДО ЛЖ, мл	108,6±23,3	107,2±22,6	104,4±29,0
Е/А	0,98±0,30	0,85±0,33	0,72±0,23
Объем ЛП, мл	55,3±12,3	60,6±15,4	63,7±10,2
САД в покое, мм рт. ст.	125,0 (120,0–130,0)	130,0 (125,0–140,0)	122,5 (120,0–130,0)
САД на максимуме нагрузки, мм рт. ст.	185,0 (170,0–200,0)	175,0 (165,0–190,0)	180,0 (180,0–190,0)
ЧСС в покое, уд./мин	66,0 (60,0–76,0)	64,0 (59,0–72,0)	69,0 (63,5–72,5)
ЧСС на максимуме нагрузки, уд./мин	142,5 (134,0–151,0)	135,0 (127,0–143,0)	134,5 (130,5–145,0)
ФВ ЛЖ в покое, %	62,0 (57,5–67,5)	60,0 (55,0–65,0)	65,5 (59,0–70,0)
ФВ ЛЖ на максимуме нагрузки, %	68,0 (64,0–71,0)	65,0 (63,0–68,0)	63,0 (61,0–67,0)
Средний уровень нагрузки, METS	9,8 (7,0–10,0)	7,0 (7,0–7,1)	7,0 (7,0–7,0)
Время нагрузки, мин	8,0 (5,3–9,1)	5,3 (5,0–7,0)	5,3 (4,5–6,4)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ППТ – площадь поверхности тела, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КДР – конечно-диастолический размер, иММ – индекс ММ, КДО – конечно-диастолический объем, ЛП – левое предсердие. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), при нормальном распределении – в виде $M\pm SD$, при распределении, отличном от нормального, – в виде $Me (Q1-Q3)$. Примечания в тексте. Жирным выделены значения показателей со статистически значимым отличием при сравнении с контрольной группой ($p<0,05$).

и их удлинение в фазу изоволюмического расслабления;

- 3) глобальная потерянная работа (GWW) – выполненная миокардом работа, которая не способствует изгнанию крови из полости ЛЖ (мм рт. ст.×%), отражает удлинение кардиомиоцитов во время систолы и их укорочение в фазу изоволюмического расслабления;
- 4) эффективность глобальной РМ (GWE) – отношение конструктивной работы к сумме конструктивной и потерянной работ ($GCV/[GCV + GWW]$); измеряется в %) [12].

Также рассчитывали изменения (Δ) значений показателей глобальной РМ ЛЖ в ответ на нагрузку, выраженные в процентах.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ SPSS 23.0. Вид распределения выборок оценивался с помощью критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении результаты представлены в

виде среднего значения и стандартного отклонения и оценивались с помощью t -критерия Стьюдента, при ненормальном – в виде медианы, 25 и 75-го перцентилей и оценивались с помощью критерия Манна–Уитни. Категориальные показатели выражались в процентах и сравнивались с помощью χ^2 -критерия Пирсона. В программе MedCalc проведен ROC-анализ, статистическая разница между ROC-кривыми оценивалась с помощью метода DeLong. Различия признавались достоверными при уровне значимости $p<0,05$. Число исследуемых пациентов, необходимое для включения в исследование, определялось по формулам R. Lehr и M. Bland для средних величин, проведен расчет минимального объема каждой из сравниваемых групп, который составил 25 участников.

Результаты

Группы пациентов сопоставимы по антропометрическим показателям, ЭхоКГ-показателям ЛЖ, ММ ЛЖ (табл. 1). Все пациенты с поражением КА оказались досто-

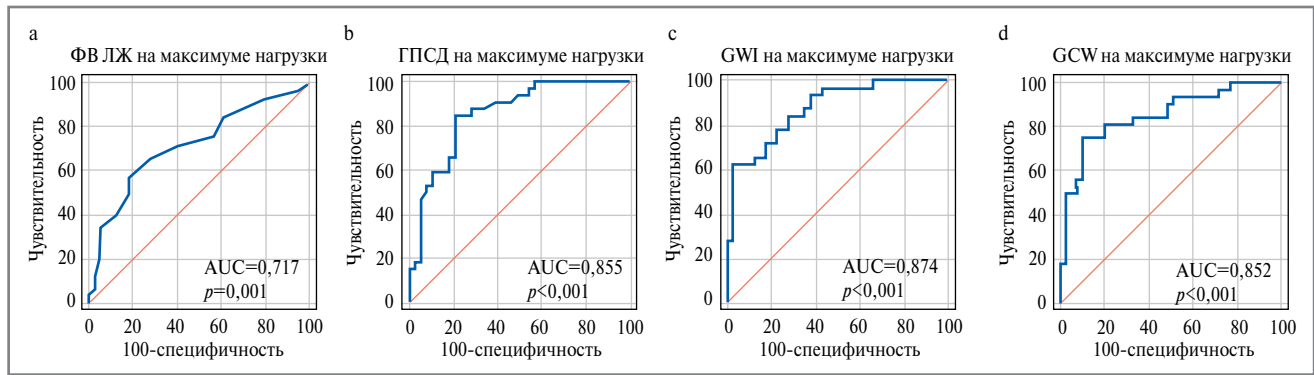


Рис. 1. ROC-кривые, демонстрирующие возможности ФВ ЛЖ (a), ГПСД (b), GWI (c) и GCW (d) на максимуме нагрузки в выявлении пациентов с отрицательным результатом пробы и значимым поражением КА.

Fig. 1. ROC curves showing the capabilities of the left ventricular ejection fraction (a), global longitudinal systolic deformation (b), left ventricular GWI myocardial index (c), global constructive work (GCW) (d) at the maximum load in identifying patients with a negative test result and significant coronary artery lesion.

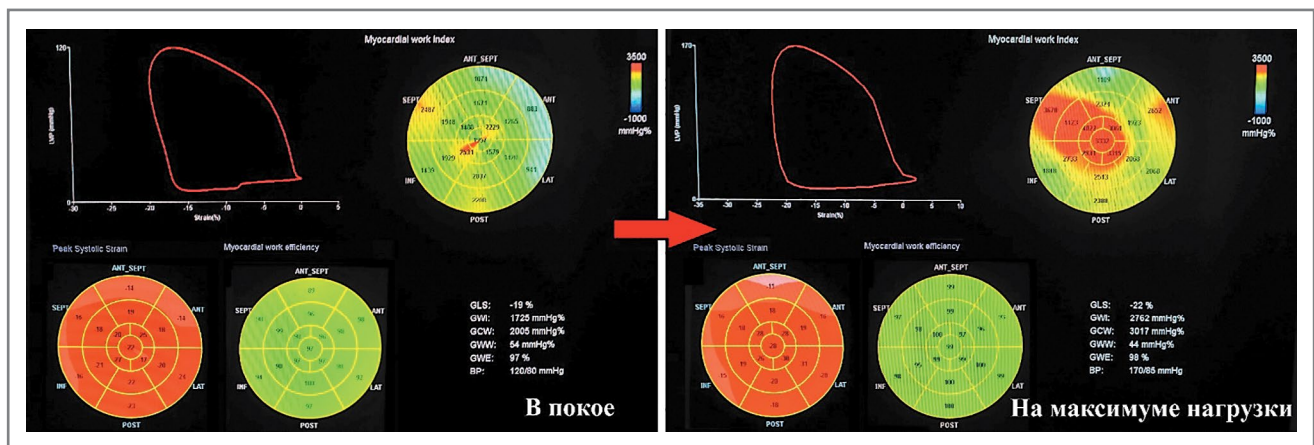


Рис. 2. Пример оценки показателей РМ ЛЖ в покое и на максимуме нагрузки у пациентки 68 лет с отрицательным результатом пробы при проведении стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой. По данным КАГ – стеноз 85% на границе п/3-с/3 ПМЖВ, стеноз 70% в устье диагональной ветви (артерия малого диаметра), стеноз 80% в с/3 ПКА.

Примечание. ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, ПКА – правая коронарная артерия.

Fig. 2. An example of assessment of the left ventricular myocardium performance at rest and at the maximum load in a 68-year-old patient with a negative test result during an exercise stress-EchoCG. Coronary angiography showed stenosis of 85% at the border of the anterior and middle third of the anterior interventricular branch, stenosis of 70% at the ostium of the diagonal branch (small diameter artery), stenosis of 80% in the middle third of the right coronary artery.

верно старше. Пациенты с многососудистым поражением достоверно чаще страдали гипертонической болезнью, сахарным диабетом, постинфарктным кардиосклерозом.

Показатели САД, толерантности к нагрузке и ФВ ЛЖ в покое не различались между группами пациентов. У пациентов с многососудистым поражением оказалась достоверно ниже ФВ ЛЖ на максимуме нагрузки, также все пациенты с поражением КА показывали меньшее время нагрузки.

Для оценки диагностического значения показателей РМ ЛЖ в выявлении пациентов с отрицательным результатом пробы и значимым поражением КА выполнен ROC-анализ (рис. 1). Для сравнения диагностической возможности выявления любого значимого стенозирования КА также построены ROC-кривые для ФВ ЛЖ и ГПСД на максимуме нагрузки (рис. 1, a, b): площадь под кривой для ФВ ЛЖ составила $AUC\ 0,72 \pm 0,06$ (95% доверительный интервал – ДИ 0,60–0,82); для ГПСД $AUC\ 0,85 \pm 0,04$ (95% ДИ 0,75–0,93). Для GWI и GCW на максимуме нагрузки (рис. 1, c, d) получено хорошее качество моделей ($AUC\ 0,87 \pm 0,04$; 95% ДИ 0,77–

0,94 и $0,85 \pm 0,05$; 95% ДИ 0,75–0,92 соответственно) с чувствительностью 62% и специфичностью 97% для значения GWI 2589 мм рт. ст.×% и 75 и 90% соответственно для значения GCW 3223 мм рт. ст.×%. При сравнении ROC-кривых оценка как GWI, так и GCW достоверно превосходила оценку ФВ ЛЖ на максимуме нагрузки в выявлении пациентов с отрицательным результатом пробы и значимым поражением КА ($p < 0,05$), однако при сравнении ROC-кривых GWI и GCW с ROC-кривой ГПСД ЛЖ не получено статистической разницы.

На рис. 2 представлен пример оценки показателей РМ ЛЖ у пациентки с отрицательным результатом пробы при проведении стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой с многососудистым поражением КА по данным КАГ. На диаграммах вида «бычий глаз» отмечается недостаточный прирост индекса региональной РМ и снижение региональной продольной деформации у сегментов ЛЖ, принадлежащих бассейну передней межжелудочковой ветви и правой коронарной артерии (базальные и средние передне-перегородочные, нижние, нижне-боковые).

Таблица 2. Показатели глобальной РМ ЛЖ в покое и на максимуме нагрузки и их изменения у пациентов с отрицательным результатом пробы при проведении стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой по группам
Table 2. Indicators of global LV performance at rest and at maximum load and their changes in patients with a negative test result during exercise stress-EchoCG by groups

Показатели	Пациенты без значимых стенозов КА (n=35)	Пациенты с однососудистым поражением КА (n= 32)	Пациенты с многососудистым поражением КА (n=12)
ГПСД в покое, %	-20,0 (-19,0--22,2)	-19,9 (-18,8--21,9)	-19,2 (-17,8--21,8)
ГПСД на максимуме нагрузки, %	-22,3 (-20,2--23,8)	-20,7 (-18,9--21,8)	-19,6 (-18,5--21,9)
ΔГПСД, %	+9 (+0--16)	+3 (-7--8)	+1 (-10--4)
ГWI в покое, мм рт. ст.×%	2036,9±314,8	2023,5±262,4	1963,7±257,3
ГWI на максимуме нагрузки, мм рт. ст.×%	3131,2±443,8	2638,7±511,3	2708,2±546,4
ΔGWI, %	+56 (+35--75)	+29 (+19--38)	+14 (-8--48)
GCW в покое, мм рт. ст.×%	2268,6±320,3	2351,1±329,5	2241,0±322,4
GCW на максимуме нагрузки, мм рт. ст.×%	3758,6±487,4	3150,0±427,7	3216,1±444,5
ΔGCW, %	+64 (+53--81)	+33 (+26--48)	+35 (+16--52)
ГWW в покое, мм рт. ст.×%	73,0 (49,5--103,0)	95,0 (66,0--218,0)	83,0 (70,5--111,5)
ГWW на максимуме нагрузки, мм рт. ст.×%	179,0 (106,0--332,0)	290,0 (131,0--335,0)	206,0 (113,0--401,0)
ΔGWW, %	+165 (+81--281)	+131 (+79--287)	+203 (+90--336)
GWE в покое, %	96,0 (94,5--97,0)	95,0 (92,0--96,0)	95,5 (92,5--96,5)
GWE на максимуме нагрузки, %	94,0 (92,0--97,0)	92,0 (89,0--95,0)	93,0 (91,0--96,0)
ΔGWE, %	-2 (-4--0)	-3 (-5--1)	-2 (-4--1)

Обсуждение

К настоящему времени представлено небольшое количество исследований, посвященных возможному применению оценки показателей РМ ЛЖ при стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой. Ни в одном из них не проводилось анализа значений показателей отдельно для группы пациентов с отрицательным результатом пробы в зависимости от наличия значимого поражения коронарного русла. Динамика изменения показателей РМ ЛЖ в ответ на нагрузку, полученная в нашем исследовании у пациентов без значимых стенозов КА, практически совпадает с результатами исследования А. Borgie и соавт., описанными для нормального ответа показателей на нагрузку (т.е. для отрицательной пробы) при стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой [6]. В ряде исследований доказано, что показатели РМ ЛЖ, оцененные в покое, при отсутствии НЛС и сохранной ФВ ЛЖ (>50%) в покое позволяют заподозрить наличие у пациента значимого поражения коронарного русла и тем самым улучшить диагностические возможности стресс-ЭхоКГ [3, 8, 12]. Так N. Edwards и соавт. установили, что наиболее сильными предикторами истинно-положительной пробы при проведении стресс-ЭхоКГ (т.е. положительной пробы с подтвержденным наличием значимых стенозов КА по данным КАГ) являлись GWI (AUC 0,73) и ГПСД (AUC 0,70) в покое [7]. Значения GWI в покое ≤1391 мм рт. ст.×% предсказывали истинно-положительную пробу с чувствительностью 94% и специфичностью 73%. В этом исследовании не получено статистически значимых различий в показателях деформации и РМ ЛЖ в покое между 193 пациентами с отрицательным результатом пробы и 39 пациентами с ложноположительным результатом. Отметим, что ограничением и важным отличием исследования N. Edwards и соавт. от на-

шего являлось выполнение КАГ только пациентам с положительным результатом пробы [7]. В нашем исследовании ГПСД и показатели РМ ЛЖ в покое не различались между группами пациентов без стенозов КА и со значимым поражением КА, что также может быть связано с включением в исследование только пациентов с отрицательным результатом пробы, и в связи с этим, возможно, более тренированных, адаптированных к физической нагрузке пациентов, способных достичь субмаксимальной ЧСС и имеющих более высокие значения показателей РМ ЛЖ изначально. В другом аналогичном исследовании N. Edwards и соавт. представили вариант определения сократительного резерва с помощью новых показателей и продемонстрировали различия в изменениях значений показателей в ответ на нагрузку у пациентов с положительным результатом пробы и со значимым поражением КА и у пациентов с отрицательной пробой: ΔGWI составило -8,6±511 мм рт. ст.×% против +398±404 мм рт. ст.×%; ΔGCW +208±550 мм рт. ст.×% против +818±457 мм рт. ст.×%; ΔGWE -7,6%±6,6% против -4,8%±4,5% [13]. В нашем исследовании получены схожие результаты (табл. 2) только для групп пациентов с отрицательным результатом пробы. На примере ΔGCW можно отметить, что при оценке глобальных показателей РМ ЛЖ при проведении стресс-ЭхоКГ разница между наличием и отсутствием у пациента значимого поражения КА может заключаться в недостаточном приросте значений показателей. В исследовании J. Lin и соавт., включившем 85 пациентов со стенокардией напряжения и без ранее диагностированной ИБС в анамнезе, направленных на стресс-ЭхоКГ и КАГ, GWW и GWE на максимуме нагрузки статистически значимо различались между группами пациентов без значимых стенозов КА и со значимым поражением КА и явля-

лись самыми сильными предикторами наличия значимого поражения КА [14]. При ROC-анализе для GWE на максимуме нагрузки получена лучшая площадь под кривой (AUC 0,836) среди всех показателей РМ ЛЖ, а комбинация GWW в восстановительном периоде и GWE на максимуме нагрузки показала еще большую диагностическую значимость в выявлении пациентов со значимыми стенозами КА (AUC 0,856). В нашем исследовании также выявлены статистически значимо сниженные значения эффективности глобальной РМ на максимуме нагрузки у пациентов с односторонним поражением КА (см. табл. 2). Однако при ROC-анализе лучшие модели кривых получены для GWI и GCW на максимуме нагрузки (см. рис. 1).

К ограничениям нашего исследования относятся малая выборка пациентов, особенно в группе с многососудистым поражением КА, неучет реакции АД на нагрузку (возможная разница в числе пациентов с нормальной и гипертонической реакцией АД между группами и связанные с этим различия в значениях показателей РМ ЛЖ). С помощью сравнения ROC-кривых показано преимущество над оценкой ФВ ЛЖ на максимуме нагрузки, однако диагностическая ценность GWI и GCW являлась сопоставимой с ГПСД, так как между этими показателями не выявлено статистических различий.

Из всего изложенного можно сделать вывод, что оценка показателей РМ ЛЖ путем построения кривых «давление-деформация» является дополнительной методикой количественной оценки ишемии миокарда, которая наравне со спекл-трекинг ЭхоКГ может занять свое место в диагностике стабильной ИБС. По нашему мнению, оно обосновано более точным и надежным исключением значимого атеросклеротического поражения коронарного русла при получении нормального прироста значений исследуемых показателей в ответ на нагрузку при отрицательном результате стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой.

Заключение

При подозрении на наличие у пациента ИБС и проведении стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой с получением отрицательного или недостоверного результата пробы может быть рекомендована оценка показателей РМ ЛЖ с помощью построения кривых «давление-деформация» для более точной диагностики ИБС. При оценке показателей глобальной РМ ЛЖ при проведении стресс-ЭхоКГ

снижение или недостаточный прирост значений индекса глобальной РМ и глобальной конструктивной работы в ответ на нагрузку позволяют заподозрить наличие значимого атеросклеротического поражения КА.

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

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

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ (протокол №12/2019 от 17.09.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation (protocol No. 12/2019 of 17.09.2019). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

АД – артериальное давление
ГПСД – глобальная продольная систолическая деформация
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КА – коронарная артерия
КАГ – коронароангиография
ЛЖ – левый желудочек
ММ – масса миокарда
НЛС – нарушение локальной сократимости

РМ – работа миокарда
САД – систолическое артериальное давление
Стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография
ФВ – фракция выброса
ЧСС – частота сердечных сокращений
GCW – глобальная конструктивная работа
GWE – эффективность глобальной работы миокарда
GWI – индекс глобальной работы миокарда левого желудочка
GWW – глобальная потерянная работа

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Russell K, Eriksen M, Aaberge L, et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *Eur Heart J*. 2012;33(6):724-33. DOI:10.1093/eurheartj/ehs016
- Ilardi F, D'Andrea A, D'Ascenzi F, et al. Myocardial Work by Echocardiography: Principles and Applications in Clinical Practice. *J Clin Med*. 2021;10(19):4521. DOI:10.3390/jcm10194521
- Sabatino J, De Rosa S, Leo I, et al. Prediction of Significant Coronary Artery Disease Through Advanced Echocardiography: Role of Non-invasive Myocardial Work. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:719603. DOI:10.3389/fcvm.2021.719603
- Boe E, Russell K, Eek C, et al. Non-invasive myocardial work index identifies acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation-acute coronary syndrome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(11):1247-55. DOI:10.1093/ehjci/jev078

5. Российское кардиологическое общество. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076 [Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076 (in Russian)]. DOI:10.15829/291560-4071-2020-4076
6. Borrie A, Goggin C, Ershad S, et al. Noninvasive Myocardial Work Index: Characterizing the Normal and Ischemic Response to Exercise. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(10):1191-200. DOI:10.1016/j.echo.2020.05.003
7. Edwards NFA, Scalia GM, Sabapathy S, et al. Resting global myocardial work can improve interpretation of exercise stress echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(8):2409-17. DOI:10.1007/s10554-021-02216-0
8. Нагрузочные тесты в клинической практике. Под ред. С.Ю. Бартош-Зеленой. СПб.: АРГУС, 2018 [Bartosh-Zelenaya SYu, eds. *Nagruzochnyye testy v klinicheskoi praktike*. Saint Petersburg: ARGUS, 2018 (in Russian)].
9. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(17):2212-41. DOI:10.1016/j.jacc.2017.02.001
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14. DOI:10.1016/j.echo.2014.10.003
11. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, et al. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(1):1-41.e8. DOI:10.1016/j.echo.2019.07.001
12. Edwards NFA, Scalia GM, Shiino K, et al. Global Myocardial Work Is Superior to Global Longitudinal Strain to Predict Significant Coronary Artery Disease in Patients With Normal Left Ventricular Function and Wall Motion. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(8):947-57. DOI:10.1016/j.echo.2019.02.014
13. Edwards NFA, Scalia GM, Putrino A, et al. Myocardial work and left ventricular contractile reserve during stress echocardiography: An angiographic validation. *Echocardiography*. 2021;38(10):1711-21. DOI:10.1111/echo.15194
14. Lin J, Wu W, Gao L, et al. Global Myocardial Work Combined with Treadmill Exercise Stress to Detect Significant Coronary Artery Disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2022;35(3):247-57. DOI:10.1016/j.echo.2021.10.009

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.08.2023



Особенности влияния пробиотика, содержащего *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, на микробиоту кишечника и клинические симптомы синдрома раздраженного кишечника

К.Н. Халаиджева^{✉1}, Н.В. Никитина², О.В. Астрашкова², В.Н. Дроздов¹, Г.Г. Мелконян^{2,3}, Е.В. Ших¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ г. Москвы «Госпиталь для ветеранов войн №3» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Одним из важных звеньев патогенеза синдрома раздраженного кишечника (СРК) является изменение состава кишечной микробиоты (МБК), в связи с чем применение пробиотиков в комплексной терапии может быть рассмотрено как патогенетическое лечение данного функционального заболевания.

Цель. Изучить эффективность применения пробиотика на состав МБК и динамику симптомов у пациентов с СРК с преобладанием дисарии (СРК-Д) или запора (СРК-З).

Материалы и методы. Исследованы 10 пациентов с СРК-Д и 7 больных с СРК-З, в течение 28 дней принимавших пробиотик, в состав которого входили *Lactobacillus acidophilus* 1,25×10⁹ КОЕ, *Bifidobacterium lactis* – 1,25×10⁹ КОЕ, *Lactobacillus paracasei* – 1,25×10⁹ КОЕ, *Lactobacillus rhamnosus* – 1,25×10⁹ КОЕ. Динамика симптомов оценена при помощи опросника Gastrointestinal Symptom Rating Scale, а также проанализирован состав МБК до и после приема пробиотика методом секвенирования 16S рРНК образцов кала.

Результаты. В обеих группах нами обнаружено статистически значимое снижение уровня *Proteobacteria* и повышение *Firmicutes*. У пациентов с СРК-З отмечалось уменьшение *Negativicutes*, которые, напротив, увеличились у пациентов с СРК-Д. Индекс α -разнообразия Шеннона у больных с СРК-З был статистически значимо ниже, чем у больных с СРК-Д: 1,55 vs 2,74 ($p=0,1$). На фоне применения отмечалось увеличение микробного разнообразия: у больных с СРК-Д до 3,01, а у больных с СРК-З – до 2,68. На фоне изменений МБК отмечали положительную динамику симптомов заболевания на фоне приема пробиотика.

Заключение. Полученные результаты отражают положительное влияние пробиотиков у пациентов с СРК-Д и СРК-З, что позволяет уточнить роль МБК в развитии СРК и рекомендовать их прием в составе комплексной терапии данного заболевания.

Ключевые слова: микробиота, секвенирование, пробиотик, синдром раздраженного кишечника

Для цитирования: Халаиджева К.Н., Никитина Н.В., Астрашкова О.В., Дроздов В.Н., Мелконян Г.Г., Ших Е.В. Особенности влияния пробиотика, содержащего *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, на микробиоту кишечника и клинические симптомы синдрома раздраженного кишечника. Терапевтический архив. 2024;96(4):356–363. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202690

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Халаиджева Ксения Николаевна – аспирант каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: Kseniyakhalaidzheva@mail.ru

✉Kseniia N. Khalaidzheva. E-mail: Kseniyakhalaidzheva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5484-0537

Никитина Наталья Владимировна – зав. гастроэнтерологическим отделением ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3»

Natal'ia V. Nikitina. ORCID: 0009-0008-7037-2375

Астрашкова Оксана Викторовна – врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3»

Oksana V. Astrashkova. ORCID: 0009-0000-5432-2791

Дроздов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Vladimir N. Drozdov. ORCID: 0000-0002-0535-2916

Мелконян Георгий Геннадьевич – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3», проф. каф. хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО

George G. Melkonyan. ORCID: 0000-0001-7234-4185

Ших Евгения Валерьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), дир. Института профессионального образования

Evgenia V. Shikh. ORCID: 0000-0001-6589-7654

Features of the effect of a probiotic, containing *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on the intestinal microbiota and clinical symptoms of irritable bowel syndrome

Kseniia N. Khalaidzheva^{✉1}, Natal'ia V. Nikitina², Oksana V. Astrashkova², Vladimir N. Drozdov¹, George G. Melkonyan^{2,3}, Evgenia V. Shikh¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Hospital for War Veterans No. 3, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. One of the important links in the pathogenesis of irritable bowel syndrome (IBS) is a change in the composition of the microbiota, and therefore, the use of probiotics in complex therapy can be considered as a pathogenetic treatment of this functional disease.

Aim. To study the effectiveness of probiotic use on the composition of the intestinal microbiota and the dynamics of symptoms in patients with IBS with predominance of diarrhea (IBS-D) or constipation (IBS-C).

Materials and methods. 10 patients with IBS-D and 7 patients with IBS-C who took a probiotic for 28 days, which included: *Lactobacillus acidophilus* 1.25×10⁹ CFU, *Bifidobacterium lactis* – 1.25×10⁹ CFU, *Lactobacillus paracasei* – 1.25×10⁹ CFU, *Lactobacillus rhamnosus* – 1.25×10⁹ CFU. The dynamics of symptoms was assessed using the Gastrointestinal Symptom Rating Scale, and the composition of the microbiota before and after taking the probiotic was analyzed by sequencing 16S pRNA of stool samples.

Results. In both groups, we found a statistically significant decrease in the level of *Proteobacteria* and an increase in *Firmicutes*. In patients with IBS-C, there was a decrease in *Negativicutes*, which, on the contrary, increased in patients with IBS-D. Shannon's diversity index in patients with IBS-C was statistically significantly lower than in patients with IBS-D 1.55 vs 2.74 ($p=0.1$). Against the background of the application, there was an increase in microbial diversity in patients with IBS-D, it increased to 3.01, and in patients with IBS-C to 2.68. Against the background of changes in the microbiota, there was a positive dynamics of disease symptoms against the background of taking probiotics.

Conclusion. The results obtained reflect the positive effect of probiotics in patients with IBS-D and IBS-C, which makes it possible to clarify the role of microbiota in the development of IBS and recommend their use as part of complex therapy for this disease.

Keywords: microbiota, sequencing, probiotic, irritable bowel syndrome

For citation: Khalaidzheva KN, Nikitina NV, Astrashkova OV, Drozdov VN, Melkonyan GG, Shikh EV. Features of the effect of a probiotic, containing *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on the intestinal microbiota and clinical symptoms of irritable bowel syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(4):356–363. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202690

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – функциональное заболевание желудочно-кишечного тракта, характеризующееся повторяющейся болью в животе, которая связана с дефекацией и изменением частоты и/или формы стула. В настоящее время выделяют 4 основные формы СРК: с преобладанием диареи (СРК-Д), преобладанием запоров (СРК-З), смешанный вариант и неклассифицируемый СРК [1].

Согласно данным систематического обзора, в который вошло 80 исследований и 260 960 человек, суммарная распространенность СРК составила 11,2% (95% доверительный интервал 9,8–12,8) и колебалась от 1,1 до 45,0% в зависимости от исследуемой страны. Согласно данным метаанализа также отмечена наибольшая распространенность заболевания среди женщин, а основной возраст пациентов был до 50 лет [2].

В 2023 г. опубликовано многоцентровое исследование, включающее 790 пациентов с диагнозом СРК, установленным на основании Римских критериев IV, целью которого было описание популяции пациентов с данным диагнозом на территории Российской Федерации. Согласно полученным результатам, как и в ранее упомянутом обзоре, отмечено преобладание женского пола, а средний возраст составил 34,0±7,5 года [3].

В настоящее время одну из важных ролей в патогенезе СРК отводят микробиоте кишечника (МБК) и изменению ее качественного и количественного состава при сравнении со здоровым человеком [4–9]. Так, согласно данным крупного систематического обзора, в который вошли 24 исследования, у пациентов с СРК отмечено повышенное содержание бактерий семейств *Enterobacteriaceae*, *Lactobacillaceae* и *Bacteroidales* и сниженный уровень *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* и *Clostridiales* при сравнении со здоровыми добровольцами [10].

Пробиотики – один из доступных способов для коррекции МБК. Применение пробиотиков рекомендовано для облегчения боли в животе, нормализации частоты и консистенции стула у пациентов с СРК согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России [11]. Эффективность применения пробиотиков, а также небольшое количество побочных эффектов при лечении СРК отражены в нескольких систематических обзорах и метаанализах, в том числе с использованием Римских критериев IV [12–14].

Целью нашего исследования было изучение динамики симптомов, а также оценка МБК до и после применения биологически активной добавки к пище «Солгар Мультидофилус плюс» (Solgar Advanced Multi-Billion Dophilus, «Солгар Витамин») у пациентов с СРК-Д.

Материалы и методы

В наше исследование включены и успешно закончили его 10 пациентов с СРК-Д и 7 пациентов с СРК-З. Клиническая характеристика представлена в табл. 1. Диагноз установлен согласно Римским критериям IV и клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России [1, 11]. Критериями не включения были: возраст моложе 18 лет; беременность, кормление грудью; применение в течение последних 4 нед: антибактериальных препаратов, глюкокортикостероидов, пре- и пробиотиков, ингибиторов протонной помпы; прочие условия, которые, по мнению исследователя, препятствуют включению добровольца в исследование или могут привести к досрочному выбыванию добровольца из исследования.

Пациентам рекомендована диета и по показаниям медикаментозная терапия: миотропные спазмолитики (мебеверин), оболочка семян подорожника овального,

смектит диоктаэдрический. Каждый пациент получал биологически активную добавку – пробиотик «Солгар Мультидофилус плюс» («Солгар Витамин») по 1 капсуле в сутки в течение 28 дней. В состав данного пробиотика входят *Lactobacillus acidophilus* 1,25×10⁹ КОЕ, *Bifidobacterium lactis* – 1,25×10⁹ КОЕ, *Lactobacillus paracasei* – 1,25×10⁹ КОЕ, *Lactobacillus rhamnosus* – 1,25×10⁹ КОЕ. Одним из преимуществ Multi-billion Dophilus® является производство лиофилизированной формы бактерий, выращенных на безлактозной среде, что делает их прием возможным у людей с непереносимостью лактозы. Согласно данным разработчика препарата, во время производства используется особая технология двойного капсулирования, что обеспечивает выживаемость лакто- и бифидобактерий при прохождении через агрессивные среды желудочно-кишечного тракта.

Всем пациентам с целью оценки микробного состава толстой кишки выполнено метагеномное секвенирование 16S рРНК образцов кала до и через 14 дней после приема пробиотика. ДНК выделяли набором QIAamp Fast DNA Stool Mini Kit, приготовление библиотек – набором BGI (регионы V3-V4), секвенирование – на приборе DNBSEQ G-400. Анализ числа, длины и качества прочтений выполнен с помощью программы FastQC v0.11.5. После предварительной обработки проведен количественный таксономический анализ путем определения того, какой известной бактерии принадлежит каждое прочтение 16S рРНК или его региона. Филогенетический состав бактериальных сообществ на разных таксономических уровнях определяли в ходе сравнения нуклеотидных последовательностей 16S рРНК с эталонными последовательностями рРНК из Genome Taxonomy Database. Конечный результат исследования представляли в виде доли в составе МБК каждого исследованного образца. Для оценки α-разнообразия МБК рассчитывали индекс Шеннона (ИШ).

Для исключения органической патологии и постановки диагноза всем пациентам выполнены клинический анализ крови, биохимический анализ крови (включавший показатели общего белка, билирубина общего и прямого, аспартат-аминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, γ-глутамилтрансферазы, глюкозы, креатинина), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия.

Результаты лабораторных исследований не выходили за референсные значения. По данным инструментальных методов обследования органическая патология не обнаружена.

Выраженность симптомов оценена с помощью GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), где 1 – отсутствие неприятных симптомов, 7 – очень неприятные симптомы. Характер стула описан при помощи Бристольской шкалы.

Исследование проводили согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и Правилами надлежащей клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава России №200н от 01.04.2016, и оно согласовано в локальном этическом комитете при ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), протокол №05-22 от 03.03.2022.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета статистических программ MedCalc версии 18.11. Результаты представляли в виде медианы (Me), минимального (min) и максимального (max) значения показателей, статистическую значимость разницы значений в данном случае оценивали по критерию Манна–

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с СРК-Д и СРК-З

Table 1. Clinical characteristics of patients with irritable bowel syndrome (IBS) with predominance of diarrhea and IBS with a predominance of constipation

Показатель	СРК-Д	СРК-З
Средний возраст, лет Me (min–max)	38 (26–48)	36 (22–48)
Пол мужской/женский, абс. (%)	3/7 (30/70)	0/7 (0/100)
Длительность заболевания, мес Me (min–max)	11 (6–15)	12 (6–36)
Характер стула по Бристольской шкале, абс. (%)		
1-й тип	–	2 (28,57)
2-й тип	–	5 (71,43)
5-й тип	3 (30)	–
6-й тип	5 (50)	–
7-й тип	2 (50)	–
Клинические проявления, абс. (%)		
Боль в животе	10 (100)	7 (100)
Частота стула:		
1–2 раза в неделю	–	3 (42,86)
реже 1 раза в неделю	–	4 (54,14)
от 3 до 5 раз в сутки	6 (60)	–
более 5 раз в сутки	4 (40)	–
Вздутие живота	5 (50)	6 (85,71)

Уитни для независимых групп и критерию Уилкоксона для значений до и после лечения.

Результаты

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 38 (26–48) лет для группы больных с СРК-Д и 36 (22–28) лет – для группы больных с СРК-З. Среди пациентов с СРК-Д 70% (7 человек) составили женщины, а 22% (3 человека) – мужчины.

Длительность заболевания в среднем была равна 11 (6–15) у СРК-Д и 12 (6–36) мес у СРК-З. В группе СРК-Д 1/2 (5 человек) указали на 6-й тип стула согласно Бристольской шкале, 3 опрошенных – 5-й тип и 2 – 7-й тип. При анализе стула у пациентов 2 человека отметили 1-й тип, а 5 человек – 2-й тип. У всех пациентов доминирующей жалобой была боль в животе, что является одним из критериев постановки диагноза, а также у 5 человек с СРК-Д (50%) и 6 человек с СРК-З (85,71%) отмечалось вздутие живота; 6 (60%) человек предъявляли жалобы на жидкий стул от 3 до 5 раз в сутки и 4 человека (40%) отмечали жидкий стул более 5 раз в день. Среди больных с СРК-З 3 человека (42,86%) предъявляли жалобы на стул 1–2 раза в неделю и 4 человека (54,14%) отмечали дефекацию реже 1 раза в неделю. Результаты клинической характеристики пациентов представлены в табл. 1.

По результатам метагеномного секвенирования 16S рРНК (табл. 2) уровень *Proteobacteria* был приблизи-

Таблица 2. Основные представители МБК у больных с СРК и ее изменения после применения пробиотика
Table 2. The main representatives of the intestinal microbiota in patients with IBS and its changes after the use of probiotics

Микробиота	СРК-Д						СРК-З					
	до приема пробиотика			после приема пробиотика			до приема пробиотика			после приема пробиотика		
	абс.	min-max	Me	абс.	min-max	Me	абс.	min-max	Me	абс.	min-max	Me
Типы												
<i>Proteobacteria</i>	10	1,99–72,1	52,5	10	1,19–78,4	14,7 ²	7	14,5–76,3	53,8	7	0,658–83,7	20,2 ²
<i>Firmicutes</i>	10	21,4–75,4	37,8	10	14,3–84,9	60,4 ²	7	11,6–68,8	37,2	7	14,0–94,4	69,1 ²
<i>Bacteroidota</i>	10	1,45–35,8	13,9	10	1,55–36,2	11,8	7	1,42–22	8,31	7	1,16–28,1	7,02
<i>Negativicutes</i>	10	0,568–11,6	1,89	10	0,23–6,45	3,58	7	0,182–5,93	3,39	7	0,118–2,53 ²	0,952
<i>Actinobacteriota</i>	10	0,334–12,4	1,44	10	0,389–22,2	1,16	7	0,299–10,4	1,52	7	0,453–6,66	0,829
<i>Desulfobacterota</i>	10	0,049–0,811	0,179	10	0,023–0,848	0,297	7	0,023–0,492	0,103	7	0,016–0,403	0,05
<i>Fusobacteriota</i>	3	0,053–0,311	0,128	5	0,014–0,174	0,024	5	0,058–0,367	0,069	6	0,024–0,437	0,047
<i>Campylobacterota</i>	7	0,011–0,181	0,074	5	0,007–0,062	0,024 ¹	–	–	–	3	0,043–0,073	0,055
<i>Deferribacterota</i>	3	0,015–0,033	0,032	4	0,007–0,02	0,0115	–	–	–	–	–	–
<i>Patescibacteria</i>	7	0,008–0,041	0,024	5	0,007–0,027	0,007 ¹	5	0,009–0,023	0,016	3	0,022–0,048	0,032
<i>Acidobacteriota</i>	3	0,007–0,039	0,009	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Myxococcota</i>	3	0,007–0,077	0,008	3	0,007–0,021	0,008	–	–	–	–	–	–
<i>Chloroflexi</i>	–	–	–	3	0,008–0,219	0,014	–	–	–	3	0,007–0,137	0,024
Классы												
<i>Gammaproteobacteria</i>	10	1,97–72,1	52,4	10	1,19–78,3	14,5 ²	7	14,3–76,3	53,8	7	0,644–83,7	20,1 ²
<i>Clostridia</i>	10	0,007–71,1	21,9	10	9,57–76	56,3 ¹	7	8,48–62,9	35,6	7	10,9–83,9	64,6 ²
<i>Bacteroidia</i>	10	1,45–35,8	13,9	10	1,55–36,2	11,8	7	1,42–22,8	8,31	7	1,16–28,1	7,02
<i>Bacilli</i>	10	0,334–4,4	1,94	10	0,728–4,7	1,61	7	1,01–5,11	2,94	7	2,18–10,1	2,9
<i>Actinobacteria</i>	10	0,154–11,7	1,06	10	0,183–22,1	0,883	7	0,19–5,04	0,367	7	0,113–5,61	0,286
<i>Verrucomicrobiae</i>	10	0,008–3,32	0,195	10	0,016–2,66	0,297	7	0,01–0,443	0,162	6	0,01–0,292	0,046
<i>Desulfovibrionia</i>	10	0,049–0,811	0,179	10	0,023–0,848	0,297	7	0,023–0,492	0,103	7	0,016–0,403	0,05
<i>Fusobacteriia</i>	3	0,053–0,311	0,128	5	0,014–0,174	0,024	5	0,058–0,069	0,069	6	0,024–0,437	0,047
<i>Alphaproteobacteria</i>	7	0,022–0,131	0,038	7	0,008–0,413	0,027	6	0,024–0,437	0,047	4	0,014–0,169	0,061
<i>Coriobacteriia</i>	9	0,061–2,32	0,3	10	0,074–4,82	0,289	7	0,109–10,1	0,579	7	0,029–1,05	0,6

Таблица 2. Основные представители МБК у больных с СРК и ее изменения после применения пробиотика (Окончание)
Table 2. The main representatives of the intestinal microbiota in patients with IBS and its changes after the use of probiotics (End)

Микробиота	СРК-Д						СРК-З					
	до приема пробиотика			после приема пробиотика			до приема пробиотика			после приема пробиотика		
	абс.	min-max	Me	абс.	min-max	Me	абс.	min-max	Me	абс.	min-max	Me
<i>Deferribacteres</i>	3	0,015–0,033	0,032	4	0,007–0,02	0,0115	–	–	–	–	–	–
<i>Saccharimonadia</i>	7	0,008–0,041	0,024	5	0,007–0,027	0,007	5	0,009 – 0,023	0,016	3	0,022–0,048	0,032
<i>Vicinamibacteria</i>	3	0,007–0,031	0,009	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>KD4_96</i>	–	–	–	3	0,008–0,116	0,014	–	–	–	3	0,007–0,113	0,024
<i>Lentisphaeria</i>	–	–	–	3	0,023–0,053	0,048	–	–	–	–	–	–
Отряды												
<i>Enterobacterales</i>	10	1,86–71,9	52,0	8	5,77–78,2	14,1 ¹	7	14,1–76,1	53,6	4	1,12–45,8	21,4
<i>Lachnospirales</i>	8	7,18–23,8	15,6	8	2,85–32,6	20,7	7	2,83–30	14,6	5	9,23–53,1	28,2
<i>Bacteroidales</i>	10	1,45–35,8	13,9	9	1,55–36,2	12,2	7	1,42–22,8	8,29	5	3,31–28	7,02
<i>Oscillospirales</i>	10	3,91–44,3	12,8	9	4,88–44,6	31,1	7	2,84–27,9	9,5	5	10,4–47	29,1
<i>Lactobacillales</i>	5	2,36–24,9	3,92	–	–	–	–	–	–	5	1,05–8,77	1,51
<i>Veillonellales</i>	4	1,82–11,2	3,72	7	1,09–5,22	2,55	5	1,28–5,87	2,11	–	–	–
<i>Selenomonadales</i>												
<i>Bifidobacteriales</i>	5	1,38–11,5	3,2	4	1–4,52	2,78	–	–	–	–	–	–
<i>Acidaminococcales</i>	3	1,61–5,96	1,61	3	1,22–1,63	1,23	–	–	–	–	–	–
<i>Erysipelotrichales</i>	3	1,24–2,38	1,38	3	1,26–4,36	3,49	–	–	–	–	–	–
<i>Verrucomicrobiota</i>	10	0,008–3,32	0,195	10	0,016–2,66	0,321	–	–	–	–	–	–
<i>Christensenellales</i>	–	–	–	6	1,21–9,96	2,31	3	2,9 – 8,17	5,91	–	–	–
<i>Verrucomicrobiales</i>	–	–	–	3	1,7–2,66	1,71	–	–	–	–	–	–
<i>Monoglobales</i>	–	–	–	3	1,09–1,58	1,31	–	–	–	3	1,52–2,96	1,72

¹ Достоверность разницы до и после лечения по критерию Уилкоксона, $p \leq 0,05$.
² Достоверность разницы до и после лечения по критерию Уилкоксона, $p \leq 0,1$.

тельно равен у пациентов с СРК-Д и СРК-З. Практически не наблюдалось различий в количестве бактерий типа *Firmicutes*. Выше, однако статистически не значимо, отмечалось количество *Bacteroidota* – 13,9% у СРК-Д против 8,31% у СРК-З. Стоит отметить меньшее микробное разнообразие у пациентов с СРК-З. Ни у одного из больных не обнаружено бактерий типа *Campylobacterota*, *Deferribacterota*, *Acidobacteriota*, *Мухосoccota*, хотя они присутствовали у больных с СРК-Д. ИШ у больных с СРК-Д колебался от 2,21 до 3,35, медиана значений составила 2,74, в то время как у больных с СРК-Д ИШ колебался от 1,02 до 2,1, медиана

значений 1,55 была статистически значима ниже ($p=0,01$ по критерию Манна-Уитни).
Далее оценено микробное разнообразие среди классов. У всех больных встречались: *GammaProteobacteria*, *Clostridia*, *Bacteroidia*, *Bacilli*, *Actinobacteria*, *Verrucomicrobiae* и *Desulfovibrionia*. Приблизительно одинаковый уровень *GammaProteobacteria* (52,4% – СРК-Д и 53,8% – СРК-З), *Bacilli* (1,94% – СРК-Д и 2,94% – СРК-З), *Verrucomicrobiae* (0,195% – СРК-Д и 0,162% – СРК-З) и *Desulfovibrionia* (0,179% – СРК-Д и 0,103% – СРК-З) отмечен среди обеих групп. *Clostridia* преобладали среди СРК-З – 35,6% против

Таблица 3. Динамика симптомов согласно опроснику GSRS на фоне приема пробиотика
Table 3. Dynamics of symptoms according to the GSRS questionnaire while taking a probiotic

Симптомы Me (min–max)	СРК-Д		СРК-З	
	до приема пробиотика	после приема пробиотика	до приема пробиотика	после приема пробиотика
Абдоминальная боль	12,44 (7–18)	4,36 (3–8)*	15,76 (9–19)	7,04 (3–9)*
Диарейный синдром	15,57 (10–21)	5,04 (3–8)*	–	–
Синдром запора	–	–	16,44 (10–21)	6,76 (3–9)*

*Достоверность разницы до и после лечения по критерию Уилкоксона, $p \leq 0,05$.

21,9% соответственно. Количество *Bacteroidia* преобладало у СРК-Д – 13,9% (8,31% – у СРК-З). *Campylobacteria* (0,074%), *Deferribacteres* (0,032%), *Vicinamibacteria* (0,009%) обнаружены у СРК-Д и отсутствовали у СРК-З.

У всех пациентов в обеих группах присутствовали бактерии отрядов *Enterobacterales*, *Bacteroidales*, *Oscillospirales*, *Verrucomicrobiales*. Преобладающим отрядом оказался *Enterobacterales* – 52,0% у СРК-Д и 53,6% – у СРК-З. *Lactobacillales* (3,92%), *Bifidobacteriales* (3,2%), *Acidaminococcales* (1,6%) присутствовали только у пациентов с СРК-Д, а *Christensenellales* (5,91%), напротив, только у пациентов с СРК-З.

После применения пробиотика у больных с СРК-Д мы отметили снижение уровня *Proteobacteria* с 52,5 до 14,7% и повышение уровня *Firmicutes* с 37,8 до 60,4% ($p \leq 0,1$). При этом уровень *Campylobacterota* снизился с 0,074 до 0,024% и *Patescibacteria* с 0,024 до 0,007% ($p \leq 0,05$). Отмечалась динамика в снижении уровня *Bacteroidota* и повышение *Negativicutes*, однако эти результаты были статистически не значимы. После приема курса пробиотиков не обнаружено *Acidobacteriota*, выделенных до приема у 3 больных, и также у 3 больных появились бактерии типа *Chloroflexi*.

При оценке микробного разнообразия на уровне классов статистически значимым оказалось снижение *GammaProteobacteria* с 52,4 до 14,5% ($p \leq 0,1$) и увеличение уровня *Clostridia* с 21,9 до 56,3% ($p \leq 0,05$). Кроме того, можно выделить снижение *Bacteroidia* 13,9% до 11,8%. После приема пробиотика микробное разнообразие увеличилось за счет *KD4_96*, *Lentisphaeria*, а также перестали определяться *Vicinamibacteria*.

Среди отрядов статистически значимым ($p \leq 0,05$) было снижение *Enterobacterales* с 52,0 до 14,1%. Обращает на себя внимание увеличение *Lachnospirales* с 15,6 до 20,7% и *Oscillospirales* – с 12,8 до 31,1%, что, однако, являлось статистически не значимым. После окончания курса у 6 из 10 больных определялись *Christensenellales*, а у 3 из 10 пациентов – *Verrucomicrobiales* и *Monoglobales* и не определялись *Lactobacillales*, присутствующие ранее у 5 больных. ИШ у больных с СРК-Д увеличился до 3,01, но данные изменения были статистически не значимы ($p = 0,08$ по критерию Уилкоксона).

У больных с СРК-З отмечено статистически значимое снижение количества *Proteobacteria* с 53,8 до 20,2% ($p \leq 0,1$) и увеличение *Firmicutes* с 37,2 до 69% ($p \leq 0,1$). Статистически не значимо, однако обращает на себя внимание, снижение *Negativicutes* с 3,39 до 0,952%, *Actinobacteriota* с 1,52 до 0,829% и появление после приема пробиотика *Campylobacterota* и *Chloroflexi*.

Среди классов бактерий следует выделить уменьшение уровня *GammaProteobacteria* с 53,8 до 20,1% и увеличение

Clostridia с 35,6 до 64,6% ($p \leq 0,1$). Микробное разнообразие увеличилось за счет *Campylobacteria* и *KD4_96*.

Статистически значимых изменений на уровне отрядов не обнаружено, однако отмечено снижение *Enterobacterales* и увеличение *Lachnospirales*, *Oscillospirales*. Не обнаружены выявляемые до приема пробиотика *Christensenellales* и *Veillonellales-Selenomonadales*. На фоне приема препарата у 5 из 7 больных отмечено появление *Lactobacillales* и у 3 – *Monoglobales*. ИШ у больных с СРК-З статистически значимо увеличился с 1,55 до 2,68 ($p = 0,03$ по критерию Уилкоксона).

Таким образом, можно отметить, что и у СРК-Д, и у СРК-З после приема пробиотиков отмечено статистически значимое снижение уровня *Proteobacteria* и увеличение *Firmicutes*. У пациентов с СРК-З, в отличие от больных с СРК-Д, отмечено уменьшение *Negativicutes*. В обеих группах на фоне лечения определяется увеличение микробного разнообразия.

С целью оценки клинической эффективности проводимой терапии пациенты заполнили опросник GSRS до и после приема «Мультидофилус плюс». Полученные результаты отражены в табл. 3, где представлена сумма баллов по следующим шкалам: абдоминальной боли (вопросы 1, 4, 5-й), диарейного синдрома (вопросы 11, 12, 14-й), синдрома запора (вопросы 10, 13, 15-й).

Отмечена статистически значимая положительная динамика симптомов заболевания. Так, жалобы, относящиеся к абдоминальной боли и диарейному синдрому у больных с СРК-Д, снизились в 3 раза, а жалобы, которые относились к синдрому запора и абдоминальной боли у больных с СРК-З, – в 2 раза.

В ходе проведенного исследования мы не обнаружили нежелательных реакций, связанных с приемом данной БАД.

Обсуждение

В ходе нашего исследования отмечено влияние применения пробиотика на состав МБК. Согласно данным секвенирования 16S рРНК образцов кала мы выявили статистически значимое уменьшение бактерий типов *Proteobacteria* и увеличение *Firmicutes* у пациентов обеих групп. В отличие от СРК-Д у больных с СРК-З мы обнаружили уменьшение *Negativicutes*. Определялось также увеличение микробного разнообразия среди обеих групп.

Установлено снижение симптомов заболевания (абдоминальной боли, диарейного синдрома, синдрома запора) после приема 28-дневного курса пробиотика.

Схожие данные можно обнаружить в публикациях других авторов. Так, Y. Wen и соавт. в метаанализе, включавшем 1469 пациентов с СРК-З, пришли к выводу о значительном

увеличении частоты стула и улучшении консистенции при приеме пробиотиков в сравнении с плацебо. Серьезных побочных эффектов не обнаружено [12]. В более раннем метаанализе с участием 5545 пациентов также сообщается о влиянии отдельных комбинаций пробиотиков на боли в животе и общие симптомы СРК [13].

В исследовании, опубликованном в 2021 г., пациенты с СРК-Д рандомизированы на группы, получавшие мультиштаммовый пробиотик или плацебо. В результате в группе, получавшей пробиотик, отмечено улучшение общего состояния (общий балл по системе оценки тяжести СРК) и конкретных симптомов, таких как уменьшение частоты дефекации, улучшение консистенции стула, снижение выраженности боли и метеоризма, а также уменьшение позывов к дефекации и ощущения неполного опорожнения [14].

В 2023 г. опубликован метаанализ, в котором оценивались эффективность и безопасность назначения пробиотиков пациентам с СРК (970 человек), установленным на основании Римских критериев IV. Достоверно отмечено положительное влияние на вздутие живота и боль, однако другие факторы оценить не удалось из-за сильной гетерогенности исследований [15].

Во всех исследованиях подчеркивается безопасность применения пробиотиков, что также продемонстрировано нашими результатами.

В настоящем исследовании применяли пробиотик, включавший *Lactobacillus acidophilus* 1,25×10⁹ КОЕ, *Bifidobacterium lactis* – 1,25×10⁹ КОЕ, *Lactobacillus paracasei* – 1,25×10⁹ КОЕ, *Lactobacillus rhamnosus* – 1,25×10⁹ КОЕ. По данным крупных метаанализов, применение мультиштаммовых пробиотиков более эффективно при сравнении с моноштаммовыми [15, 16].

Стоит отметить также применение больными в нашем исследовании пробиотика со специальной двойной оболочкой. Превосходство по эффективности, в том числе и среди пациентов с СРК, по сравнению с пробиотиками без двойной оболочки подтверждено в нескольких исследованиях [17, 18].

Заключение

Полученные результаты говорят о положительном влиянии применения пробиотика Multi-billion Dophilus®

по 1 капсуле в сутки в течение 28 дней на МБК, а также уменьшении симптомов заболеваний у пациентов с СРК-Д и СРК-З.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) (протокол №05-22 от 03.03.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (protocol 05-22 of 03.03.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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

ИШ – индекс α-разнообразия Шеннона
МБК – микробиота кишечника
СРК – синдром раздраженного кишечника

СРК-Д – синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи
СРК-З – синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00222-5. DOI:10.1053/J.GASTRO.2016.02.031
2. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712-21.e4. DOI:10.1016/J.CGH.2012.02.029
3. Маев И.В., Охлобыстина О.З., Халиф И.Л., Андреев Д.Н. Синдром раздраженного кишечника в Российской Федерации – результаты многоцентрового наблюдательного исследования ROMERUS. *Терапевтический архив*. 2023;95(1):38-51 [Maev IV, Okhlobystina OZ, Khalif IL, Andreev DN. Irritable bowel syndrome in the Russian Federation: results of the ROMERUS multicenter observational study. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(1):38-51 (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202043
4. Ng SC, Lam EFC, Lam TTY, et al. Effect of probiotic bacteria on the intestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(10):1624-31. DOI:10.1111/JGH.12306
5. Jeffery IB, O'Toole PW, Öhman L, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*. 2012;61(7):997-1006. DOI:10.1136/GUTJNL-2011-301501
6. Carroll IM, Ringel-Kulka T, Siddle JP, Ringel Y. Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(6):521-30, e248. DOI:10.1111/J.1365-2982.2012.01891.X
7. Codling C, O'Mahony L, Shanahan F, et al. A molecular analysis of fecal and mucosal bacterial communities in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2010;55(2):392-7. DOI:10.1007/S10620-009-0934-X

8. Mei L, Zhou J, Su Y, et al. Gut microbiota composition and functional prediction in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Nat Commun.* 2024;15(1):2784. DOI:10.1186/S12876-021-01693-W
9. Sundin J, Aziz I, Nordlander S, et al. Evidence of altered mucosa-associated and fecal microbiota composition in patients with irritable bowel syndrome. *Sci Rep.* 2020;10(1):593. DOI:10.1038/s41598-020-57468-y
10. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome – A systematic review. *Gastroenterology.* 2019;157(1):97-108. DOI:10.1053/J.GASTRO.2019.03.049
11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шелыгин Ю.А., и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(5):74-95 [Ivashkin VT, Maev IV, Shelygin YuA, et al. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome: Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(5):74-95. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95
12. Wen Y, Li J, Long Q, et al. The efficacy and safety of probiotics for patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis based on seventeen randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2020;79:111-9. DOI:10.1016/J.IJSU.2020.04.063
13. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, et al. Systematic review with meta-analysis: The efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(10):1044-60. DOI:10.1111/APT.15001
14. Skrzydło-Radomańska B, Prozorow-Król B, Cichoż-Lach H, et al. The effectiveness and safety of multi-strain probiotic preparation in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A randomized controlled study. *Nutrients.* 2021;13(3):756. DOI:10.3390/nu13030756
15. Konstantis G, Efstathiou S, Pourzitaki C, et al. Efficacy and safety of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials using ROME IV criteria. *Clin Nutr.* 2023;42(5):800-9. DOI:10.1016/J.CLNU.2023.03.019
16. Niu HL, Xiao JY. The efficacy and safety of probiotics in patients with irritable bowel syndrome: Evidence based on 35 randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2020;75:116-27. DOI:10.1016/J.IJSU.2020.01.142
17. Han K, Wang J, Seo JG, Kim H. Efficacy of double-coated probiotics for irritable bowel syndrome: a randomized double-blind controlled trial. *J Gastroenterol.* 2017;52(4):432-43. DOI:10.1007/S00535-016-1224-Y
18. Yeun Y, Lee J. Effect of a double-coated probiotic formulation on functional constipation in the elderly: A randomized, double blind, controlled study. *Arch Pharm Res.* 2015;38(7):1345-50. DOI:10.1007/S12272-014-0522-2

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.02.2024



OMNIDOCTOR.RU

Отдаленные уросептические и метаболические эффекты лекарственного растительного препарата у женщин с сахарным диабетом 2-го типа, принимающих глифлозины

О.В. Цыганкова^{✉1,2}, О.В. Тимошенко², Н.Е. Апарцева², Л.Д. Латынцева²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

Аннотация

Обоснование. Проблема инфекций мочевыводящих путей, в том числе рецидивирующего цистита, и выбор эффективных и безопасных средств его лечения и профилактики с учетом все возрастающего бремени антибиотикорезистентности крайне актуальны.

Цель. Оценить отдаленную эффективность и безопасность применения лекарственного растительного препарата Канефрон® Н для профилактики обострений рецидивирующего цистита и его влияние на метаболические параметры у пациенток с сахарным диабетом 2-го типа, принимающих ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

Материалы и методы. Проспективное рандомизированное открытое исследование в параллельных группах с участием 60 женщин вне обострения рецидивирующего цистита. Основная группа в течение 3 мес принимала препарат Канефрон® Н по 2 таблетки 3 раза в день, затем в последующие 3 мес осуществлялось наблюдение вне приема препарата. Основными параметрами оценки явились частота рецидивов цистита, соотношение альбумин/креатинин в утренней порции мочи, скорость клубочковой фильтрации, показатели липидного спектра плазмы, уровни гликемии и малонового диальдегида в липопротеинах низкой плотности.

Результаты. Спустя 3 мес после окончания приема препарата Канефрон® Н у пациенток основной группы сохранялся положительный эффект в отношении снижения обострений цистита: в 3,3 раза меньше рецидивов заболевания (3 и 10% соответственно; $p=0,038$). Соотношение альбумин/креатинин мочи, показатели липидограммы, гликемии и малонового диальдегида в липопротеинах низкой плотности после 3-месячного периода терапии имели положительную динамику, однако в отдаленный период соответствовали значениям на этапе включения как в основной, так и в контрольной группе.

Заключение. Профилактический прием растительного препарата Канефрон® Н в течение 3 мес безопасен и снижает частоту рецидивов цистита у женщин с хроническим циститом на фоне сахарного диабета 2-го типа, принимающих ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, данный эффект сохраняется на протяжении 3 мес после отмены препарата. Положительные метаболические эффекты сопряжены с приемом препарата Канефрон® Н и постепенно нивелируются после его отмены.

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

Для цитирования: Цыганкова О.В., Тимошенко О.В., Апарцева Н.Е., Латынцева Л.Д. Отдаленные уросептические и метаболические эффекты лекарственного растительного препарата у женщин с сахарным диабетом 2-го типа, принимающих глифлозины. Терапевтический архив. 2024;96(4):364–369. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202691

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Проблема инфекций мочевыводящих путей (ИМП), в том числе рецидивирующего цистита (РЦ), не теряет актуальности на протяжении многих десятилетий как в развитых, так и в развивающихся странах мира [1]. Важными предрасполагающими факторами риска ее рецидивирующего характера являются женский пол, период постменопаузы, наличие сахарного диабета 2-го типа (СД 2). В России регистрируют 26–36 млн случаев цистита в год. По крайней мере один эпизод острого цистита переносят 20–25% женщин в течение жизни, рецидив возникает у каждой третьей из них в течение года, а у 10% пациенток заболевание переходит в хроническую рецидивирующую форму [2].

Современные клинические рекомендации по ведению пациентов с СД 2 подразумевают назначение препаратов из ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) в ряде клинических ситуаций, число которых неуклонно увеличивается [3]. Несмотря на интегральную безопасность приема глифлозинов, подтвержденную в рандомизированных исследованиях в различных нозологических и возрастных категориях пациентов, на фоне их применения отмечена более высокая частота случаев ИМП, чем в группе плацебо, особенно среди женщин с наличием РЦ в анамнезе [4].

В век всевозрастающей микробной резистентности адекватное и рациональное назначение антибактериаль-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Цыганкова Оксана Васильевна – д-р мед. наук, проф. каф. скорой медицинской помощи с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО НГМУ, ст. науч. сотр. НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. E-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

Тимошенко Ольга Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. неотложной терапии НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН

Апарцева Наталья Евгеньевна – мл. науч. сотр. лаб. неотложной терапии НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН

Латынцева Людмила Дмитриевна – канд. мед. наук, зав. терапевтическим отд.-нием клиники НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, ст. науч. сотр. лаб. неотложной кардиологии

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

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

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

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

Long-term uroseptic and metabolic effects of a herbal medicinal preparation in women with type 2 diabetes taken gliflosins

Oksana V. Tsygankova^{1,2}, Olga V. Timoshchenko², Natalia E. Apartseva², Liudmila D. Latyntseva²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

²Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Abstract

Background. The problem of urinary tract infections, including recurrent cystitis, and the choice of effective and safe means of treatment and prevention, taking into account the increasing burden of antibiotic resistance, are extremely relevant.

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of the herbal medicine Canephron® N for the prevention of exacerbations of recurrent cystitis and its effect on metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus taking sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors.

Material and methods. A prospective, randomized, open-label, parallel group study of 60 women without exacerbation of recurrent cystitis. The main group took the drug Canephron® N for 3 months, 2 tablets 3 times a day, and for the next 3 months they were monitored without taking the drug. The main evaluation parameters were: frequency of cystitis relapses, albumin/creatinine ratio in the morning urine, glomerular filtration rate, plasma lipid profile, glycemia and malondialdehyde in low-density lipoproteins.

Results. 3 months after the end of taking the drug Canephron® N, patients in the main group maintained a positive effect in reducing exacerbations of cystitis – 3.3 times less relapses of the disease (3 and 10%, respectively; $p=0.038$). The urine albumin/creatinine ratio, lipid profile, glycemia and malondialdehyde in low-density lipoproteins after a 3-month treatment period had positive dynamics, but in the long-term period they corresponded to the values at the inclusion stage, both in the main and control groups.

Conclusion. Prophylactic use of the herbal drug Canephron® N for 3 months is safe and reduces the frequency of relapses of cystitis in women with chronic cystitis against the background of diabetes mellitus taking sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors, this effect persists for 3 months after discontinuation of the drug. Positive metabolic effects are associated with taking Canephron® N and are gradually leveled out when it is discontinued.

Keywords: recurrent cystitis, women, type 2 diabetes mellitus, phytouroseptics, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, gliflosins, Canephron® N, phytotherapy

For citation: Tsygankova OV, Timoshchenko OV, Apartseva NE, Latyntseva LD. Long-term uroseptic and metabolic effects of a herbal medicinal preparation in women with type 2 diabetes taken gliflosins. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(4):364–369.

DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202691

ных препаратов приобретает особое значение. Применение растительных уросептиков, в том числе в виде монотерапии, без применения антибиотиков, в российских клинических рекомендациях рассматривается как при остром неосложненном цистите, так и для длительной поддерживающей фитотерапии РЦ [2]. Актуальным и перспективным направлением является изучение растительных средств у различных категорий лиц с ИМП, одним из представителей которых является комбинированный препарат Канефрон® Н, содержащий траву золототысячника (*Herba centaurei*), корень любистока лекарственного (*Radix levisticae officinalis*) и листья розмарина обыкновенного (*Folia rosmarini*) (утвержден Министерством здравоохранения РФ, регистрационное удостоверение №П N014244/02, производитель «Бионорика СЕ», Германия) [5].

Цель исследования – оценить отдаленную эффективность и безопасность применения лекарственного растительного препарата (ЛРП) Канефрон® Н для профилактики обострений РЦ и его влияние на метаболические параметры у пациенток с СД 2, принимающих иНГЛТ-2.

Материалы и методы

Проспективное рандомизированное открытое исследование в параллельных группах выполнено в период с сентября 2022 по май 2023 г. (I и II этапы) в клинике НИИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН. Протокол исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, протокол №7 от 07.03.2023, исследование зарегистрировано на платформе НАРНИС: РНИ.83.002. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

В исследование включены 60 женщин 18–75 лет (медиана возраста 66 [60; 72] лет) с СД 2, получающих иНГЛТ-2

и имеющих в анамнезе РЦ, на момент включения в исследование – в фазе ремиссии. Период исследования – 6 мес: скрининг (визит 0), рандомизация «конвертным» методом (визит 1), на котором пациенткам основной группы ($n=30$) дополнительно к стандартной терапии СД 2, включающей глифлозин, назначен ЛРП Канефрон® Н по 2 таблетки 3 раза в день на 3 мес (оценка результатов на визите 2). На визите 3 анализировались клинико-лабораторные данные спустя 3 мес после отмены ЛРП Канефрон® Н. Женщины в контрольной группе ($n=30$) получали только стандартную терапию СД 2, включающую глифлозин. На визите 3 из исследования выбыл 1 человек в связи с переездом. Ранее мы опубликовали схему дизайна исследования, критерии включения и исключения, материалы и методы, методику статистической обработки материала, структуру сахароснижающей терапии, а также результаты I этапа (терапия ЛРП Канефрон® Н непрерывно в течение 3 мес) [6]. В данной статье описаны результаты II этапа работы.

Результаты

Пациентки обеих групп были сопоставимы по основным клинико-анамнестическим показателям и описаны нами ранее [6]. Согласно результатам клинической оценки по шкале симптомов острого цистита (ACSS) и данным лабораторного исследования, частота обострений РЦ спустя 3 мес непрерывного приема ЛРП Канефрон® Н (визит 2) оказалась в 2,4 раза ниже по сравнению с группой пациенток, не получавших ЛРП Канефрон® Н (7 и 17% соответственно; $p=0,011$); **табл. 1.** Так, в основной группе отмечены более низкие значения по опроснику ACSS (7 [3; 7] и 9 [6; 13] баллов; $p=0,018$) и частота лейкоцитурии (7 и 17%; $p=0,011$), эритроцитурии (7 и 17%; $p=0,011$), бактериурии (7 и 17%; $p=0,010$), микробного числа 10^3 КОЕ/мл (3 и 13%; $p=0,022$), чем в контрольной группе. При этом, даже спустя

Таблица 1. Частота обострений РЦ у женщин основной и контрольной групп, оцененная на визитах 1, 2 и 3
Table 1. Frequency of exacerbations of recurrent cystitis in women of the main and control groups, assessed at visits 1, 2 and 3

Параметр	Группа						p
	основная			контрольная			
	визит			визит			
	1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)	1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=29)	
Обострение РЦ, абс. (%)	0	2 (7)	1 (3)	0	5 (17)	3 (10)	p ₁ =0,011 p ₂ =0,038 p ₃ =0,067 p ₄ =0,111
Опросник ACSS, баллы, Ме [25; 75%]	2 [0; 3]	7 [3; 7]	2 [0; 3]	2 [1; 4]	9 [6; 13]	7 [5; 8]	p ₁ =0,018 p ₂ =0,048 p ₃ =0,053 p ₄ =0,087
Лейкоцитурия, абс. (%)	0	2 (7)	0	0	5 (17)	3 (10)	p ₁ =0,011 p ₂ =0,028 p ₃ =0,047 p ₄ =0,033
Эритроцитурия, абс. (%)	0	2 (7)	1 (3)	0	5 (17)	2 (7)	p ₁ =0,011 p ₂ =0,068 p ₃ =0,067 p ₄ =0,071
Бактериурия, абс. (%)	0	2 (7)	1 (3)	0	5 (17)	3 (10)	p ₁ =0,010 p ₂ =0,044 p ₃ =0,067 p ₄ =0,033
Микробное число 10 ³ КОЕ/мл, абс. (%)	0	1 (3)	0	0	4 (13)	2 (7)	p ₁ =0,022 p ₂ =0,018 p ₃ =0,047 p ₄ =0,027

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: p_1 – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визите 2 между основной и контрольной группами; p_2 – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визите 3 между основной и контрольной группами; p_3 – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 2 и 3 в основной группе; p_4 – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 2 и 3 в контрольной группе.

3 мес после окончания лечения фитопрепаратом (визит 3), мы отметили в 3,3 раза меньший процент рецидива заболевания в основной группе (3 и 10% соответственно; $p=0,038$). Выявлены также статистически значимо более низкие показатели частоты лейкоцитурии (0 и 10%; $p=0,028$), бактериурии (3 и 10%; $p=0,044$), микробного числа 10³ КОЕ/мл (0 и 7%; $p=0,018$) и лучшая субъективная оценка самочувствия (2 [0; 3] и 7 [5; 8] баллов; $p=0,048$) у пациентов основной группы по сравнению с контрольной.

Мы определили группу пациенток с соотношением альбумин/креатинин мочи <10 мг/г как отсутствие альбуминурии – АУ (оптимальный уровень), поскольку ранее в клинических исследованиях показано, что уже в диапазоне 10–29 мг/г определяется прямая связь между его значениями и возрастающим риском сердечно-сосудистых осложнений [7]. После 3-месячной терапии ЛРП Канефрон® Н (визит 2) количественные показатели АУ значимо уменьшились по сравнению с визитом скрининга, но спустя 3 мес после прекращения лечения (визит 3) уровень АУ соответствовал значениям, зафиксированным на этапе включения в исследование как в основной, так и в контрольной группе (табл. 2). Значения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) между группами на визитах 1, 2 и 3 существенно не отличались как при расчете по уровню креатинина, так и по показателям цистатина С ($p>0,05$).

В основной группе на визите 2 зарегистрирована антиа-терогенная динамика уровней липидов сыыворотки в сравнении с исходными значениями: уровень общего холестерина (ОХС) снизился на 17,2% ($p=0,038$), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) – на 14,2% ($p=0,027$) и триглицеридов (ТГ) – на 16,7% ($p=0,013$), а также отмечено снижение гликемии натощак на 10,4% ($p=0,006$), в то время как в контроле данные показатели изменений не претерпели (табл. 3). В основной группе через 3 мес (визит 2) терапия ЛРП Канефрон® Н привела к значительному (на 25,4%) снижению концентрации малонового диальдегида (МДА), оцененному по авторской методике [8], непосредственно в ЛНП ($p=0,011$), его значения в основной группе оказались в 1,4 раза ниже по сравнению с группой контроля ($p=0,019$). Спустя 3 мес после прекращения приема фитопрепарата Канефрон® Н (визит 3) показатели липидного спектра и МДА в ЛНП в обеих группах не отличались от исходных значений. При сравнении основной и контрольной групп на визитах 2 и 3 изменений в прочих изучаемых лабораторных показателях не обнаружено, в том числе уровней печеночных аминотрансфераз и гликированного гемоглобина ($p>0,05$).

Обсуждение

Один из аспектов профиля безопасности препаратов класса иНГЛТ-2 заключается в риске развития урогениталь-

Таблица 2. Оценка нефропротективного эффекта ЛРП Канефрон® Н спустя 3 и 6 мес наблюдения
Table 2. Evaluation of the nephroprotective effect of Canephron N after 3 and 6 months of follow-up

Параметр	Группа						p
	основная			контрольная			
	визит			визит			
	1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)	1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=29)	
Альбумин/креатинин в утренней порции мочи, мг/г, оптимальный уровень <10 мг/г, абс. (%)	20 (67)	26 (87)	24 (80)	22 (73)	24 (80)	24 (80)	p ₁ =0,765 p ₂ =0,998 p ₃ =0,247 p ₄ =0,998
начальное повышение (10–29 мг/г), абс. (%)	8 (26)	4 (13)	6 (20)	7 (23)	6 (20)	6 (20)	p ₁ =0,883 p ₂ =0,218 p ₃ =0,998 p ₄ =0,997
умеренное повышение (30–300 мг/г), абс. (%)	2 (7)	0	0	1 (3)	0	0	–
СКФ (CKD-EPI на основании креатинина), мл/мин/1,73 м ²	58 [54; 68]	66 [57; 70]	55 [51; 70]	61 [55; 69]	63 [54; 72]	58 [50; 72]	p ₁ =0,778 p ₂ =0,765 p ₃ =0,788 p ₄ =0,885
СКФ (CKD-EPI на основании цистатина C), мл/мин/1,73 м ²	49 [45; 56]	53 [49; 62]	46 [42; 58]	50 [47; 64]	54 [48; 66]	55 [44; 67]	p ₁ =0,773 p ₂ =0,818 p ₃ =0,747 p ₄ =0,727

Примечание. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – скрининговый метод расчетной оценки СКФ для взрослых.

ных инфекций, сопряженных с хронической глюкозурией, особенно у лиц женского пола и при наличии соответствующего анамнеза. В связи с этим для минимизации вероятности развития данного побочного эффекта важно следовать принципам «профилактического поведения», включающим, помимо общепринятой концепции, единой для сердечно-сосудистых заболеваний и СД [9, 10], дополнительное более тщательное соблюдение правил личной гигиены.

В современных условиях мировой антибиотикорезистентности все большее внимание уделяется растительным препаратам с уросептическими свойствами. Первичная конечная точка нашего исследования – изучение наличия противорецидивного эффекта ЛРП Канефрон® Н у пациентов с СД 2 и РЦ в анамнезе, принимающих иНГЛТ-2, была достигнута. Продемонстрирован отчетливый положительный эффект лекарственного средства не только через 3 мес непрерывной терапии, но и в отдаленный период (через 3 мес последующего наблюдения без лечения). Эффективность ЛРП Канефрон® Н в профилактике рецидивов ИМП была исследована ранее как в общей популяции, так и у пациентов с СД 2, где также продемонстрирован его положительный эффект на течение диабетической нефропатии и контроль артериального давления у пациентов со вторичной артериальной гипертензией при хронической болезни почек [11–13]. В то же время данные работы опубликованы достаточно давно, и препарат не изучался в новых, актуальных для клинической практики субпопуляциях пациентов, к которым относятся женщины пожилого возраста со специфической коморбидностью, включенные в наше исследование (медиана возраста 66 [60,5; 72] лет).

При оценке метаболических параметров в изучаемых группах на визите 2 выявлена положительная динамика показателей липидного спектра в виде снижения уровня гликемии, ОХС, ХС ЛНП и ТГ, а также МДА, определенного непосредственно в ЛНП. Однако данные эффекты не

сохранились спустя 3 мес после окончания приема фитопрепарата (визит 3), что является ожидаемым результатом, поскольку даже при отмене препаратов с основным гиполипидемическим действием, таких как статины, эффект утрачивается уже через 2–4 нед [14].

Каких-либо неблагоприятных реакций, связанных с приемом ЛРП Канефрон® Н, в том числе его влияния на уровень аминотрансфераз печени, в течении 3-месячного периода лечения и в отдаленный период наблюдения нами не обнаружено, что совпадает с данными других исследователей [11–13]. Все включенные пациенты были высокопривержены фитотерапии и находились под наблюдением согласно протоколу исследования. Интересно, что на площадках современных мировых конгрессов фитотерапия не противопоставляется, а позиционируется как дополнение к терапии, основанной на строгих доказательствах. Так, на Европейском конгрессе кардиологов в августе 2023 г. представлены результаты исследования QUEST, где продемонстрированы эффективность и безопасность средства традиционной китайской медицины qiliqiangxin (экстракт из 11 растений) в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Исследователи установили снижение числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и кардиоваскулярной смертности с пограничным уровнем статистической значимости для общей смертности. Прием данного средства предлагается в виде дополнения к стандартному лечению, основанному на доказательствах, для тех пациентов, которые не могут по каким-либо причинам принимать один его компонент или более [15].

Согласно последним статистическим данным у пациентов с СД 2 частота диабетической нефропатии в период 2010–2022 гг. увеличилась в 3,69 раза. Начальные структурные и функциональные изменения в подоцитах и миокарде начинают развиваться еще до момента увеличения экскреции альбумина

Таблица 3. Данные биохимических исследований в основной и контрольной группах до и через 3 мес терапии ЛРП Канефрон® Н и спустя 3 мес последующего наблюдения
Table 3. Blood chemistry data in the main and control groups before the therapy, after 3 months of therapy with Canephron N and after 3 months of follow-up

Показатель	Группа					
	основная			контрольная		
	визит			визит		
	1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)	1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=29)
Глюкоза, ммоль/л	7,7 [6,5; 10,4]	6,9* [5,5; 10,3]	7,2 [5,2; 9,2]	7,2 [6,7; 9,9]	6,7 [6,2; 9,1]	6,4 [6,0; 9,0]
Гликированный гемоглобин, %	7,7 [6,1; 8,6]	7,4 [5,9; 8,9]	7,3 [6,1; 8,9]	7,4 [6,3; 8,4]	6,9 [6,0; 8,1]	7,2 [6,1; 8,2]
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	18,5 [13; 29]	22 [11; 27]	20 [10; 26]	22 [14; 31]	24 [11; 30]	21 [12; 29]
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	20 [17; 23]	19 [16; 27]	22 [11; 30]	22 [16; 28]	20 [16; 28]	20 [12; 27]
ОХС, ммоль/л	5,8 [4,8; 6,8]	4,8* [4,1; 5,7]	5,5 [4,4; 6,9]	4,9 [4,1; 6,5]	4,4 [4,0; 6,3]	4,7 [4,0; 6,2]
ХС ЛНП, ммоль/л	4,1 [3,5; 4,7]	3,5* [2,7; 3,7]	4,4 [3,3; 4,9]	2,9 [2,7; 3,8]	2,4 [2,1; 3,4]	2,6 [2,4; 3,7]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4 [1,0; 1,8]	1,3 [1,0; 1,6]	1,3 [1,1; 1,8]	1,4 [1,0; 1,7]	1,3 [1,0; 1,6]	1,3 [1,1; 1,6]
ТГ, ммоль/л	1,8 [1,5; 2,6]	1,5* [1,1; 2,0]	1,9 [1,2; 2,8]	1,5 [1,0; 2,3]	1,4 [1,0; 2,5]	1,7 [1,2; 2,5]
МДА в ЛНП, нмоль/мг белка	6,3 [2,1; 7,4]	4,7* [1,6; 6,3]	6,9 [2,2; 7,7]	6,8 [3,4; 8,4]	6,5** [4,0; 8,8]	6,7 [3,1; 8,9]

*Статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 2 в основной группе; **статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визите 2 между основной и контрольной группами; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.

мина к креатинину более 30 мг/г, даже при коротком течении СД 2 [3]. Особое значение для клинической практики имеет стратегия как можно более раннего распознавания признаков нарушения функции почек, а также изучение возможных методов нефропротекции в структуре глобальной кардиоренометаболической протекции, которая на стадии функциональных изменений максимально эффективна и способна не только замедлить, но и приостановить патологический процесс или даже способствовать его обратному развитию [16].

В нашем исследовании среди пациенток с СД 2, принимающих иНГЛТ-2, после 3-месячной терапии ЛРП Канефрон® Н количественные показатели АУ значительно улучшились по сравнению с визитом скрининга. Однако в отдаленный период наблюдения, спустя 3 мес после прекращения лечения, ее уровень соответствовал исходным значениям как в основной, так и в контрольной группе. Вероятно, это связано с тем, что в нашей работе отсутствовали пациентки с очень высокой АУ и было мало женщин с умеренным повышением соотношения альбумин/креатинин мочи. Антипротеинурический эффект ЛРП Канефрон® Н описан ранее в других клинических работах, в том числе включавших общую когорту пациентов с СД 2. Исследователи отмечают уменьшение АУ через 3 и 6 мес непрерывного применения данного фитопрепарата в дополнение к стандартной антидиабетической и гипертензивной терапии [11, 12]. Важной особенностью настоящего исследования является высокоуязвимая в отношении развития и прогрессирования нефропатии группа пациенток с СД 2, принимающих глифлозины и имеющих РЦ в анамнезе. Динамики СКФ на обоих визитах нами не выявлено.

Закключение

Профилактический прием ЛРП Канефрон® Н в течение 3 мес безопасен и снижает частоту рецидивов цистита у женщин с хроническим циститом на фоне СД 2, принимающих иНГЛТ-2. Данный эффект сохраняется на протяжении 3 мес после отмены лекарственного средства. Такая терапия обеспечивает возможность длительного приема глифлозинов, реализующих множественные протективные эффекты

на различных этапах сердечно-сосудистого континуума. Положительное метаболическое влияние ЛРП Канефрон® Н на липидный профиль, уровень гликемии, выраженность оксидативного стресса сопряжено с приемом фитопрепарата и постепенно нивелируется после его отмены.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. О.В. Цыганкова – концепция и дизайн исследования, написание текста, финальное редактирование рукописи; О.В. Тимошенко – сбор и анализ полученных материалов, написание текста; Н.Е. Апарцева – сбор и анализ полученных материалов; Л.Д. Латынцева – редактирование и финальное утверждение рукописи.

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

Источник финансирования. Работа выполнена частично по государственному заданию в рамках бюджетной темы №122031700094-5.

Funding source. The research was performed partially on the state task within the budget theme 122031700094-5.

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

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Research Institute of Therapy and Preventive

Medicine – branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Protocol No. 7 of 07.03.2023). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

АУ – альбуминурия
ИМП – инфекция мочевыводящих путей
иНГЛТ-2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
ЛРП – лекарственный растительный препарат
МДА – малоновый диальдегид
ОХС – общий холестерин

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.

РЦ – рецидивирующий цистит
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ТГ – триглицериды
ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ACSS – шкала симптомов острого цистита

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hughes T, Juliebo-Jones P, Saada L, et al. Recurrent urinary tract infections in adults: A practical guide. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2021;82(12):1-11. DOI:10.12968/hmed.2021.0337
- Цистит у женщин. Клинические рекомендации Минздрава России №14. 2021. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/цистит-у-женщин-кп-рф-2021/16903>. Ссылка активна на 16.02.2024 [Tsistit u zhenshchin. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii №14. 2021. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/cystitis-in-women-kp-rf-2021/16903>. Accessed: 16.02.2024 (in Russian)].
- Marx N, Federici M, Schütt K, et al.; SC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-140. DOI:10.1093/eurheartj/ehad192
- Стуров Н.В., Попов С.В., Мампория Н.К., Матер А.А. Инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом 2-го типа с фармакологической глюкозурией. *Терапевтический архив*. 2020;92(11):106-9 [Sturov NV, Popov SV, Mamporia NK, Mager AA. Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus with pharmacological glucosuria. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(11):106-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.11.000581
- Канефрон Н. Регистрационное удостоверение. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6d74e58a-dcaf-46ca-83a3-eb652e51cadf. Ссылка активна на 16.02.2024 [Kanefron N. Registration certificate. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6d74e58a-dcaf-46ca-83a3-eb652e51cadf. Accessed: 16.02.2024 (in Russian)].
- Цыганкова О.В., Евдокимова Н.Е., Тимошенко О.В., Латынцева Л.Д. Влияние лекарственного растительного препарата на частоту обострений цистита и метаболические параметры у пациентов с диабетом 2-го типа, принимающих глифлозины. *Терапевтический архив*. 2023;95(8):664-9 [Tsygankova OV, Evdokimova NE, Timoshchenko OV, Latyntseva LD. The effect of a medicinal plant preparation on the frequency of episodes of exacerbation of recurrent cystitis and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus taking glyphosins. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(8):664-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.08.202362
- Márquez DF, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Ruilope L. Microalbuminuria and cardiorenal risk: Old and new evidence in different populations. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1659. DOI:10.12688/f1000research.17212.1
- Рагино Ю.И., Душкин М.И. Резистентность к окислению гепарин-осажденных β -липопротеинов сыворотки крови при ишемической болезни сердца. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1998;11:3-5 [Ragino Yul, Dushkin MI. Oxidation resistance of heparin-precipitated β -lipoproteins in blood serum in coronary heart disease. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 1998;11:3-5 (in Russian)].
- Платонов Д.Ю., Костюк Т.А., Брандт А.И., и др. Детерминанты профилактического поведения в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития у пациентов с гипертонической болезнью и хронической ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011;7(6):718-24 [Platonov DYu, Kostyuk TA, Brandt AI, et al. Determinants of preventive behavior regarding cardiovascular diseases and risk factors in patients with essential hypertension and chronic ischemic heart disease. *Rational Pharmacother Card*. 2011;7(6):718-24 (in Russian)].
- Платонов Д.Ю., Костюк Т.А., Брандт А.И., Цыганкова О.В. Комплексная оценка профилактического поведения в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития у больных гипертонической болезнью и хронической ишемической болезнью сердца. *Профилактическая медицина*. 2012;15(1):26-31 [Platonov DYu, Kostyuk TA, Brandt AI, Tsygankova OV. Comprehensive evaluation of preventive behavior related to cardiovascular diseases and their risk factors in patients with hypertensive disease and chronic coronary heart disease. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2012;15(1):26-31 (in Russian)].
- Martynyuk L, Martynyuk L, Ruzhitska O, Martynyuk O. Effect of the herbal combination Canephron N on diabetic nephropathy in patients with diabetes mellitus: Results of a comparative cohort study. *J Altern Complement Med*. 2014;20(6):472-8. DOI:10.1089/acm.2013.0400
- Алибекова Р.И., Азимбаева И.М., Смагулова Ж.И., Муслимова З.Р. Роль препаратов растительного происхождения в терапии вторичной артериальной гипертензии при хронических болезнях почек. *Наука и здравоохранение*. 2013;4:41-3 [Alibekova RI, Azimbaeva IM, Smagulova ZHI, Muslimova ZR. Role of herbal drugs in therapy of secondary arterial hypertension in cases of chronic renal disease. *Science and Health*. 2013;4:41-3 (in Russian)].
- Höller M, Steindl H, Abramov-Sommeriva D, et al. Treatment of urinary tract infections with Canephron® in Germany: A retrospective database analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(6):685. DOI:10.3390/antibiotics10060685
- Леонова М.В. Эффекты ноцебо и друцебо в определении статин-индуцированных мышечных симптомов. *Медицинский совет*. 2022;(17):136-42 [Leonova MV. Effects of nocebo and drusebo in determining statin-induced muscle symptoms. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(17):136-42 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-17-136-142
- First randomised trial of traditional Chinese medicine for heart failure shows benefit. QUEST trial presented in a Hot Line Session today at ESC Congress 2023. Available at: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/First-randomised-trial-of-traditional-Chinese-medicine-for-heart-failure-shows-benefit>. Accessed: 10.10.2023.
- Цыганкова О.В., Худякова А.Д., Латынцева Л.Д., Ложкина Н.Г. Сердечно-сосудистый контингум: от факторов риска до систолической сердечной недостаточности. *Атеросклероз*. 2017;13(4):42-6 [Tsygankova OV, Khudyakova AD, Latyntseva LD, Lozhkina NG. Cardiovascular continuum: From risk factors to the systolic heart failure (the clinical case). *Atherosclerosis*. 2017;13(4):42-6 (in Russian)]. DOI:10.15372/ATER20170407

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность и безопасность левосальбутамола у пациентов с бронхиальной астмой легкой и средней тяжести в сравнении с рацемическим салбутамолом: результаты перекрестного плацебо-контролируемого исследования

О.М. Курбачева^{✉1}, Н.И. Ильина¹, С.Н. Авдеев², Н.М. Ненашева³, И.И. Исакова¹, Е.В. Назарова¹, О.П. Уханова⁴, М.В. Вершинина⁵

¹ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия;

⁵ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Сравнение эффективности и безопасности нового препарата левосальбутамола, аэрозоля для ингаляций дозированного, с плацебо и препаратом салбутамола.

Материалы и методы. В многоцентровом рандомизированном перекрестном с тремя периодами, тремя последовательностями плацебо-контролируемом исследовании все пациенты ($n=91$) с бронхиальной астмой получали левосальбутамол (90 мкг), салбутамола (180 мкг) и плацебо однократно с помощью стандартных дозирующих ингаляторов. Параметры функции легких – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – измеряли за 45 и 15 мин до и через 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 и 360 мин после введения препарата. Оценку эффективности проводили по скорректированной по исходному уровню площади под кривой ОФВ₁ от 0 до 6 ч ($AUC_{(0-6ч)}$). Определяли скорректированные по исходному уровню пиковые значения ОФВ₁ и ФЖЕЛ, а также начало действия препарата.

Результаты. Анализ ОФВ₁ $AUC_{(0-6ч)}$ показал сходный по величине бронходилатирующий эффект при введении левосальбутамола или салбутамола ($p=0,595$), статистически значимо превосходящий эффект плацебо ($p<0,001$). Пиковые значения ОФВ₁ и ФЖЕЛ, достигнутые при терапии левосальбутамолом или салбутамолом, были схожими ($p=0,643$) и статистически значимо выше, чем в группе плацебо ($p<0,001$). Эффект наблюдался через 5 мин после введения дозы препаратов активной терапии и на протяжении всего периода наблюдения до 6 ч, при этом отмечена некоторая тенденция к более длительному действию левосальбутамола по сравнению с салбутамолом. Левосальбутамол хорошо переносился пациентами, после его введения наблюдалось в 2 раза меньше различных нежелательных реакций по сравнению с салбутамолом.

Заключение. Левосальбутамол в дозе 90 мкг показал эффективность, близкую к эффективности салбутамола в дозе 180 мкг, в сочетании с хорошим профилем безопасности.

Ключевые слова: левосальбутамол, салбутамола, бронхиальная астма, спирометрия, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ОФВ₁, клиническое исследование

Для цитирования: Курбачева О.М., Ильина Н.И., Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Исакова И.И., Назарова Е.В., Уханова О.П., Вершинина М.В. Эффективность и безопасность левосальбутамола у пациентов с бронхиальной астмой легкой и средней тяжести в сравнении с рацемическим салбутамолом: результаты перекрестного плацебо-контролируемого исследования. Терапевтический архив. 2024;96(4):370–377. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202696

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Курбачева Оксана Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. отд. бронхиальной астмы ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии». E-mail: kurbacheva@gmail.com

Ильина Наталья Ивановна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по клинической работе ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии»

Авдеев Сергей Николаевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии лечебного фак-та, дир. НИИЦ по профилю «Пульмонология» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Ненашева Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Исакова Ирина Игоревна – канд. мед. наук, врач – аллерголог-иммунолог ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии»

Назарова Евгения Валерьевна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по клинико-экспертной работе, зав. отд.-нием госпитализации ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии»

Уханова Ольга Петровна – д-р мед. наук, проф. каф. иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СтГМУ

Вершинина Мария Вячеславовна – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

✉Oksana M. Kurbacheva. E-mail: kurbacheva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3250-0694

Natalia I. Ilina. ORCID: 0000-0002-3556-969X

Sergey N. Avdeev. ORCID: 0000-0002-5999-2150

Natalia M. Nenasheva. ORCID: 0000-0002-3162-2510

Irina I. Isakova. ORCID: 0000-0003-4973-8930

Evgeniya V. Nazarova. ORCID: 0000-0003-0380-6205

Olga P. Ukhanova. ORCID: 0000-0002-7247-0621

Maria V. Vershinina. ORCID: 0000-0001-6172-9012

Efficacy and safety of levosalbutamol in patients with mild to moderate asthma compared with racemic salbutamol: results of a crossover placebo-controlled study

Oksana M. Kurbacheva^{✉1}, Natalia I. Ilina¹, Sergey N. Avdeev², Natalia M. Nenasheva³, Irina I. Isakova¹, Evgeniya V. Nazarova¹, Olga P. Ukhanova⁴, Maria V. Vershinina⁵

¹NRC "Institute of Immunology", Moscow, Russia;

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

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia;

⁵Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Abstract

Aim. Effectiveness and safety of levosalbutamol metered dose inhaler (MDI) in comparison with placebo and salbutamol.

Materials and methods. In this multicenter, randomized, placebo-controlled, 3-period crossover study, all asthma patients ($n=91$) received levosalbutamol (90 mcg), salbutamol (180 mcg), and placebo using standard MDI. Pulmonary function testing – forced expiratory volume in the first second (FEV₁) and forced vital capacity (FVC) – was performed 45 and 15 minutes before and 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 and 360 minutes after dosing. The primary efficacy endpoint was the baseline-corrected area under FEV₁ curve from 0 to 6 hours (AUC_(0-6h)). Secondary endpoints were the baseline adjusted FEV₁ and FVC peak values, as well as the onset of drug action.

Results. The FEV₁ AUC_(0-6 hours) analysis confirmed similar bronchodilatory levosalbutamol and salbutamol effect ($p=0.595$), significantly improved compared with placebo ($p<0.001$). The peak values of FEV₁ and FVC after levosalbutamol or salbutamol dosing were similar ($p=0.643$) and significantly higher compared with placebo group ($p<0.001$). The active therapy effect was observed 5 minutes after dosing and throughout the entire observation period up to 6 hours, however, there was some tendency towards a longer duration of action of levosalbutamol compared to salbutamol. Levosalbutamol was well tolerated by patients; after levosalbutamol dosing twice fewer adverse reactions were observed compared to salbutamol.

Conclusion. Levosalbutamol at a 90-mcg dose showed efficacy similar to that of salbutamol at a dose of 180 mcg, associated with a good safety profile.

Keywords: levosalbutamol, salbutamol, asthma, spirometry, forced expiratory volume in 1st second, FEV₁, clinical trial

For citation: Kurbacheva OM, Ilina NI, Avdeev SN, Nenasheva NM, Isakova II, Nazarova EV, Ukhanova OP, Vershinina MV. Efficacy and safety of levosalbutamol in patients with mild to moderate asthma compared with racemic salbutamol: results of a crossover placebo-controlled study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(4):370–377. DOI: 10.26442/00403660.2024.4.202696

Введение

Бронхиальная астма (БА) является распространенным респираторным заболеванием, затрагивающим от 1 до 29% популяции в различных странах [1]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2019 г. БА затронула 262 млн человек в мире [2]. По данным недавно проведенного анализа в России общая заболеваемость БА составила 961,6 и 1 085,0 на 100 тыс. населения в 2014 и 2019 гг. соответственно, показав прирост 11,4% [3].

Долгосрочная цель терапии БА – снижение смертности и частоты госпитализаций, а также контроль БА у больных: уменьшение симптомов, предотвращение обострений и восстановление функции легких, повышение качества жизни пациентов [1]. Современные методы лечения направлены на достижение контроля симптомов БА, оптимальным считается применение комбинированной терапии, содержащей бронхолитический и противовоспалительный компоненты [1, 4]. В качестве противовоспалительной терапии рекомендуются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), которые могут сочетаться с длительно действующими β_2 -агонистами. В качестве препаратов, облегчающих дыхание (так называемых ингаляторов скорой помощи), применяют β_2 -агонисты короткого действия (КДБА) или комбинированные препараты ИГКС/формотерол. Сальбутамол – первый селективный КДБА, широко используемый в клинической практике с 1970 г. Это селективный агонист β_2 -адренорецепторов (β_2 AP), наиболее часто назначаемый

при острых эпизодах бронхоспазма при БА и других хронических заболеваниях легких, сопровождающихся обратимой обструкцией дыхательных путей¹. Сальбутамол индуцирует бронходилатацию в результате немедленного расслабления гладких мышц трахеи и бронхов, что обеспечивает быстрое облегчение острых симптомов БА: уменьшение кашля, свистящего дыхания, стеснения в груди и одышки² [5].

Сальбутамол представляет собой хиральную молекулу, т.е. существует в виде двух энантиомеров: R- и S-изомера, которые являются зеркальными отражениями друг друга (рис. 1). Как и большинство хиральных фармацевтических веществ [6], сальбутамол используется в виде рацемической смеси (соотношение R- и S-изомеров 1:1), хотя β_2 -агонистическая активность присуща практически только R-энантиомеру. Так, исследования *in vitro* показали, что у (R)-сальбутамола (левосальбутамола) аффинность к β_2 AP примерно в 2 раза выше по сравнению с рацемическим сальбутамолом и в 100 раз выше, чем у (S)-сальбутамола [7, 8]. Энантиоселективность сальбутамола и накопление данных о возможных неблагоприятных эффектах (S)-сальбутамола привели к разработке препарата энантиомерно чистого (R)-сальбутамола, известного как левосальбутамол³ (левальбутерол).

В 1999 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) одобрило применение R-энантиомера сальбутамола⁴, за два прошедших десятилетия препарат изучен в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (КИ) [9], также разработаны

¹Salbutamol: Uses, Interactions, Mechanism of Action. DrugBank Online.

²Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лонгидаза®, лиофилизата для приготовления раствора для инъекций, 3000 ME (версия 02.03.2021).

³В литературе встречаются оба термина, сальбутамол и альбутерол являются синонимами и обозначают рацемат; левальбутерол, левосальбутамол, (R)-сальбутамол, (R)-альбутерол также синонимы для обозначения R-энантиомера.

⁴FDA. XOPENEX HFA® (levalbuterol tartrate) inhalation aerosol, for oral inhalation use. 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021730s0391bl.pdf. Accessed: 21.11.2023.

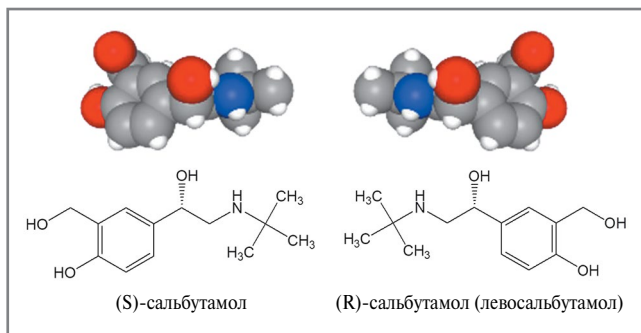


Рис. 1. Химическая структура сальбутамола.

Fig. 1. Salbutamol chemical structure.

и изучены в сравнительных КИ воспроизведенные препараты (джеренерики) левосальбутамола [10–12]. В России в 2023 г. зарегистрирован первый ингаляционный препарат, содержащий в качестве действующего вещества левосальбутамол. Препарат ЛанфриЛС применяется у взрослых и детей от 4 лет и старше для купирования и предотвращения приступов бронхоспазма (приступ затрудненного дыхания) при БА и других заболеваниях, сопровождающихся обратимой обструкцией дыхательных путей.

Целью настоящего исследования было изучение эффективности, безопасности и переносимости нового препарата левосальбутамола (ЛанфриЛС, аэрозоль для ингаляций дозированный производства компании «Гленмарк Фармасьютикалз Лимитед», Индия) у пациентов с легкой и умеренно тяжелой БА. В ходе исследования проводилось сравнение эффективности разрабатываемого препарата с плацебо и препаратом рацемического сальбутамола.

Материалы и методы

Рандомизированное перекрестное с тремя периодами, тремя последовательностями плацебо-контролируемое с применением незаслепленного (открытого) активного препарата сравнения исследование проводилось у пациентов с БА. В исследование включали некурящих пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно, у которых была диагностирована БА легкой и средней тяжести, определяемая согласно классификации впервые выявленной астмы [4]. Пациентам, которые регулярно в течение как минимум 1 мес принимали ИГКС, разрешалось про-

должать прием в той же дозе на протяжении всего исследования. Если пациент дополнительно получал длительно действующие β -агонисты, их применение было прекращено на скрининге. В исследование не включали беременных или кормящих грудью пациенток.

Исследование проводилось в 8 клинических центрах на территории Российской Федерации в городах Москве, Новосибирске, Омске, Санкт-Петербурге, Саратове, Смоленске, Ставрополе в 2020–2021 гг. (в течение 11 мес). Протокол исследования был одобрен Советом по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации и локальными этическими комитетами исследовательских центров. Все пациенты получали информацию о данном исследовании в доступной форме и подписывали информированное согласие на участие до начала любых процедур, связанных с исследованием.

Исследование включало период скрининга длительностью не более 4 дней и 3 периода лечения (периоды 1–3). Каждый период лечения длился 1 день, отмывочный период – не менее 1 дня (т.е. не менее 24 ч, но не более 7 дней) **рис. 2**. Пациентам, которые на визитах лечения не соответствовали критериям в отношении исходного ОФВ₁ (в пределах $\pm 15\%$), дозирование препарата не проводилось и их визит переносился на другой день в пределах 7 дней.

Все пациенты получали исследуемый препарат, действующим веществом которого является левосальбутамол (ЛанфриЛС, аэрозоль для ингаляций дозированный, 45 мкг/доза, «Гленмарк Фармасьютикалз Лимитед», Индия), плацебо и активный препарат сравнения, содержащий в качестве действующего вещества сальбутамол (Вентолин®, аэрозоль для ингаляций дозированный, 100 мкг/доза, «Глаксо Вэлком Продакшен», Франция), в 3 перекрестных периодах лечения с помощью стандартных дозирующих ингаляторов (тип дозирующих ингаляторов под давлением – pressurized metered-dose aerosol inhaler, подтип – аэрозольные дозирующие ингаляторы, не активирующиеся дыханием). Дозы препаратов в каждом периоде лечения составляли по 2 ингаляции (на вдохе) с интервалом 1 мин между ингаляциями, что соответствует доставленной дозе 90 мкг левосальбутамола или 180 мкг сальбутамола. Проводился контроль того, чтобы участники не принимали КДБА в течение как минимум 6 ч, а также ИГКС в течение как минимум 12 ч до спирометрии перед введением препаратов исследования.

Параметры функции легких – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и форсированную жизнен-

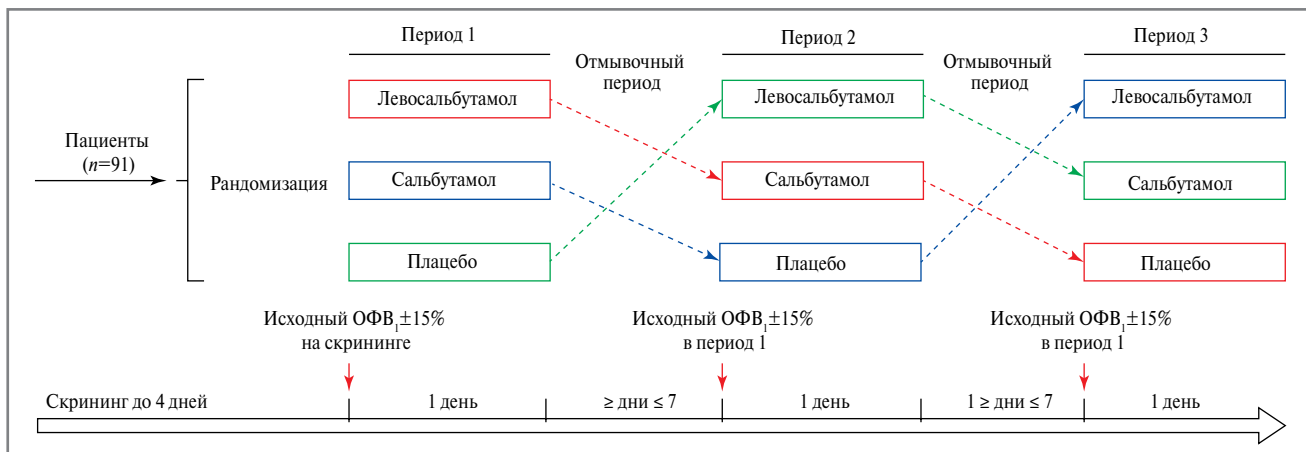


Рис. 2. Дизайн исследования.

Fig. 2. Study design.

ную емкость легких (ФЖЕЛ) – измеряли за 45 и 15 мин до и через 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 и 360 мин после введения исследуемого препарата с использованием микро-процессорных портативных спирографов СМП-21/01-«Р-Д» (ООО «НПП «Монитор»). В качестве исходного принималось среднее значение двух измерений ОФВ₁ за 45 и 15 мин до дозирования.

Первичной точкой оценки эффективности являлась скорректированная по исходному уровню площадь под кривой ОФВ₁ от 0 до 6 ч ($AUC_{(0-6ч)}$). Вторичными показателями эффективности являлись скорректированные по исходному уровню пиковые значения ОФВ₁ и ФЖЕЛ, а также начало действия препарата. Пиковые значения ОФВ₁ и ФЖЕЛ определялись как максимальное значение за период времени от 5 до 360 мин. Для оценки начала действия препарата в каждой временной точке определяли долю пациентов, у которых прирост ОФВ₁ после дозирования достигал не менее 12% от исходного уровня.

Анализ данных по эффективности проводили в модифицированной популяции пациентов по намерению лечить (mITT – modified intend-to-treat), которая состояла из всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата исследования и имевших данные не менее одной спирометрической оценки после исходного уровня. В популяцию пациентов по протоколу (PP – per protocol) вошли все пациенты популяции mITT, которые закончили исследование и у которых не было каких-либо значительных отклонений от протокола.

На каждом визите также проводились процедуры оценки безопасности: измерение показателей жизненно важных функций, физикальное обследование, регистрация нежелательных явлений (НЯ), возникших во время лечения. Клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, запись стандартной электрокардиограммы выполнены в период отбора пациентов и на завершающем визите исследования.

Оценка размера выборки для этого исследования была выполнена с учетом стандартного отклонения 1,69 лхч для определения разницы 0,827 лхч относительно ОФВ₁ $AUC_{(0-6ч)}$ между препаратом левосальбутамол и плацебо. Размер выборки 77 пациентов был необходим для обнаружения различий между препаратом левосальбутамол и плацебо с мощностью 85% при уровне значимости 5%.

Статистический анализ выполнялся с использованием R Project for Statistical Computing (<https://www.r-project.org>) версии ≥ 4.0 . Анализ переменных эффективности выполнялся с использованием SAS® (www.sas.com) версии 9.4M7. Использована методика моделирования Kenward и Roger для перекрестного дизайна со случайным эффектом и зависящими от периода исходными условиями и модель анализа для планов высокого порядка с двоичным откликом Jones и Kenward [13]. Вероятность ошибки 1-го рода установлена на уровне 5% (двусторонний; $p=0,05$) для проверки гипотез и сравнений.

Результаты

В исследовании скринированы 98 пациентов, из них 7 пациентов не прошли скрининг и не включены в исследование; 91 пациент был рандомизирован. Завершили исследование 90 (98,9%) пациентов, 1 пациент досрочно выбыл из исследования по причине развития 2 НЯ легкой степени тяжести (головная боль и заложенность носа), не относившихся к категории серьезных и не связанных с препаратом. В популяцию безопасности и популяцию mITT вошли все рандомизированные пациенты – 91 (100,0%) человек, в

Таблица 1. Демографические и другие исходные характеристики пациентов, включенных в популяцию mITT (n=91)
Table 1. Demographic and other baseline characteristics of patients included in the modified intend-to-treat (mITT) population (n=91)

Показатель	Среднее (стандартное отклонение)
Возраст, лет	47,2 (13,3)
Пол	63 (69,2%) женщины; 28 (30,8%) мужчины
Индекс массы тела, кг/м ²	27,1 (5,3)
Продолжительность астмы, лет	12,3 (9,8)
Степень тяжести	20 (22,0%) персистирующая легкая 1 (78,0%) персистирующая средняя
Степень терапии [14]	54 (59,3%) ступень 2 37 (40,7%) ступень 3
ОФВ ₁ на скрининге до применения бронходилататора, л	2,00 (0,51)
ОФВ ₁ на скрининге после применения бронходилататора*, л	2,49 (0,63)
ОФВ ₁ на скрининге до применения бронходилататора, % от прогнозируемого нормального	64,9 (12,2)
ОФВ ₁ на скрининге после применения бронходилататора*, % от прогнозируемого нормального	81,0 (16,1)
ФЖЕЛ на скрининге до применения бронходилататора, л	3,10 (0,84)
ФЖЕЛ на скрининге после применения бронходилататора*, л	3,55 (0,88)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ на скрининге до применения бронходилататора (данные спирографа)	0,65 (0,10)
ОФВ ₁ на скрининге обратимость, %	24,6 (11,2)
ОФВ ₁ на скрининге обратимость, л	0,52 (0,36)

Примечание. *препарат Вентолин®, через 15–30 мин.

популяцию PP вошел 81 (89,0%) больной. Демографические и другие исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Введение однократных доз 90 мкг левосальбутамола или 180 мкг салбутамола оказывало выраженное бронходилатирующее действие, что подтверждается статистически значимо большей площадью под кривой зависимости ОФВ₁ от времени в течение 6 ч после ингаляции (ОФВ₁ $AUC_{(0-6ч)}$) по сравнению с плацебо ($p<0,001$ – для левосальбутамола и $p<0,001$ – для рацемического салбутамола), **рис. 3**. Сравнительная оценка однократных доз 90 мкг левосальбутамола и 180 мкг салбутамола показала сходный по величине бронходилатирующий эффект ($p=0,595$; **см. рис. 3**). Анализ чувствительности, проведенный в популяции PP, подтвердил результаты первичного анализа, полученные для популяции mITT: статистически значимо большая ОФВ₁ $AUC_{(0-6ч)}$ после введения левосальбутамола

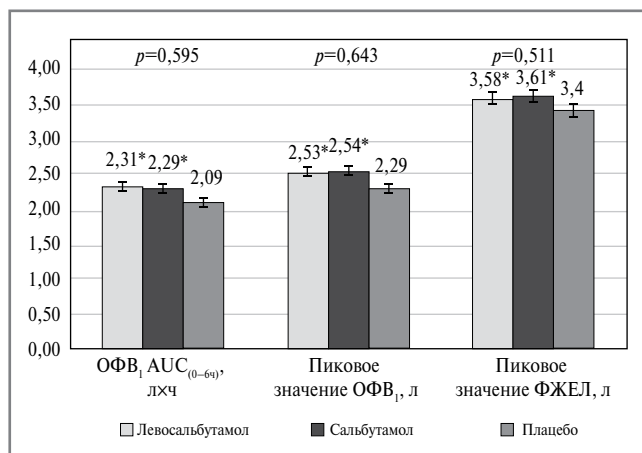


Рис. 3. Анализ скорректированных по исходному уровню ОФВ₁ AUC_(0-6ч) после введения препаратов исследования, пиковых значений ОФВ₁ и ФЖЕЛ. Популяция mITT. Представлены среднеквадратичные значения ($\pm$ ошибки среднего); * $p < 0,001$ по сравнению с группой плацебо; указаны p -значения для группы левосальбутамол по сравнению с группой сальбутамол.

Fig. 3. Analysis of pretreatment-adjusted area under the FEV₁ curve over time 0 to 6 h following exposure to study drugs (FEV₁ AUC_(0-6h)), peak FEV₁ and FVC. mITT population. Data presented LSmean ($\pm$ SE); * $p < 0,001$ vs the placebo group; p -value shown for levosalbutamol group vs salbutamol group.

или сальбутамол по сравнению с плацебо ($p < 0,001$), а также сходный бронходилатирующий эффект терапии активными препаратами исследования ($p = 0,669$).

Анализ скорректированного по исходному уровню пикового значения ОФВ₁ показал, что для левосальбутамол и сальбутамол среднеквадратичные пиковых значений ОФВ₁ были статистически значимо выше, чем данный показатель в группе плацебо ($p < 0,001$ для левосальбутамол и сальбутамол; см. рис. 3). Пиковые значения ОФВ₁, достигнутые в ходе терапии левосальбутамол и сальбутамол, были схожими ($p = 0,643$; см. рис. 3). Анализ скорректированного по исходному уровню пикового значения ФЖЕЛ показал, что для левосальбутамол и сальбутамол среднеквадратичные пиковые значения ФЖЕЛ были статистически значимо выше, чем в группе, получавшей плацебо ($p < 0,001$ для левосальбутамол и сальбутамол; см. рис. 3). При этом пиковые значения ФЖЕЛ, достигнутые в ходе терапии левосальбутамол и сальбутамол, были схожими ($p = 0,511$; см. рис. 3).

Доля пациентов с приростом ОФВ₁ на $\geq 12\%$ относительно исходного уровня через 5 мин после дозирования 90 мг левосальбутамол составила 50,9%, 180 мг сальбутамол – 55,8% и плацебо – 16,3% (рис. 4).

В течение 15 мин после дозирования препаратов исследования наблюдалось увеличение доли пациентов с приростом ОФВ₁. После 60-й минуты и до конца периода наблюдения происходило плавное снижение доли пациентов с приростом ОФВ₁ на $\geq 12\%$ (см. рис. 4). На протяжении всего наблюдения сохранялось статистически значимое различие доли пациентов с приростом ОФВ₁ после введения левосальбутамол или сальбутамол в сравнении с плацебо ($p < 0,05$) и отсутствие статистически значимых различий при сравнении препаратов активной терапии ($p > 0,05$). Через 360 мин после дозирования левосальбутамол число

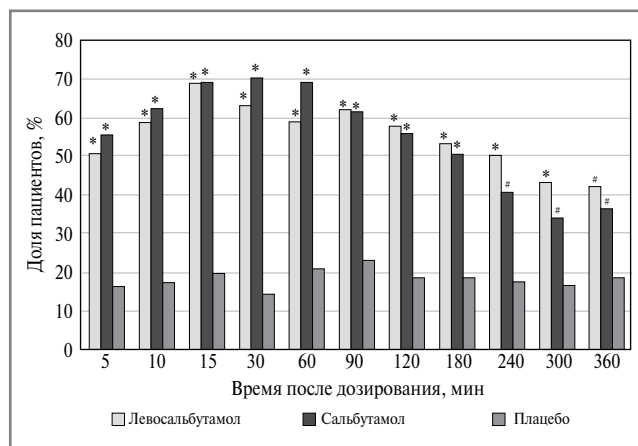


Рис. 4. Доля пациентов с приростом ОФВ₁ на $\geq 12\%$ относительно исходного уровня. Популяция mITT.

* $p < 0,001$ по сравнению с группой плацебо; * $p < 0,01$ по сравнению с группой плацебо.

Fig. 4. Percentage of patients with an increase in FEV₁ by $\geq 12\%$ relative to pretreatment value. mITT population.

* $p < 0,001$ vs the placebo group; * $p < 0,01$ vs the placebo group.

пациентов с выраженным эффектом было больше по сравнению с сальбутамол: 42,2% пациентов по сравнению с 36,3% в группе сальбутамол.

Таким образом, показано начало действия активной терапии через 5 мин после введения дозы препарата и на протяжении всего периода наблюдения в течение 6 ч с некоторой тенденцией к более длительному действию левосальбутамол по сравнению с сальбутамол (см. рис. 4).

Исследование подтвердило благоприятный профиль безопасности левосальбутамол – после введения левосальбутамол наблюдалось меньше НЯ, чем в других группах терапии. Так, после введения дозы 90 мкг левосальбутамол отмечено 4 НЯ у 4 (4,4%) пациентов, после дозы 180 мкг рацемического сальбутамол – 9 НЯ у 9 (9,9%) пациентов, после введения плацебо – 11 НЯ у 7 (7,7%) пациентов (табл. 2). Все НЯ были легкой степени тяжести. Наиболее частым НЯ, развившимся после применения левосальбутамол или сальбутамол, был кашель: отмечено по 3 случая у 3 (3,3%) пациентов после введения каждого из препаратов. Из часто встречающихся для сальбутамол нежелательных реакций (НР) в ходе исследования наблюдалась только 1 НР у 1 (1,1%) пациента (тремор) после введения левосальбутамол и 1 НР у 1 (1,1%) пациента (головная боль) после введения сальбутамол, тогда как после введения плацебо головная боль отмечена у 2 (2,2%) и тахикардия – у 1 (1,1%) пациента.

Обсуждение

В ходе проведенного исследования показано сходное бронходилатирующее действие однократных доз левосальбутамол 90 мкг и сальбутамол 180 мкг в течение 6 ч. Таким образом, в 2 раза более низкая доза чистого энантиомера обеспечила сходное с наблюдаемым для сальбутамол статистически значимое увеличение ОФВ₁ AUC_(0-6ч) по сравнению с плацебо. В приведенном исследовании на основании данных о пиковых значениях ОФВ₁ и ФЖЕЛ после введения левосальбутамол или сальбутамол также можно говорить о сходных максимальных ОФВ₁ и ФЖЕЛ для двух препаратов терапии, статистически значимо больших, чем в группе плацебо. Аналогично в исследовании с участием 150 детей в возрасте

Таблица 2. НЯ в популяции безопасности
Table 2. Adverse events in the safety population

Системно-органный класс. Предпочтительный термин	Левосальбутамол (n=90)	Сальбутамол (n=91)	Плацебо (n=91)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:	0 (0,0)/0	0 (0,0)/0	1 (1,1)/2
лейкоцитоз	0 (0,0)/0	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1
нейтрофилия	0 (0,0)/0	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1
Нарушения со стороны сердца:	0 (0,0)/0	0 (0,0)/0	2 (2,2)/2
аритмия	0 (0,0)/0	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1
тахикардия	0 (0,0)/0	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1
Желудочно-кишечные нарушения:	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1	0 (0,0)/0
диарея	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1	0 (0,0)/0
Травмы, интоксикации и осложнения процедур:	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1	1 (1,1)/1
послепроцедурная головная боль	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1	1 (1,1)/1
Лабораторные и инструментальные данные:	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1	2 (2,2)/2
повышение уровня глюкозы	0 (0,0)/0	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1
повышение кровяного давления	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1	1 (1,1)/1
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1	0 (0,0)/0
артралгия	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1	0 (0,0)/0
Нарушения со стороны нервной системы:	1 (1,1)/1	2 (2,2)/2	2 (2,2)/2
дисгевзия	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1	0 (0,0)/0
головная боль	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1	2 (2,2)/2
тремор	1 (1,1)/1	0 (0,0)/0	0 (0,0)/0
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:	3 (3,3)/3	3 (3,3)/3	2 (2,2)/2
кашель	3 (3,3)/3	3 (3,3)/3	1 (1,1)/1
заложенность носа	0 (0,0)/0	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1
Всего	4 (4,4)/4	9 (9,9)/9	7 (7,7)/11

Примечание. Указаны число пациентов, доля (%) и количество событий *n*.

4–11 лет при введении с помощью дозирующих ингаляторов 90 мкг левосальбутамол, 180 мкг сальбутамол и плацебо наблюдалось значительное улучшение пикового изменения ОФВ₁ после однократной дозы активного препарата (левосальбутамол – 33,1%, сальбутамол – 29,6%, плацебо – 17,8%) по сравнению с плацебо ($p<0,05$), причем для активной терапии эффективность была также сходной [15]. Исследование кумулятивных доз левосальбутамол (45 мкг) и сальбутамол (90 мкг) у пациентов с астмой показало равную эффективность для обоих препаратов: относительная эффективность по показателю ОФВ₁ для двух препаратов была сходной (соотношение 1,1; 90% доверительный интервал 0,9–1,2) [16].

Важно отметить, что после временной точки 90 мин и до конца периода наблюдения через 6 ч доля пациентов с приростом ОФВ₁ на $\geq 12\%$ относительно исходного уровня была незначительно выше после приема левосальбутамол по сравнению с сальбутолом (см. рис. 4). Данная тенденция позволяет ожидать более длительного интервала действия терапии левосальбутолом. Для того чтобы оценить различия между препаратами в течение более длительного интервала времени после приема, необходимы дальнейшие исследования с более длительным периодом наблюдения.

В КИ левосальбутолом в форме раствора для небулайзерной терапии был более эффективен, чем сальбутолом,

т.е. оказывал более выраженный бронхолитический эффект, чем эквивалентные дозы сальбутолом [17–19]. Сопоставимость эффекта на ОФВ₁ сальбутолом и в 2 раза меньшей дозы левосальбутолом подтверждена результатами исследования Н. Milgrom и соавт. [17], в котором значительно меньшая доза левосальбутолом (0,31 мг) приводила к бронходилатации (оцененной по показателю процент пикового изменения ОФВ₁), эквивалентной бронходилатации после введения 2,5 мг сальбутолом, т.е. в 4 раза больше эквивалентной дозы. В 4-недельном исследовании при приеме препаратов 3 раза в день средняя ОФВ₁ AUC для левосальбутолом в дозе 1,25 мг была значительно больше ($p<0,05$) по сравнению с таковой для сальбутолом (1,25 и 2,5 мг) после 1-й дозы у всех пациентов, т.е. бронходилатирующий эффект левосальбутолом был даже более сильным, чем у сальбутолом [19]. В этом исследовании левосальбутолом в дозе 1,25 мг также оказывал и значительно более сильный эффект на среднее пиковое изменение ОФВ₁ по сравнению с дозами 1,25 или 2,5 мг сальбутолом ($p<0,03$) у всех пациентов [19]. На этом основании был сделан вывод о том, что левосальбутолом в отсутствие S-изомера оказывает более выраженный бронходилатирующий эффект, чем такое же количество (R)-сальбутолом, но доставленное в составе сальбутолом. Эти данные позво-

лили предположить, что (S)-сальбутамол может снижать эффективность (R)-сальбутамол [19]. В 4-недельном КИ с участием 328 пациентов старше 12 лет при приеме 3 раза в день левосальбутамол вызывал бронходилатацию в большей степени, чем эквивалентное количество левосальбутамол, вводимое в составе сальбутамол [18]. Эффект дозы левосальбутамол 0,63 мг на ОФВ₁ сопоставим с эффектом сальбутамол в дозе 2,5 мг, т.е. в 2 раза больше эквивалентной дозы [20]. В ходе данного КИ аналогичным образом продемонстрирована сопоставимая эффективность дозы левосальбутамол 90 мг и дозы сальбутамол 180 мг в отношении увеличения ОФВ₁ при однократном введении.

Сообщалось, что левосальбутамол в меньшей степени, чем сальбутамол, вызывает НР, связанные с воздействием на β_2 АР – тахикардию, тремор, нервозность и гиперчувствительность дыхательных путей [20–22]. Так, сходная по эффективности доза сальбутамол (2,5 мг) повышала частоту сердечных сокращений (ЧСС) на 12 уд/мин, тогда как при применении левосальбутамол (0,31 мг) ЧСС повышалась на 2 уд/мин [17]. Клинически значимая тахикардия (увеличение желудочковой ЧСС на ≥ 15 уд/мин) наблюдалась у 35% пациентов после приема сальбутамол в дозе 2,5 мг по сравнению с 3 и 1% пациентов с тахикардией после приема плацебо или левосальбутамол в дозе 0,31 мг соответственно [17]. Воздействие левосальбутамол в дозе 0,31 мг не отличалось от плацебо в отношении изменения ЧСС, уровня глюкозы в сыворотке и интервала QT_c после 1-й дозы. Кроме того, наблюдалось значительно меньшее влияние левосальбутамол (0,31 мг) на уровень калия в сыворотке по сравнению с сальбутолом (2,5 мг). Поскольку β -опосредованные побочные эффекты связаны с количеством активного энантиомера (R)-сальбутамол, это было ожидаемым [17]. В другом исследовании эффект приема препарата на ЧСС был значительно слабее в группе, принимавшей левосальбутамол 0,63 мг, чем в группе, принимавшей сальбутамол в дозе 2,5 мг, как после первой дозы, так и на 4-й неделе [20], т.е. эквивалентная в отношении бронходилатации доза активного R-энантиомера вызывала меньше НР.

В исследовании с участием 80 пациентов, получавших левосальбутамол (0,63 мг) и сальбутамол (2,5 мг) в эквивалентных концентрациях, снижение уровня калия в сыворотке крови после терапии в обеих группах было статистически значимым, но в группе сальбутамол оно было более сильным, чем в группе левосальбутамол [12]. Таким образом, при применении левосальбутамол можно ожидать более низкую частоту развития гипокалиемии и, как следствие этого, меньшее нежелательное воздействие на сердечно-сосудистую систему.

В целом полученные данные свидетельствуют о том, что применение энантиомерно чистого препарата левосальбутамол в более низкой дозе позволяет достигать эффективности, сходной с сальбутолом, это позволяет снизить фармакологическую нагрузку на организм пациента и вероятность возникновения НР. Кроме того, среди пациентов с БА описан такой положительный эффект ле-

восальбутамол, как меньшее количество связанных с БА последующих посещений отделений неотложной помощи. В исследовании с участием 9612 детей с БА в возрасте 2–18 лет сравнение групп левосальбутамол и сальбутамол показало сокращение частоты обращений за неотложной помощью в течение 12 мес наблюдения: отношение частот инцидентности составило 0,57 (95% доверительный интервал 0,49–0,65) для связанных с БА посещений отделений неотложной помощи [23].

В ходе проведенного исследования левосальбутамол хорошо переносился пациентами: частота возникновения НР была в 2 раза меньше по сравнению с сальбутолом, что можно объяснить применением препарата в более низкой дозе и снижением фармакологической нагрузки.

Заключение

Однократная доза левосальбутамол 90 мкг (Ланфри/ЛС производства «Гленмарк Фармасьютикалз Лимитед», Индия), введенная с помощью стандартного аэрозольного дозирующего ингалятора, показала отсутствие статистически значимых отличий от сальбутамол в дозе 180 мкг в формировании бронходилатирующего ответа в течение 6 ч. В сочетании с лучшим профилем безопасности это позволяет отдавать предпочтение ингаляционному применению левосальбутамол в рутинной практике облегчения острых симптомов у пациентов с БА.

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. Спонсор исследования и размещения публикации: ООО «Гленмарк Импэкс».

Funding source. Research and publication sponsor: Glenmark Impex LLC.

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

БА – бронхиальная астма
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты
КИ – клиническое исследование
НР – нежелательная реакция
НЯ – нежелательное явление
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ЧСС – частота сердечных сокращений
 β_2 АР – селективный агонист β_2 -адренорецепторов
mITT (modified intend-to-treat) – модифицированная популяция пациентов по намерению лечить
PP (per protocol) – популяция пациентов по протоколу

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/> Accessed: 21.11.2023.
2. World Health Organization. Asthma. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>. Accessed: 21.11.2023.
3. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2022;32(5):651-60 [Bystritskaya EV, Bilichenko TN. The review of the bronchial asthma morbidity in the population of the Russian Federation. *Pulmonologiya*. 2022;32(5):651-60 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660
4. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации, 2021. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf. Ссылка активна на 21.11.2023 [Bronkhial'naia astma. Klinicheskie rekomendatsii, 2021. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf. Accessed: 21.11.2023 (in Russian)].
5. Ullmann N, Caggiano S, Cutrera R. Salbutamol and around. *Italian Journal of pediatrics*. 2015;41(Suppl. 2):A74. DOI:10.1186/1824-7288-41-S2-A74
6. Nguyen LA, He H, Pham-Huy C. Chiral drugs: An overview. *Int J Biomed Sci*. 2006;2(2):85-100. PMID:23674971
7. Page CP, Morley J. Contrasting properties of albuterol stereoisomers. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2 Pt. 2):S31-41. DOI:10.1016/s0091-6749(99)70271-x
8. Penn RB, Frielle T, McCullough JR, et al. Comparison of R-, S-, and RS-albuterol interaction with human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. *Clin Rev Allergy Immunol*. 1996;14(1):37-45. DOI:10.1007/BF02772201
9. Jat KR, Khairwa A. Levalbuterol versus albuterol for acute asthma: A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26(2):239-48. DOI:10.1016/j.pupt.2012.11.003
10. Jantikar A, Brashier B, Maganji M, et al. Comparison of bronchodilator responses of levosalbutamol and salbutamol given via a pressurized metered dose inhaler: A randomized, double blind, single-dose, crossover study. *Respir Med*. 2007;101(4):845-9. DOI:10.1016/j.rmed.2006.02.020
11. Punj A, Prakash A, Bhasin A. Levosalbutamol vs racemic salbutamol in the treatment of acute exacerbation of asthma. *Indian J Pediatr*. 2009;76(11):1131-5. DOI:10.1007/s12098-009-0245-4
12. Rathore K, Sharma TK, Aseri M, et al. Comparative study of pulmonary functions after administration of albuterol and levalbuterol in patients with moderate to severe bronchial asthma. *IJMMs*. 2012;4(2):39-44. DOI:10.5897/IJMMs11.140
13. Jones B, Kenward MG. Design and analysis of cross-over trials. 3rd ed. New York: CRC press, 2014.
14. Global Initiative for Asthma. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (for adults and children older than 5 years). Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf>. Accessed: 21.11.2023.
15. Berger WE, Milgrom H, Skoner DP, et al. Evaluation of levalbuterol metered dose inhaler in pediatric patients with asthma: A double-blind, randomized, placebo- and active-controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(6):1217-26. DOI:10.1185/030079906X112534
16. Tripp K, McVicar WK, Nair P, et al. A cumulative dose study of levalbuterol and racemic albuterol administered by hydrofluoroalkane-134a metered-dose inhaler in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(3):544-9. DOI:10.1016/j.jaci.2008.06.015
17. Milgrom H, Skoner DP, Bensch G, et al. Low-dose levalbuterol in children with asthma: Safety and efficacy in comparison with placebo and racemic albuterol. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(6):938-45. DOI:10.1067/mai.2001.120134
18. Nelson HS. Clinical experience with levalbuterol. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2 Pt. 2):S77-84. DOI:10.1016/s0091-6749(99)70277-0
19. Pleskow WW, Nelson HS, Schaefer K, et al. Pairwise comparison of levalbuterol versus racemic albuterol in the treatment of moderate-to-severe asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2004;25(6):429-36. PMID:15709454
20. Nelson HS, Bensch G, Pleskow WW, et al. Improved bronchodilation with levalbuterol compared with racemic albuterol in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(6 Pt. 1):943-52. DOI:10.1016/s0091-6749(98)70332-x
21. Gawchik SM, Saccar CL, Noonan M, et al. The safety and efficacy of nebulized levalbuterol compared with racemic albuterol and placebo in the treatment of asthma in pediatric patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(4):615-21. DOI:10.1016/s0091-6749(99)70233-2
22. Handley DA, Tinkelman D, Noonan M, et al. Dose-response evaluation of levalbuterol versus racemic albuterol in patients with asthma. *J Asthma*. 2000;37(4):319-27. DOI:10.3109/02770900009055455
23. Yuan J, Lu ZK, Zhang Y, et al. Clinical outcomes of levalbuterol versus racemic albuterol in pediatric patients with asthma: Propensity score matching approach in a medicaid population. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(4):516-23. DOI:10.1002/ppul.23565

Статья поступила в редакцию/The article received: 27.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

Транскатетерное трансфеморальное протезирование аортального клапана у пациента с акромегалией и выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка

Н.С. Масленникова^{✉1}, О.С. Булкина¹, А.С. Колегаев¹, М.И. Макеев¹, Д.В. Устюжанин¹, С.Н. Насонова¹, А.Е. Комлев¹, Е.В. Козлова¹, В.В. Лопухова¹, М.В. Петухова¹, В.С. Пронин², Т.Э. Имаев¹, Ю.А. Карпов¹

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

Существует множество причин вторичной гипертрофической кардиомиопатии, среди них – акромегалическая кардиомиопатия. Поражение сердца при акромегалии опосредовано как прямым действием гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1, так и повышенным отложением в миокарде коллагена и лимфононуклеарных клеток, что приводит к архитектурным изменениям, нарушениям водно-электролитного баланса, выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка, диастолической и систолической дисфункции левого желудочка с развитием хронической сердечной недостаточности. В данной статье представлено первое в мире описанное наблюдение, демонстрирующее возможность успешной трансфеморальной имплантации аортального клапана коморбидному пациенту с тяжелым стенозом устья аорты с учетом потенциальных рисков, вызванных активным течением акромегалии.

Ключевые слова: акромегалия, гипертрофическая кардиомиопатия, транскатетерное протезирование аортального клапана

Для цитирования: Масленникова Н.С., Булкина О.С., Колегаев А.С., Макеев М.И., Устюжанин Д.В., Насонова С.Н., Комлев А.Е., Козлова Е.В., Лопухова В.В., Петухова М.В., Пронин В.С., Имаев Т.Э., Карпов Ю.А. Транскатетерное трансфеморальное протезирование аортального клапана у пациента с акромегалией и выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка. Терапевтический архив. 2024;96(4):378–385. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202682

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Transcatheter transfemoral aortic valve replacement in a patient with acromegaly and severe left ventricular myocardial hypertrophy. Case report

Nadezhda S. Maslennikova^{✉1}, Olga S. Bulkina¹, Alexander S. Kolegaev¹, Maxim I. Makeev¹, Dmitry V. Ustyuzhanin¹, Svetlana N. Nasonova¹, Alexey E. Komlev¹, Ekaterina V. Kozlova¹, Veronika V. Lopukhova¹, Maria V. Petukhova¹, Vyatcheslav S. Pronin², Timur E. Imaev¹, Yuri A. Karpov¹

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

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

Abstract

Main causes of secondary hypertrophic cardiomyopathy include acromegalic cardiomyopathy. Heart damage in patients with the acromegaly is mediated both by the direct action of growth hormone and insulin-like growth factor-1, and increased deposition of collagen and lymphomononuclear cells in the myocardium, which leads to architectural changes, disturbances in fluid and electrolyte balance, severe left ventricular myocardial hypertrophy, diastolic and systolic left ventricular dysfunction and chronic heart failure. This article presents the world's first described observation demonstrating the possibility of successful transfemoral aortic valve repair to a comorbid patient with severe aortic stenosis according to the potential risks caused by the active form of the acromegaly.

Keywords: acromegaly, hypertrophic cardiomyopathy, transcatheter aortic valve replacement

For citation: Maslennikova NS, Bulkina OS, Kolegaev AS, Makeev MI, Ustyuzhanin DV, Nasonova SN, Komlev AE, Kozlova EV, Lopukhova VV, Petukhova MV, Pronin VS, Imaev TE, Karpov YuA. Transcatheter transfemoral aortic valve replacement in a patient with acromegaly and severe left ventricular myocardial hypertrophy. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(4):378–385. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202682

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Масленникова Надежда Сергеевна – канд. мед. наук, врач-кардиолог 4 кардиологического отделения Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: nsmaslenn@gmail.com

Булкина Ольга Самуиловна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. ангиологии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Колегаев Александр Сергеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. сердечно-сосудистой хирургии, сердечно-сосудистый хирург Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Макеев Максим Игоревич – врач отд. ультразвуковых методов исследования Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

[✉]Nadezhda S. Maslennikova. E-mail: nsmaslenn@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8232-1750

Olga S. Bulkina. ORCID: 0000-0003-4773-6966

Alexander S. Kolegaev. ORCID: 0000-0002-5054-1310

Maxim I. Makeev. ORCID: 0000-0002-4779-5088

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – это утолщение стенки любого из сегментов левого желудочка сердца более 15 мм, которое не может быть объяснено только повышенной нагрузкой [1]. Помимо идиопатической генетически обусловленной ГКМП, для которой характерны относительно ранний дебют и отягощенный семейный анамнез, существует множество причин вторичной ГКМП, в том числе гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), опосредованная эндокринологическими заболеваниями [2].

Акромегалия – редкое хроническое заболевание, вызванное гиперсекрецией гормона роста, характеризующееся чрезмерным разрастанием тканей, что приводит к развитию серьезных осложнений и прогрессированию сопутствующих заболеваний. Наиболее часто у пациентов с акромегалией развиваются сердечно-сосудистые осложнения, примерно у 50% пациентов с активным заболеванием выявляется вторичная артериальная гипертензия (АГ) [3]. Патолофизиология акромегалической кардиомиопатии [4] помимо прямого действия гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) включает повышенное отложение в миокарде коллагена и лимфоноуклеарных клеток, что приводит к гипертрофии, дегенерации и фиброзу, нарушениям водного баланса, последующей ГЛЖ, диастолической и систолической дисфункции ЛЖ с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [5]. Поражение проводящей системы сердца влечет за собой нарушения ритма и проводимости.

Первая стадия акромегалической кардиомиопатии представляет собой прогрессирование гипертрофии меж-

желудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ). Гипертрофия может возникать при отсутствии АГ, что отражает влияние самого избытка гормона роста и ИФР-1 на миокард. Систолическая функция у большинства пациентов нормальная и на ранних стадиях может даже повышаться, что связано с положительными инотропными эффектами гормона роста и/или ИФР-1 и со сдвигом в характере экспрессии изомиозина [6].

Хроническая гиперсекреция гормона роста и/или избыток ИФР-1, усугубляемая влиянием сопутствующих факторов, таких как продолжительность заболевания в отсутствие ремиссии, возраст и курение, приводит к увеличению объема циркулирующей крови, стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток, повышению жесткости артерий и эндотелиальной дисфункции, увеличению толщины комплекса интима-медиа, что в свою очередь способствует развитию АГ и ишемической болезни сердца. Повышенная чувствительность сосудов к ангиотензину II, задержка натрия и воды, а также увеличение сердечного выброса приводят к повышению периферического сопротивления и усугубляют течение АГ. Увеличение сердечного выброса, концентрическая ГЛЖ, а также систолическая и диастолическая дисфункция являются ключевыми моментами в развитии акромегалической кардиомиопатии, которая в конечном итоге приводит к ХСН. Другие типичные изменения у пациентов с акромегалией включают поражение клапанов, характерную эктазию восходящего отдела аорты, развитие тяжелых форм синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна (СОАС). Инсулинорезистентность, ожирение и дислипидемия могут

Информация об авторах / Information about the authors

Устюжанин Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., отд. томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова»

Насонова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова»

Комлев Алексей Евгеньевич – врач-кардиолог отд. сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова»

Козлова Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. ангиологии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова»

Лопухова Вероника Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. ангиологии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова»

Петухова Мария Васильевна – клин. ординатор отд. ангиологии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова»

Пронин Вячеслав Сергеевич – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Имаев Тимур Эмварович – д-р мед. наук, рук. лаб. гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний отд. сердечно-сосудистой хирургии, сердечно-сосудистый хирург Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова»

Карпов Юрий Александрович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр., рук. отд. ангиологии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова»

Dmitry V. Ustyuzhanin. ORCID: 0000-0002-0402-3977

Svetlana N. Nasonova. ORCID: 0000-0002-0920-7417

Alexey E. Komlev. ORCID: 0000-0001-6908-7472

Ekaterina V. Kozlova. ORCID: 0000-0002-6847-4080

Veronika V. Lopukhova. ORCID: 0000-0002-7667-9043

Maria V. Petukhova

Vyatcheslav S. Pronin. ORCID: 0000-0003-0452-9465

Timur E. Imaev. ORCID: 0000-0002-5736-5698

Yuri A. Karpov. ORCID: 0000-0003-1480-0458

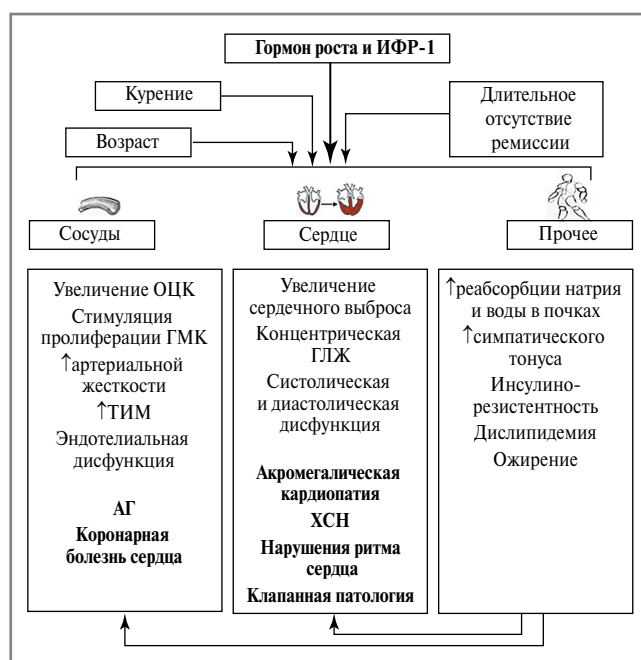


Рис. 1. Схематическое изображение основных сердечно-сосудистых заболеваний, встречающихся у пациентов с акромегалией, и ключевых механизмов их развития. Адаптировано из [5].

Примечание: ОЦК – объем циркулирующей крови, ГМК – гладкомышечные клетки, ТИМ – толщина интима-медиа.

Fig. 1. Schematic representation of the main cardiovascular diseases occurring in patients with acromegaly and their key development mechanisms. Adapted from [5].

также способствовать прогрессированию сердечно-сосудистых изменений (рис. 1).

Лечение акромегалической кардиопатии напрямую связано с лечением основного заболевания и достижением полной ремиссии. Длительный адекватный контроль уровня гормона роста и ИФР-1 приводит к регрессу симптоматики и связан с улучшением прогноза.

Пациент Л. (1943 г. рождения) с 1990 г. отмечал головные боли и эпизодические подъемы артериального давления (АД), нарушения ритма сердца по типу частой наджелудочковой экстрасистолы, однако не обследовался и регулярной медикаментозной терапии не получал. Примерно с того же времени в течение нескольких лет постепенно стал замечать изменения во внешности – укрупнение нижней челюсти, губ, увеличение и изменение формы носа, изменение овала лица с преобладанием нижнего контура (рис. 2). Стоматолог, регулярно наблюдавший пациента, отметил деформацию нижней челюсти и изменение прикуса.

В 2003 г. верифицирована эндоселлярная аденома гипофиза и диагностирована акромегалия, по поводу чего проведено хирургическое лечение в объеме трансназальной аденомэктомии. Основное заболевание, вероятнее всего, привело к увеличению щитовидной железы, в связи с чем II этапом выполнены тотальная тиреоидэктомия и подбор заместительной терапии. В 2014 г. при эндокринологическом обследовании диагностирована акромегалия в активной стадии, уровень ИФР-1 – 331 нг/мл (N 91–205 нг/мл). Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга подтвердила наличие фрагмента остаточной аденоматозной ткани размером 16×15×13 мм в проекции гипофиза. Таким образом, у больного с резидуальной соматотроф-



Рис. 2. Изменения во внешности пациента до момента верификации акромегалии, фото публикуется с согласия пациента.

Fig. 2. Changes in the patient's appearance before the verification of acromegaly, the photo is published with the patient's consent.

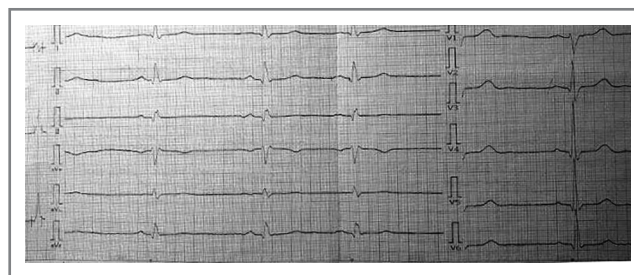


Рис. 3. ЭКГ пациента Л. в 2017 г. Скорость записи – 50 мм/с, вольтаж – 10 мм/мВ. Синусовый ритм с ЧСС – 53 в минуту, АВ-блокада 1-й степени, продолжительность QRS – 120 мс.

Fig. 3. ECG of patient L. in 2017. Recording speed – 50 mm/s, voltage – 10 mm/mV. Sinus rhythm with heart rate of 53 beats per minute, 1st degree AV block, QRS duration 120 ms.

ной опухолью сохранялась активность заболевания, что подтверждается высоким уровнем ИФР-1 и отсутствием снижения выработки гормона роста на фоне глюкозной нагрузки. Инициирована вторичная медикаментозная терапия аналогами соматостатина 1-й генерации, которая через год прервана пациентом.

В том же году в связи с развитием гипертонического криза с повышением АД до 190/100 мм рт. ст. впервые обследован по кардиологическому профилю. Из сохранившейся медицинской документации известно, что на электрокардиограмме (ЭКГ) в 2014 г. регистрировался синусовый ритм, продолжительность комплекса QRS составляла 100 мс. По данным суточного мониторирования АД отмечалось недостаточное снижение систолического АД в ночное время (профиль «нондиппер») при нормальных среднесуточных величинах. По результатам эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) впервые выявлена ГЛЖ с утолщением МЖП до 1,7 см, ЗСЛЖ – до 1,6 см. Клапанной и другой патологии не отмечалось. Пациенту подобрана гипотензивная терапия, которая позволила в течение длительного времени поддерживать целевые значения АД. В течение последующих лет плановое обследование пациента ограничивалось ежегодной ЭКГ, по данным которой отмечалось постепенное увеличение продолжительности комплекса QRS вплоть до установления полной блокады левой ножки пучка Гиса – ПБЛНПГ (рис. 3, 4).

В середине декабря 2022 г. у пациента появились одышка при минимальной физической нагрузке, симметричные отеки голеней, по поводу чего проводилась симптоматиче-

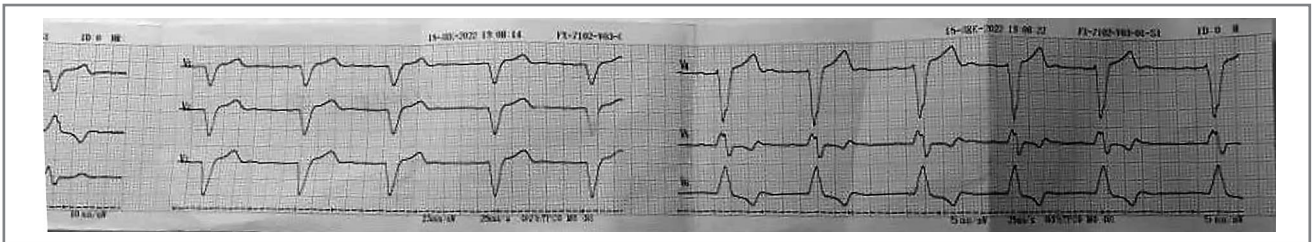


Рис. 4. ЭКГ пациента Л. в 2022 г. Скорость записи – 25 мм/с, вольтаж – 5 мм/мВ. Синусовая брадикардия с ЧСС – 50 в минуту, АВ-блокада 1-й степени, ПБЛНПГ, продолжительность QRS – 120 мс, ЭКГ-признаки ГЛЖ при ПБЛНПГ (критерии Kafka, Baranowski).
Fig. 4. ECG of patient L. in 2022. Recording speed – 25 mm/s, voltage – 5 mm/mV. Sinus bradycardia with heart rate of 50 per minute, 1st degree AV block, CLBBB, QRS duration 120 ms, ECG signs of LVH in CLBBB (Kafka, Baranowski criteria).

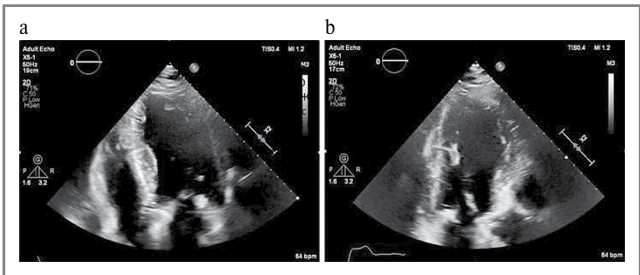


Рис. 5. ЭхоКГ. Слева – апикальная четырехкамерная позиция с выраженной гипертрофией миокарда ЛЖ. Справа – апикальная трехкамерная позиция с кальцинозом АК.
Fig. 5. Echocardiography. On the left: the apical four-chamber with pronounced hypertrophy of the LV myocardium. On the right: the apical three-chamber with AV calcification.

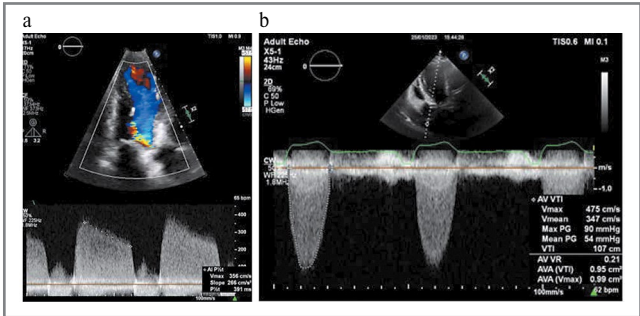


Рис. 6. Трансторакальная ЭхоКГ. Время полуспада диастолического градиента на АК – слева и показатели стеноза устья аорты – справа.
Fig. 6. Transthoracic echocardiography. On the left: the half-life of the diastolic gradient on the AV; on the right: the indicators of aortic valve stenosis.

ская диуретическая терапия. По данным ЭхоКГ по месту жительства заподозрена зона гипокинезии верхушечных сегментов ЛЖ с формированием пристеночного тромба, пациент направлен на обследование в ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». При проведении ЭхоКГ в ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» выявлено расширение левых камер сердца: индекс конечного диастолического объема ЛЖ – 83,8 мл/м², индекс объема левого предсердия (ЛП) – 51 мл/м². Зон нарушения локальной сократимости не выявлено, отмечалось асинхронное движение МЖП, обусловленное БЛНПГ. Тромб в полости ЛЖ не определялся. Подтверждена выраженная гипертрофия с неоднородной экзогенностью миокарда ЛЖ (рис. 5) без признаков обструкции выносящего тракта ЛЖ.

Таблица 1. Исходные значения трансторакальной ЭхоКГ ТМЖП
Table 1. Transthoracic echocardiogram baseline values

Показатель	Значение	Норма, муж.
КДР ЛЖ, см	6,4	4,2–5,8
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	83,8	До 74
КСР ЛЖ, см	4,7	2,5–4,0
Индекс КСО ЛЖ, мл/м ²	41,7	До 31
ФВ ЛЖ (биплан, Симпсон), %	48	52–72
ТМЖП	1,5–1,9	0,6–1,0
ТЗСЛЖ	1,5	0,6–1,0
ММЛЖ, по Devereux, г	556	До 224
Индекс ММЛЖ, г/м ²	243	До 115
мГДсАК, мм рт. ст.	90	–
срГДсАК, мм рт. ст.	54	–
AVA, см ² (по VTI)	1,0	2–4
РНТ АК, мс	390	>500
СДЛА, мм рт. ст.	39	До 30
Нижняя полая вена, см	1,8/0,5	–

Примечание. КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КСО – конечно-систолический объем, ТМЖП – толщина МЖП, ТЗСЛЖ – толщина ЗСЛЖ, срГДсАК – средний систолический градиент давления на АК, AVA – площадь отверстия АК, РНТ – время полуспада градиента давления на АК, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Вместе с этим выявлен стеноз устья аорты с максимальным систолическим градиентом давления на аортальном клапане (мГДсАК) 90 мм рт. ст., средним градиентом давления 54 мм рт. ст., площадью отверстия по уравнению непрерывности потока 0,9–1,0 см², что соответствует тяжелой степени стеноза устья аорты. Также отмечалась аортальная регургитация (АР) 2–3-й степени (рис. 6). Основные ЭхоКГ-параметры представлены в табл. 1. Обращают на себя внимание значительное увеличение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), расчетная величина индексированного значения – 243 г/м². Диастолическая функция, несмотря на столь выраженную гипертрофию миокарда, нарушена по типу замедленной релаксации. По данным тканевой миокардиальной доплерографии Eml=8 см/с (N>10 см/с), Ems=6,3 см/с (N>7 см/с), E/Em=16–17. Для проведения углубленного обследования и определения тактики лечения пациент госпитализирован в ФГБУ

Таблица 2. Антропометрические характеристики пациента Л.

Table 2. Patient L. anthropometric characteristics

Показатель	Значение
Рост, м	1,8
Масса тела, кг	115
ИМТ, кг/м ²	35,5
Площадь поверхности тела, м ²	2,33
ОТ, см	128
Размер обуви	44

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии.

Таблица 3. Расчетные показатели размеров и функции сердца по данным МРТ с контрастированием

Table 3. Estimated cardiac size and function by contrast-enhanced MRI

Показатель	Значение	Норма
КДО ЛЖ, мл	253	83–207
КДОи ЛЖ, мл/м ²	99	47–107
ММЛЖ, г	372	66–176
иММЛЖ, г/м ²	146	39–85
ФВ ЛЖ, %	42	52–72
КСОи ЛП, мл/м ²	40	17–59

Примечание. КДОи – КДО, индексированный к площади тела, иММЛЖ – индекс ММЛЖ, КСОи – конечно-систолический объем, индексированный к площади тела.



Рис. 7. ЭКГ, февраль 2023 г.

Fig. 7. ECG, Feb. 2023.

«НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». Антропометрические характеристики пациента на момент госпитализации представлены в табл. 2.

В биохимическом анализе крови – гиперхолестеринемия до 7,65 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности до 5,51 ммоль/л при нормальном уровне триглицеридов и липопротеида (а) – гиперлипидемия IIa типа. По данным рентгенографии органов грудной клетки – признаки венозного застоя в легких 1-й степени, артериальной легочной гипертензии и расширение сердца в поперечнике за счет левых отделов (кардио-торакальный индекс – КТИ 60% при норме <50%).

По данным ЭКГ – синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 65 уд/мин, изменение предсердного

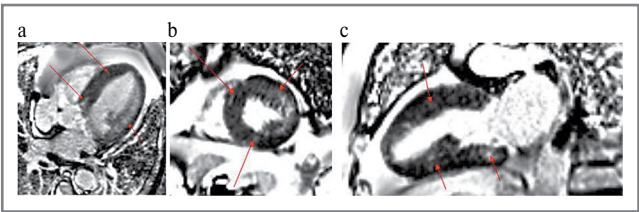


Рис. 8. МРТ сердца с контрастированием, стрелками обозначены участки интрамиокардиального фиброза.

Fig. 8. Contrast-enhanced cardiac MRI, arrows indicate areas of intramyocardial fibrosis.

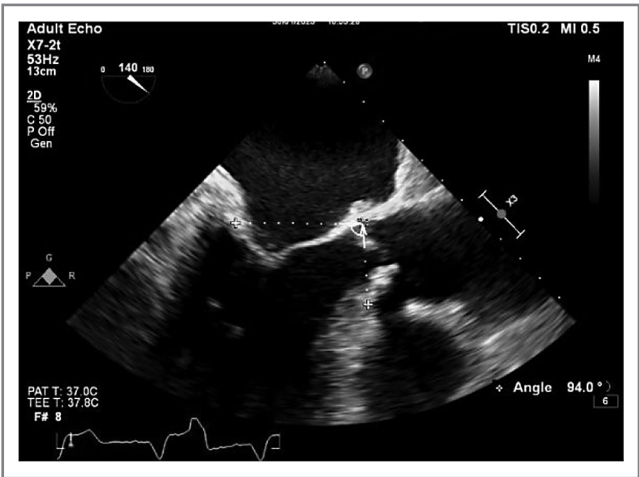


Рис. 9. SAM-критерий, митрально-аортальный угол <130° (расчетное значение 94°).

Fig. 9. SAM-criterion, aorto-mitral angle <130° (estimated value 94°).

компонента по типу p-mitrale, замедление АВ-проведения, ПБЛНПГ, ГЛЖ, продолжительность комплекса QRS – 200 мс (рис. 7).

Для уточнения характера поражения миокарда выполнена МРТ сердца с контрастированием, подтверждено выраженное увеличение ММЛЖ. ГЛЖ оказалась более выражена в средних сегментах ЛЖ, достигая максимальных значений до 21 мм в области МЖП. Примечательно, что базальный сегмент МЖП демонстрирует постепенное утолщение с 12 до 21 мм, чем обусловлено отсутствие обструкции выносящего тракта, подтвержденное в режиме кино-МРТ. Также по данным МРТ выявлено увеличение конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ, объема ЛП, однако при пересчете результатов на площадь поверхности тела больного (индексированные объемы) полученные данные соответствовали референсным значениям (табл. 3).

Контрастное исследование выявило интрамиокардиальное накопление препарата по всем стенкам ЛЖ, в большей степени выраженное в максимально гипертрофированных участках миокарда (рис. 8).

Учитывая абсолютные показания для коррекции аортального порока, у пациента с выраженной гипертрофией миокарда ЛЖ оценивались критерии риска развития SAM-феномена (передне-систолическое движение створок митрального клапана, в послеоперационном периоде приводящее к обструкции выносящего тракта ЛЖ). По данным чреспищеводной ЭхоКГ из 7 возможных критериев в данном случае наблюдался один – митрально-аортальный

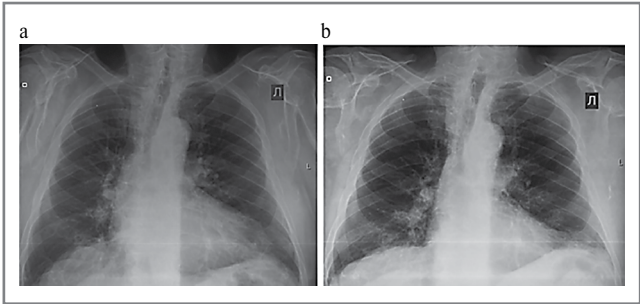


Рис. 10. Рентгенография органов грудной клетки, слева до операции, справа – спустя неделю после. Отмечаются отсутствие нарушений легочной гемодинамики, уменьшение размеров сердца.

Fig. 10. Chest X-ray. On the left: before the surgery; on the right: a week after the surgery. A decrease in the size of the heart and no pulmonary hemodynamics disorders were observed.

угол составил 94° (SAM-критерий менее 130°; **рис. 9**). Также оценивался риск возможной дислокации протеза в аорту на фоне устранения постнагрузки на ЛЖ и развития гиперкинеза гипертрофированного миокарда в послеоперационном периоде.

Согласно плану предоперационного обследования пациенту выполнена коронароангиография (выявлен начальный атеросклероз коронарных артерий), мульти-спиральная компьютерная томография-аортография с внутривенным контрастированием и определением количественных параметров АК. По данным мультиспиральной компьютерной томографии обращала на себя внимание эктазия восходящего отдела аорты до 4,5 см при небольшом (1,3 см) диаметре бифуркации, что сопряжено с потенциальными техническими сложностями при манипуляциях системой доставки биопротеза АК. Принимая во внимание наличие у пациента рисков, связанных с выраженной ГЛЖ, в качестве эндопротеза АК выбрано саморасширяющееся устройство с нитиновым каркасом, створки которого независимо от степени деформации каркаса в фиброзном кольце находятся супрааннулярно, обеспечивая максимальную запирательную функцию, а герметичная манжета позволяет минимизировать эндоподтекания на уровне фиброзного кольца.

Обеспечение проходимости дыхательных путей является критическим аспектом общей анестезии перед хирургической операцией, в том числе транскатетерной имплантации АК (ТИАК). Известно, что из-за гипертрофических изменений мягких тканей гортаноглотки и макроглоссии у пациентов с акромегалией трудности с интубацией трахеи при инициации общей анестезии встречаются до 3 раз чаще, чем у других хирургических больных [7]. Кроме того, наличие акромегалии удлинит время интубации трахеи, снижает вероятность успеха интубации трахеи и увеличивает частоту легочной инфекции и отдаленную смертность [8]. Предикторами интубационных трудностей в исследованиях являлись повышенный уровень ИФР-1 и высокий индекс апноэ–гипопноэ сна. Для стратификации риска трудной интубации пациенту Л. перед проведением ТИАК выполнены МРТ мягких тканей головы и шеи и оценка проходимости дыхательных путей по модифицированной шкале Маллампасти. Также выполнено кардиореспираторное мониторирование, выявившее характерный для акромегалии СОАС тяжелой степени – на фоне ночной

Таблица 4. Динамика клинично-инструментальных показателей до и после операции
Table 4. Change over time of clinical and instrumental parameters before and after the surgery

Показатель	До операции	После операции
СДЛА, мм рт. ст.	39	28
АР, степень	2≥3	1
мГДсАК, мм рт. ст.	89	27
срГДсАК, мм рт. ст.	53	16
ФВ, %	48	55–57
Венозный застой в легких, степень	1	0
КТИ, %	60	50
NT-ProBNP, пг/мл	989,7	297,7

гипоксемии средний уровень сатурации оказался значительно снижен 87%, опускаясь минимально до 61%, индекс апноэ–гипопноэ составил 42 при норме менее 5. Пациенту подобран режим СРАР-терапии.

Интубация выполнена с 1-й попытки, пациенту успешно имплантирован биологический протез Acurate Neo размера L с сохранением минимальной остаточной регургитации. Послеоперационный период протекал без осложнений. По данным контрольного обследования запирательная функция протеза удовлетворительная, парапротезная регургитация минимальна. Отмечаются нормализация легочной гемодинамики, прирост фракции выброса (ФВ) ЛЖ, по данным рентгенографии легких – нормализация КТИ (**рис. 10**).

Динамика основных клинично-инструментальных показателей представлена в **табл. 4**.

Основной диагноз сформулирован следующим образом. Приобретенный сочетанный порок сердца: дегенеративный стеноз устья аорты тяжелой степени, кальциноз АК 3-й степени, недостаточность АК 3-й степени; операция ТИАК от 21.03.2023. Фоновое заболевание: эндосellarная аденома гипофиза, акромегалия. Состояние после нерадикальной трансфеноидальной аденомэктомии, резидуальная макроаденома гипофиза (соматотропинома), тиреоидэктомия в 2003 г., первичный гипотиреоз, медикаментозно компенсированный (тиреотропный гормон – 2,52 мМЕ/мл); гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая АГ, риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий (4). Осложнения: концентрическая ГЛЖ; вторичная митральная недостаточность 2-й степени; нарушение ритма и проводимости сердца: атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада) 1-й степени, ПБЛНП, частая наджелудочковая экстрасистолия; ХСН IIб стадии, II функционального класса; легочная гипертензия 1-й степени ≥0; гипертрофия ножек диафрагмы, динамический стеноз чревного ствола; атеросклероз аорты с расширением восходящего отдела, брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей; окклюзия передней большеберцовой артерии слева; гиперхолестеринемия 2а типа; СОАС тяжелой степени; ожирение 2-й степени; хроническая болезнь почек 3а стадии ≥2 ст. (скорость клубочковой фильтрации – 59≥80 мл/мин/1,73 см²).

После выписки пациент обследовался у эндокринолога, уровень ИФР-1 составил 318 нг/мл (возрастная норма – до 185 нг/мл), подтверждена активная форма

акромегалии с наличием резидуальной макроаденомы по данным МРТ головного мозга и назначено специфическое лечение, направленное на подавление избыточной секреции гормона роста и ИФР-1 и уменьшение тяжести системных нарушений.

Спустя 4 мес проведена трансторакальная ЭхоКГ. Функция протеза АК сохранялась удовлетворительной в отсутствие значимой АР. Отмечалось уменьшение конечно-диастолического размера ЛЖ с 6,4 до 5,7 см, конечно-систолического размера ЛЖ – с 4,7 до 4,1 см, прирост ФВ ЛЖ – до 56%, уменьшение индекса ММЛЖ – с 243 до 174 г/м². Субъективно пациент отмечал существенное улучшение самочувствия, увеличение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение сна, работоспособности и качества жизни в целом.

Принимая решение о возможности и целесообразности проведении ТИАК у пациента Л., врачи применили комплексный подход к оценке основных рисков, ассоциированных с неблагоприятными периоперационными исходами, в частности риск дислокации протеза вследствие выраженной гипертрофии миокарда, деформации на уровне фиброзного кольца, риск развития SAM-феномена и потенциальные риски интубации.

В процессе предоперационной подготовки обсуждался вопрос генеза ГЛЖ у данного пациента. В плане дифференциальной диагностики рассматривались основные возможные причины: тяжелый аортальный стеноз, гипертоническое сердце, идиопатическая ГКМП и ее фенотипы, амилоидоз сердца и, собственно, акромегалическая кардиопатия.

Стеноз устья аорты тяжелой степени и сопутствующая перегрузка давлением внесли свой вклад в степень выраженности ГЛЖ. Однако согласно анамнестическим данным ГЛЖ у данного пациента впервые выявлена в 2014 г. при отсутствии порока клапана. Кроме того, через 4 мес после успешного протезирования АК по данным ЭхоКГ толщина стенок ЛЖ осталась без изменений, несмотря на улучшение внутрисердечной гемодинамики, а уменьшение расчетной ММЛЖ в большей степени связано с уменьшением полости ЛЖ.

Наличие у пациента анамнеза АГ, которая длительно успешно контролировалась медикаментозно, не дает оснований предполагать изолированное поражение по типу гипертонического сердца, что может быть подтверждено отсутствием значимого нарушения диастолической функции миокарда и выраженной ангиоретинопатии, однако вклад АГ и сопутствующих нарушений нейрогуморальной регуляции, перегрузки объемом неоспорим.

Амилоидоз сердца также рассматривался в качестве возможной причины выраженного утолщения стенок ЛЖ. По данным литературы, амилоидоз сердца встречается примерно у 16% пациентов, перенесших ТИАК [9], но в большей степени характерен для тяжелого фенотипа аортального стеноза (low-flow low-gradient по данным ЭхоКГ), чего не наблюдалось у пациента Л. Кроме того, по данным спекл-трекинг ЭхоКГ и при оценке глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ не выявлено характерного паттерна на диаграмме «бычий глаз» в виде базально-апикального градиента деформации. Отсутствие амилоидной кардиопатии подтверждено данными МРТ с контрастированием. Для отложения амилоида характерно диффузное субэндокардиальное контрастирование

во всех отделах ЛЖ, тогда как в данном случае имел место интрамиокардиальный фиброз, более выраженный в участках максимального утолщения стенки ЛЖ. Пожилой возраст и неотягощенный семейный анамнез практически исключали вероятность наличия у пациента генетически обусловленной ГКМП. Методом массового параллельного секвенирования исследованы таргетные области 17 генов синтеза саркомерных и других белков, в которых наиболее часто встречаются мутации, ответственные за идиопатическую ГКМП и ее основные фенотипы (болезнь Андерсона–Фабри, болезнь Данона) – гены *ACT1*, *DES*, *FLNC*, *GLA*, *LAMP2*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *PLN*, *PRKAG2*, *PTPN11*, *TNNC1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1* и *TTR*, мутаций не обнаружено.

Таким образом, причиной ГЛЖ у пациента Л. являлась метаболическая кардиомиопатия на фоне длительно текущей активной формы акромегалии. Сопутствующее дегенеративное поражение АК, АГ усугубили степень ГЛЖ, чем обусловлена клиническая манифестация ХСН в виде эпизода декомпенсации в декабре 2022 г. Для улучшения прогноза и качества жизни пациенту Л. проведено протезирование АК, инициирована терапия синтетическими аналогами соматостатина (Октреотид-Депо 30 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней), направленная на достижение медикаментозной ремиссии акромегалии, совместно с подбором адекватной гипотензивной, гиполипидемической и СРАР-терапии.

Данный клинический случай по результатам анализа доступной литературы – первое в мире описанное наблюдение, демонстрирующее возможность успешной трансфеморальной имплантации АК коморбидному пациенту с активной акромегалией и выраженной ГЛЖ.

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

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

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

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

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

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

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

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

Список сокращений

АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада
 АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 АК – аортальный клапан
 АР – аортальная регургитация
 ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
 ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
 ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
 ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1
 КДО – конечно-диастолический объем
 КТИ – кардио-торакальный индекс
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛП – левое предсердие

мГДСАК – максимальный систолический градиент давления на аортальном клапане
 МЖП – межжелудочковая перегородка
 ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса
 СОАС – синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна
 ТИАК – транскатетерная имплантация аортального клапана
 ФВ – фракция выброса
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭКГ – электрокардиограмма
 ЭхоКГ – эхокардиография

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2023;ehad194. DOI:10.1093/eurheartj/ehad194
- Шляхто Е.В., Полякова А.А., Семернин Е.Н., и др. Акромегалическая кардиомиопатия с динамической обструкцией выносящего тракта левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2018;2:115-20 [Shlyakhto EV, Poliakova AA, Semernin EN, et al. Acromegalic cardiomyopathy with dynamic obstruction of the left ventricle outflow tract. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;2:115-20 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-2-115-120
- Мелкозеров К.В., Пржицкая Е.Г., Тарбаева Н.В., и др. Нарушение ритма и проводимости сердца у больных акромегалией: роль магнитно-резонансной томографии сердца. *Терапевтический архив*. 2020;92(10):70-7 [Melkozerov KV, Przhivalkovskaya EG, Tarbaeva NV, et al. Heart arrhythmias and conduction disorders in patients with acromegaly: the role of cardiac magnetic resonance imaging. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(10):70-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.10.000787
- López-Velasco R, Escobar-Morreale HF, Vega B, et al. Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardiopathy or consequence of systemic hypertension? *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(4):1047-53. DOI:10.1210/jcem.82.4.3876
- Ramos-Leví AM, Marazuela M. Bringing Cardiovascular Comorbidities in Acromegaly to an Update. How Should We Diagnose and Manage Them? *Front Endocrinol*. 2019;10. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2019.00120>. Accessed: 04.10.2023. DOI:10.3389/fendo.2019.00120
- Timsit J, Riou B, Bertherat J, et al. Effects of chronic growth hormone hypersecretion on intrinsic contractility, energetics, isomyosin pattern, and myosin adenosine triphosphatase activity of rat left ventricle. *J Clin Invest*. 1990;86(2):507-15.
- Zhang Y, Guo X, Pei L, et al. High levels of IGF-1 predict difficult intubation of patients with acromegaly. *Endocrine*. 2017;57(2):326-34. DOI:10.1007/s12020-017-1338-x
- Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2009;119:3189-202. DOI:10.1172/JCI39375
- Castañó A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017;38(38):2879-87. DOI:10.1093/eurheartj/ehx350

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

Дистанционное мониторирование электрокардиограммы у онкологических пациентов как метод выявления кардиотоксичности: клинический случай

Д.Ф. Меситская[✉], А.С. Яснева, З.З. Фашафша, Ф.Ю. Копылов, Д.А. Андреев

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

Аннотация

Кардиотоксичность – прямое неблагоприятное воздействие противораковых препаратов на функцию или структуру сердца, возникающее как во время лечения, так и через много лет после него. Проявления кардиотоксичности могут быть самыми различными: сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатия, миокардит, перикардит и аритмии, в том числе фибрилляция предсердий (ФП). Частота выявления ФП в популяции онкологических пациентов, проходящих терапию, составляет 20–30%. Современные возможности дистанционного мониторинга электрокардиограммы обеспечивают своевременное выявление и лечение ФП у онкологических пациентов, в том числе назначение антикоагулянтов. В статье представлен клинический случай пациента 59 лет с плоскоклеточным раком нижней трети пищевода, у которого после 1-го курса полихимиотерапии по схеме TPF (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил) выявлена ФП с помощью одноканального монитора электрокардиограммы в чехле смартфона.

Ключевые слова: кардиотоксичность, дистанционное мониторирование, химиотерапия, антикоагулянты

Для цитирования: Меситская Д.Ф., Яснева А.С., Фашафша З.З., Копылов Ф.Ю., Андреев Д.А. Дистанционное мониторирование электрокардиограммы у онкологических пациентов как метод выявления кардиотоксичности: клинический случай. Терапевтический архив. 2024;96(4):386–390. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202607

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Remote electrocardiogram monitoring in cancer patients for detecting cardiotoxicity. Case report

Dinara F. Mesitskaya[✉], Anastasia S. Yasneva, Zaki Z. Fashafsha, Philipp Yu. Kopylov, Denis A. Andreev

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

Abstract

Cardiotoxicity is the direct adverse effect of anticancer agents on the function or structure of the heart, occurring both during treatment and many years later. The manifestations of cardiotoxicity can be very different: heart failure, coronary heart disease, cardiomyopathy, myocarditis, pericarditis, and arrhythmias, including atrial fibrillation (AF). The incidence of AF in the cancer patient population during therapy is 20–30%. Current options of remote electrocardiogram monitoring ensure the timely detection and treatment of AF in cancer patients, including the administration of anticoagulants. The article presents a clinical case of a 59-year-old patient with squamous cell carcinoma of the lower third of the esophagus after the first course of the TPF polychemotherapy regimen (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil) with AF detected using a single-channel electrocardiogram monitor in a smartphone case.

Keywords: cardiotoxicity, remote monitoring, chemotherapy, anticoagulants

For citation: Mesitskaya DF, Yasneva AS, Fashafsha ZZ, Kopylov PhYu, Andreev DA. Remote electrocardiogram monitoring in cancer patients for detecting cardiotoxicity. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(4):386–390. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202607

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Меситская Динара Фератовна – канд. мед. наук, доц. каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. E-mail: aranid980@gmail.com

Яснева Анастасия Станиславовна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Фашафша Заки Зиялович – науч. сотр. Института персонализированной кардиологии научно-исследовательского центра мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение»

Копылов Филипп Юрьевич – д-р мед. наук, проф., дир. Института персонализированной кардиологии научно-исследовательского центра мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение»

Андреев Денис Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

[✉]Dinara F. Mesitskaya. E-mail: aranid980@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3541-6041

Anastasia S. Yasneva. ORCID: 0000-0003-3009-4143

Zaki Z. Fashafsha. ORCID: 0000-0001-5473-3101

Philipp Yu. Kopylov. ORCID: 0000-0002-4535-8685

Denis A. Andreev. ORCID: 0000-0002-0276-7374

Введение

Кардиотоксичность – прямое неблагоприятное воздействие противораковых препаратов на функцию или структуру сердца, возникающее как во время лечения, так и через много лет после него. Проявления кардиотоксичности могут быть самыми различными: сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатия, миокардит, перикардит и аритмии, в том числе фибрилляция предсердий (ФП) [1].

Частота выявления ФП в популяции онкологических пациентов, проходящих терапию, составляет 20–30% [2]. Распространенность данного нарушения ритма может варьировать в зависимости от типа новообразования, назначенной химиотерапии (ХТ) и хирургического вмешательства [2]. Установлено, что онкологическое заболевание само по себе может влиять на частоту возникновения ФП. По результатам 12-летнего общенационального популяционного исследования в Дании, включающего 4 323 545 человек, рак диагностирован у 316 040 пациентов, причем частота возникновения ФП была увеличена при всех подтипах рака. В общей популяции частота ФП составила 3,7 на 1 тыс. человеко-лет по сравнению с 17,4 на 1 тыс. человеко-лет у пациентов с диагнозом рака (без учета первых 90 дней этот показатель составил 13,7 на 1 тыс. человеко-лет) [3].

Возникновение ФП может быть связано с предшествующим повреждением сердца, иммунной реакцией, системным воспалением, электролитными, эндокринными или метаболическими изменениями [4]. Противораковые препараты могут влиять на многие из этих факторов и, соответственно, могут приводить к развитию аритмии [5]. Сообщалось о случаях ФП при применении многих ХТ-препаратов [6]. Частота возникновения ФП, вторичной по отношению к лечению, составляет от 2,2 до 16,7% и ассоциирована с неблагоприятными исходами [2]. Частота тромбозов у онкологических больных с впервые возникшей ФП увеличивается в 2 раза. Кроме того, различные противораковые препараты повышают риск тромбообразования [7].

Показано, что прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), включая прямой ингибитор тромбина дабигатран и прямые ингибиторы фактора Ха ривароксабан, апиксабан и эдоксабан, столь же эффективны, как антагонист витамина К варфарин, для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП, а также для лечения и вторичной профилактики венозной тромбозомболии, которая включает тромбоз глубоких вен и тромбозомболию легочной артерии [8]. ПОАК связаны с меньшим количеством кровотечений, чем антагонист витамина К, и имеют быстрое начало действия, а также предсказуемую и стабильную фармакокинетику и фармакодинамику, без необходимости рутинного мониторинга дозы [8]. В общенациональном когортном исследовании, включавшем более 250 тыс. пациентов с ФП в период с 2013 по 2019 г. с периодом наблюдения до 6 лет, продемонстрировано, что ПОАК ассоциируются с более высокой эффективностью и не менее высокой безопасностью по сравнению с антагонистами витамина К. Несмотря на то что риск тромбозомболии был в основном схож между отдельными ПОАК, апиксабан и дабигатран ассоциировались с наиболее благоприятным профилем безопасности [9].

Тромбозомболические осложнения и кровотечения на терапии ПОАК у онкологических пациентов с ФП оценивались в общенациональном когортном исследовании Дании [10]. Обнаружено, что риски тромбозомболических осложнений и кровотечений не отличались среди пациентов с ФП и с распространенным раком или без него

независимо от назначения антагонистов витамина К или ПОАК [10]. В то же время имеются данные о том, что риск кровотечения у онкологических больных, принимающих антикоагулянты, выше, чем у пациентов без рака [11].

В исследовании V. Wu и соавт. продемонстрировано, что применение ПОАК по сравнению с варфарином у онкологических больных с ФП ассоциировалось со значительно меньшим риском ишемического инсульта и системной эмболии (отношение рисков – ОР 0,42, 95% доверительный интервал – ДИ 0,24–0,74) и крупных кровотечений (ОР 0,26, 95% ДИ 0,09–0,76). Кроме того, через год у пациентов, получавших ПОАК, не зарегистрировано ни одного случая ишемического инсульта [12].

В двух метаанализах показано, что при терапии ПОАК по сравнению с варфарином у пациентов с онкологическими заболеваниями наблюдается снижение частоты инсульта, системной эмболии и внутримозговых кровотечений. При этом различий в риске крупных кровотечений между двумя группами не выявлено [13, 14].

В недавнем крупном регистровом исследовании, включавшем 196 521 пациента с активным раком и ФП, показано, что 1-летняя смертность от всех причин была значительно ниже в группе ПОАК. Однако данные о конкретных причинах смерти не приводились [15].

При обследовании 16 096 пациентов (средний возраст – 74 года) с ФП и активным раком выявлено, что терапия ПОАК ассоциирована с меньшим количеством кровотечений и инсультов по сравнению с терапией варфарином [16]. Кроме того, по сравнению с варфарином частота кровотечений сопоставима с терапией ривароксабаном – 1,09 (0,79; 1,39) и дабигатраном – 0,96 (0,72; 1,27), тогда как у пациентов, принимавших апиксабан, частота кровотечений была ниже на 63% – 0,37 (0,17; 0,79) [16].

Для апиксабана, единственного из ПОАК, проведен субанализ регистрационного исследования ARISTOTLE у пациентов с ФП и сопутствующим онкологическим заболеванием. Показано, что превосходящие эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с варфарином сохранялись у пациентов как с диагностированным раком, так и без него [17].

Перечисленные данные указывают на важность своевременного выявления и лечения ФП у онкологических пациентов. Современные возможности дистанционного мониторинга электрокардиограммы могут играть в этом большую роль. Существуют данные о том, что электрокардиография (ЭКГ) с помощью смартфона довольно точно измеряет большинство исходных интервалов и имеет приемлемую чувствительность и специфичность в отношении патологических ритмов, особенно при ФП [18].

В недавнем метаанализе продемонстрировано, что суммарная чувствительность выявления ФП с помощью устройств одноканальной ЭКГ составляет 92,3% (95% ДИ 88,9–94,8), специфичность – 96,2% (95% ДИ 94,6–97,4), что указывает на достаточную диагностическую точность метода [19].

Мы представляем клинический случай пациента 59 лет с плоскоклеточным раком нижней трети пищевода, у которого после 1-го курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме TPF – доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил (5-ФУ) – выявлена ФП с помощью одноканального монитора электрокардиограммы в чехле смартфона.

Описание клинического случая

Пациент К., мужчина 59 лет, в январе 2021 г. поступил в онкологическое отделение УКБ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова» с жалобами на общую слабость, дисфагию. Более 20 лет страдает гипертонической болезнью с максимальным повышением цифр артериального давления до 165 и 100 мм рт. ст., регулярного лечения не принимает. В сентябре 2020 г. при проведении эзофагогастродуоденоскопии обнаружена опухоль в нижней трети пищевода, взята биопсия. По результатам гистологического исследования выявлен плоскоклеточный высокодифференцированный инвазивный рак. В октябре того же года выполнено стентирование пищевода. На компьютерной томографии органов грудной клетки с контрастированием – картина эндофитного рака нижней трети пищевода с деструкцией его стенки и инвазией в паренхиму легкого $S_{VI}-S_{VII}$ с образованием полости распада в правом легком S_{VI} . Диагноз: «Плоскоклеточный рак нижней трети пищевода T4N0M0 G1 IVa-стадии». Рекомендовано проведение ХТ в стационарном режиме по схеме TPF (доцетаксел, цисплатин, 5-ФУ).

При поступлении общее состояние удовлетворительное. Частота дыхательных движений – 18 в минуту, частота сердечных сокращений (ЧСС) 71 уд/мин, артериальное давление – 130 и 85 мм рт. ст. В общем анализе крови зарегистрирован лейкоцитоз до $12,5 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови – повышение глюкозы до 6,6 ммоль/л, в остальном – без патологии. В коагулограмме активированное частичное тромбопластиновое время – 20,2 с, тромбиновое время – 21,8 с, D-димер – 604,00 нг/мл, протромбиновый индекс – 84,1%, международное нормализованное отношение – 1,09.

По данным ЭКГ с помощью одноканального монитора CardioQVARK (ООО «КардиоКВАРК», Россия) определялся синусовый ритм (СР) с ЧСС 75 уд/мин (рис. 1). На 12-канальной электрокардиограмме: СР с ЧСС – 78 уд/мин, признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). При проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлены признаки несимметричной концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ с обструкцией выносящего тракта ЛЖ. Фракция выброса ЛЖ – 80%.

Проведен 1-й курс ПХТ по схеме TPF. В феврале 2021 г. пациент поступил для проведения 2-го курса ПХТ. При поступлении в общем анализе крови выявлена анемия легкой степени тяжести (эритроциты – $3,6 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 91 г/л, гематокрит – 29,4%), скорость оседания эритроцитов – 58 мм/ч. В биохимическом анализе крови: повышение уровня глюкозы – 7,30 ммоль/л.

Перед проведением 2-го курса ПХТ пациент осмотрен кардиологом, рекомендовано дистанционное мониторирование электрокардиограммы. На одной из электрокардиограмм, зарегистрированных с помощью чехла CardioQVARK, выявлено отсутствие зубцов R перед комплексами QRS, частота желудочковых сокращений – 77 уд/мин (рис. 2). На 12-канальной ЭКГ – ритм трепетания предсердий (ТП) с наджелудочковой экстрасистолией. У пациента выявлена персистирующая форма фибрилляции – ТП (ФТП) с нормосистолией желудочков (по шкалам: оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий – CHA₂DS₂-VASc – 2 балла, оценки риска кровотечений при мерцательной аритмии – HAS-BLED – 2 балла). На ЭхоКГ – без значимых динамических изменений, фракция выброса ЛЖ – 72%. Глобальная продольная деформация (GLS) – 11,6%.

Проведен кардиоонкологический консилиум. Учитывая высокий риск кровоточивости (опухоль пищевода с деструкцией правого легкого, нарастающая анемия) и возникновения кардиоэмболических событий на фоне ФТП с нормосистолией желудочков, рекомендовано назначе-

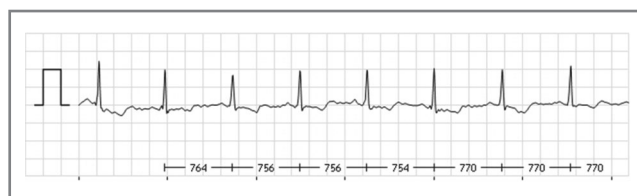


Рис. 1. Дистанционное мониторирование одноканальной электрокардиограммы с помощью устройства CardioQVARK перед 1-м курсом ПХТ. СР с ЧСС 75 уд/мин.

Fig. 1. Remote single-channel ECG monitoring using the CardioQVARK device before the first course of polychemotherapy. Sinus rhythm with a heart rate of 75 beats per minute.

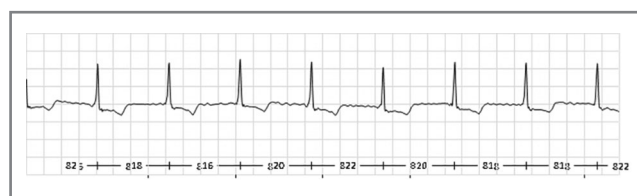


Рис. 2. Одноканальная электрокардиограмма с помощью аппарата CardioQVARK перед проведением 2-го курса ПХТ. Нормосистолическая форма ФП.

Fig. 2. Single-channel ECG using the CardioQVARK device before the second course of polychemotherapy. Normosystolic form of atrial fibrillation.

ние антикоагулянтной терапии в редуцированной дозе с последующим медикаментозным восстановлением СР, а также отмена доцетаксела из схемы ПХТ. Пациент получал терапию апиксабаном 2,5 мг по 1 таблетке 2 раза в день, бисопрололом 2,5 мг – по 1 таблетке в день, эналаприлом – 2,5 мг в день, розувастатином – по 20 мг в день.

В дальнейшем после проведения 2 курсов ПХТ 2-й линии по схеме PF (цисплатин, 5-ФУ) у пациента регистрировался ритм ФП/ТП. На электрокардиограмме через несколько дней после 1-го курса 2-й линии ПХТ выявлена ФП с ЧЖС 78–138 уд/мин, единичная желудочковая экстрасистола. В апреле того же года: ТП 4:1 с частотой желудочковых сокращений 74 уд/мин.

Обсуждение

Кардиотоксичность является одним из наиболее грозных осложнений ХТ [2]. На частоту возникновения кардиотоксичности может влиять тип самого злокачественного новообразования. Так, исследования показали, что наиболее часто поражение сердца на фоне ХТ возникает при новообразованиях молочной железы и желудочно-кишечного тракта. Кроме того, наличие ранее существующего заболевания сердечно-сосудистой системы делает пациентов более уязвимыми в плане кардиотоксичности [20]. Сообщается также о высокой распространенности нежелательных явлений со стороны сердца у лиц с гипертонией в анамнезе [21]. Известно, что пациент долгое время страдает гипертонической болезнью. При проведении ЭхоКГ выявлены признаки асимметричной гипертрофической кардиомиопатии. Все это в данном случае могло послужить факторами риска для развития ФТП на фоне проводимой ПХТ.

Согласно анализу базы данных фармаконадзора Всемирной организации здравоохранения выявлено, что 19 противораковых препаратов связаны с возникновением ФП. Сре-

ди них указываются доцетаксел и цисплатин – препараты, входящие в схему лечения нашего пациента [5].

Доцетаксел является классическим ХТ-средством из семейства таксанов. Он взаимодействует с тубулином, тем самым препятствуя распаду микротрубочек, в результате чего они теряют способность к нормальному функционированию [22]. Механизм кардиотоксичности, вероятно, связан с перекисным окислением липидов и прямым цитотоксическим повреждением. Нарушение функции микротрубочек в кардиомиоцитах может способствовать повреждению митохондрий и нарушению метаболизма [23]. В метаанализе, оценивающем частоту возникновения ФП при использовании противораковых препаратов, подтверждена связь между монотерапией доцетакселом и возникновением ФП [24].

Алкилирующий агент цисплатин является высокоэффективным и в то же время очень токсичным ХТ-препаратом. Его кардиотоксичность может проявляться как желудочковыми, так и наджелудочковыми аритмиями, в том числе ФП. Основной причиной сердечной токсичности является оксидативный стресс [25, 26]. Показано, что цисплатин связан с наибольшим количеством летальных исходов среди пациентов с ФП [7].

Необходимо отметить, что имеются сообщения и о ФП, вызванной 5-ФУ. Считается, что кардиотоксичность данного препарата обусловлена спазмом коронарных артерий, следовательно, аритмии, вызванные 5-ФУ, имеют ишемическое происхождение [25]. Опубликовано клиническое наблюдение за пациентом, получающим лечение по схеме TRF по поводу рака пищевода, у которого ФП возникла в результате стеноза правой коронарной артерии [27].

Наличие в схеме лечения нескольких препаратов, ассоциированных с развитием ФП, вызывает некоторые трудности в выявлении точной причины нарушения ритма. В исследовании Н. Peng и соавт. продемонстрированы данные о том, что добавление доцетаксела к схеме PF (цисплатин, 5-ФУ) приводит к большей токсичности [28]. В случае нашего пациента принято решение отказаться от применения доцетаксела при проведении 2-го курса ПХТ с целью снижения кардиотоксических эффектов препаратов из используемой схемы.

К сожалению, ФП выявляется чаще всего в тяжелых случаях, требующих немедленной медицинской помощи [24]. Поскольку 87% пациентов с ФП никогда не испытывают каких-либо симптомов, связанных с ФП, а эпизоды ФП обычно кратковременны, отсутствие постоянного и тщательного мониторинга ритма, вероятно, приводит к значительной недооценке частоты ФП в онкологических исследованиях [29]. Использование современных методов регистрации электрокардиограммы может значительно повлиять на эту проблему. Нарушение ритма у нашего пациента зарегистрировано с помощью дистанционного одноканального монитора электрокардиограммы в чехле

смартфона CardioQVARK. Ранее использование данного монитора уже доказало эффективность в выявлении ФП. Показано, что система скрининга ФП у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском с помощью использования одноканальной электрокардиограммы на базе смартфона нетрудно осуществима и надежна [30]. Данный способ снятия электрокардиограммы довольно перспективен. Использование одноканального монитора онкологическими больными могло бы помочь в своевременной диагностике проявлений кардиотоксичности, в частности ФП.

Заключение

В настоящее время известно, что целый ряд химиопрепаратов обладают кардиотоксичностью. Своевременный дистанционный мониторинг во время ХТ позволяет выявить раннее развитие возможных кардиологических осложнений и назначить соответствующее лечение. Данный клинический случай отражает важность своевременной диагностики при помощи новых доступных методов обследования (CardioQVARK в описанном случае) и необходимости междисциплинарного подхода для достижения благоприятного исхода в лечении пациента.

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

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

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

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

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

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

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

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

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
ЛЖ – левый желудочек
ОР – отношение рисков
ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты
ПХТ – полихимиотерапия
СР – синусовый ритм
ТП – трепетание предсердий

ФП – фибрилляция предсердий
ФТП – фибрилляция – трепетание предсердий
ХТ – химиотерапия
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
5-ФУ – 5-фторурацил

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Xiao D, Li J, Liu Y, et al. Emerging trends and hotspots evolution in cardiotoxicity: A bibliometric and knowledge-Map analysis From 2010 to 2022. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1089916. DOI:10.3389/fcvm.2023.1089916
- Hajjar LA, Fonseca SMR, Machado TIV. Atrial fibrillation and cancer. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:590768. DOI:10.3389/fcvm.2021.590768
- Jakobsen CB, Lamberts M, Carlson N, et al. Incidence of atrial fibrillation in different major cancer subtypes: A Nationwide population-based 12 year follow up study. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1105. DOI:10.1186/s12885-019-6314-9
- Lancellotti P, Marechal P, Donis N, Oury C. Inflammation, cardiovascular disease, and cancer: A common link with far-reaching implications. *Eur Heart J.* 2019;40(48):3910-2. DOI:10.1093/eurheartj/ehz645
- Alexandre J, Salem JE, Moslehi J, et al. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation: analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021;7(4):312-20. DOI:10.1093/ehjcvp/pvaa037
- Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: Cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(8):474-502. DOI:10.1038/s41569-020-0348-1
- Ahmad J, Thurlapati A, Thotamgari S, et al. Anti-cancer drugs associated atrial fibrillation-an analysis of real-world pharmacovigilance data. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:739044. DOI:10.3389/fcvm.2022.739044
- Riess H, Ay C, Bauersachs R, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with cancer: Practical considerations for the management of patients with nausea or vomiting. *Oncologist.* 2018;23(7):822-39. DOI:10.1634/theoncologist.2017-0473
- Grymonprez M, De Backer TL, Bertels X, et al. Long-term comparative effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban in patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Front Pharmacol.* 2023;14:1125576. DOI:10.3389/fphar.2023.1125576
- Ording AG, Horváth-Puhó E, Adelborg K, et al. Thromboembolic and bleeding complications during oral anticoagulation therapy in cancer patients with atrial fibrillation: A Danish nationwide population-based cohort study. *Cancer Med.* 2017;6(6):1165-72. DOI:10.1002/cam4.1054
- Angelini DE, Radivoyevitch T, McCrae KR, Khorana AA. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation. *Am J Hematol.* 2019;94(7):780-5. DOI:10.1002/ajh.25494
- Wu VC, Wang CL, Huang YT, et al. Novel oral anticoagulant versus warfarin in cancerpatients with atrial fibrillation: An 8-year population-based cohort study. *J Cancer.* 2020;11:92-9. DOI:10.7150/jca.36468
- Deng Y, Tong Y, Deng Y, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(14):e012540. DOI:10.1161/JAHA.119.012540
- Cavallari I, Verolino G, Romano S, Patti G. Efficacy and safety of nonvitamin K oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and cancer: A study-level metaanalysis. *Thromb Haemost.* 2020;120(2):314-21. DOI:10.1055/s-0039-3400300
- Sawant AC, Kumar A, McCray W, et al. Superior safety of direct oral anticoagulants compared to Warfarin in patients with atrial fibrillation and underlying cancer: A national veterans affairs database study. *J Geriatr Cardiol.* 2019;16(9):706-9. DOI:10.11909%2Fj.issn.1671-5411.2019.09.006
- Shah S, Norby FL, Datta YH, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood Adv.* 2018;2(3):200-9. DOI:10.1182/bloodadvances.2017010694
- Melloni C, Dunning A, Granger CB, et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of cancer: Insights from the ARISTOTLE Trial. *Am J Med.* 2017;130(12):1440-48.e1. DOI:10.1016/j.amjmed.2017.06.026
- Haverkamp HT, Fosse SO, Schuster P. Accuracy and usability of single-lead ECG from smartphones – A clinical study. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2019;19(4):145-9. DOI:10.1016/j.ipej.2019.02.006
- Manetas-Stavarakis N, Sotiropoulou IM, Paraskevas T, et al. Accuracy of artificial intelligence-based technologies for the diagnosis of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2023;12(20):6576. DOI:10.3390/jcm12206576
- Badheeb AM, Ahmed F, Alzahrani HA, et al. Cancer therapy-related cardiotoxicity: A comprehensive retrospective analysis at Najran Cancer Center, Saudi Arabia. *Cureus.* 2023;15(7):e41287. DOI:10.7759/cureus.41287
- Costa IBSDS, Bittar CS, Fonseca SMR, et al. Brazilian cardio-oncology: The 10-year experience of the Instituto do Cancer do Estado de Sao Paulo. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):206. DOI:10.1186/s12872-020-01471-8
- Brandão SR, Carvalho F, Amado F, et al. Insights on the molecular targets of cardiotoxicity induced by anticancer drugs: A systematic review based on proteomic findings. *Metabolism.* 2022;134:155250. DOI:10.1016/j.metabol.2022.155250
- Jain D, Aronow W. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy in clinical practice. *Hosp Pract (1995).* 2019;47(1):6-15. DOI:10.1080/21548331.2018.1530831
- Alexandre J, Boismoreau L, Morice PM, et al. Atrial fibrillation incidence associated with exposure to anticancer drugs used as monotherapy in clinical trials. *JACC CardioOncol.* 2023;5(2):216-26. DOI:10.1016/j.jacc.2022.11.019
- Adhikari A, Asdaq SMB, Al Hawaj MA, et al. Anticancer drug-induced cardiotoxicity: Insights and pharmacogenetics. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(10):970. DOI:10.3390/ph14100970
- Lobenwein D, Kocher F, Dobner S, et al. Cardiotoxic mechanisms of cancer immunotherapy – A systematic review. *Int J Cardiol.* 2021;323:179-87. DOI:10.1016/j.ijcard.2020.08.033
- Moriyama S, Yokoyama T, Irie K, et al. Atrial fibrillation observed in a patient with esophageal cancer treated with fluorouracil. *J Cardiol Cases.* 2019;20(5):183-6. DOI:10.1016/j.jccase.2019.08.005
- Peng H, Chen B, He S, et al. Efficacy and toxicity of three induction chemotherapy regimens in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Outcomes of 10-year follow-up. *Front Oncol.* 2021;11:765378. DOI:10.3389/fonc.2021.765378
- Diederichsen SZ, Haugan KJ, Brandes A, et al. Natural history of subclinical atrial fibrillation detected by implanted loop recorders. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(22):2771-81. DOI:10.1016/j.jacc.2019.09.050
- Gognieva D, Vishnyakova N, Mitina Y, et al. Remote screening for atrial fibrillation by a federal cardiac monitoring system in primary care patients in Russia: Results from the Prospective Interventional Multicenter FECAS-AFS Study. *Glob Heart.* 2022;17(1):4. DOI:10.5334/gh.1057

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.02.2024



OMNIDOCTOR.RU

4D МР-визуализация потока: ценность и клинические перспективы у пациентов с патологией сердца и магистральных сосудов

Л.А. Юрпольская✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Изучение кровотока становится новым трендом в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. На основе литературных и собственных данных представлен обзор по применению 4D-магнитно-резонансной визуализации потока (4D flow) при заболеваниях сердца и сосудов. Подробно изложены особенности применения методики при разных патологиях сердечно-сосудистой системы, рассмотрены приоритеты, ограничения и перспективные направления использования методики с учетом целей практической медицины. Обзор состоит из двух частей. Первая посвящена общим вопросам, ограничениям методики и 4D-картированию потока у пациентов с поражением магистральных сосудов. Во второй части акцент сделан на использование 4D магнитно-резонансного томографического потока при изучении внутрижелудочкового кровотока и применение методики при врожденных пороках сердца и сосудов.

Ключевые слова: 4D-визуализация потока, заболевания сердца и сосудов, гемодинамика, магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Юрпольская Л.А. 4D МР-визуализация потока: ценность и клинические перспективы у пациентов с патологией сердца и магистральных сосудов. Терапевтический архив. 2024;96(4):391–395. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202683

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

4D flow MRI: value and clinical perspectives in patients with pathology of the heart and great vessels. A review

Lyudmila A. Yurpolskaya✉

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Abstract

The study of blood flow is becoming a new trend in cardiology and cardiovascular surgery. Based on the literature and our own data, a review is presented on the use of 4D flow in diseases of the heart and blood vessels. The main state of the question about the features of the application of the technique in various pathologies of the cardiovascular system is described in detail, the priorities, limitations and promising directions of the technique application are considered taking into account the goals of practical medicine. The review consists of two parts. The first is devoted to general issues, limitations of the technique, and issues of 4D flow mapping in patients with lesions of the great vessels. In the second part, the emphasis is on the use of 4D flow magnetic resonance imaging in the study of intraventricular blood flow and the application of the technique in congenital heart and vascular diseases.

Keywords: 4D flow, cardiovascular diseases, hemodynamics, magnetic resonance imaging

For citation: Yurpolskaya LA. 4D flow MRI: value and clinical perspectives in patients with pathology of the heart and great vessels. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(4):391–395. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202683

Введение

Достоверный анализ кровотока имеет определяющее значение в выборе тактики ведения пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Поток крови в сердце и сосудах является многомерным, со сложной геометрией, поэтому ограничения в трехмерной его визуализации, свойственные большинству методов неинвазивной диагностики, не позволяют должным образом как рассчитать скоростные параметры в разных направлениях, так и адекватно оценить структуру кровотока при различных патологиях.

Цель статьи – представить современные данные исследований по использованию диагностических возможностей программы 4D-MPT потока (4D flow) для всестороннего изучения особенностей кровотока при сердечно-сосудистой патологии.

Сегодня трехмерные фазово-контрастные МР-изображения стали неотъемлемой частью рутинных кардиоторакальных и сосудистых МР-исследований патологических изменений кровотока у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. С появлением в 2000 г. 4D-MР-картирования кровотока стали возможными изучение сложной динамики потока – вихревой, спиральной или ретроградной, расчет различных потенциальных маркеров, связанных с патофизиологией сердечно-сосудистых заболеваний, но ранее недоступных для оценки [1, 2].

4D-MPT кровотока представляет собой ту же флоуметрию на основе 3D-фазово-контрастной МР-томографии, но синхронизированную по ЭКГ в соответствии с сердечным циклом, что обеспечивает большое покрытие зоны интереса, получение большего массива числовых данных при

Информация об авторе / Information about the author

✉Юрпольская Людмила Анатольевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. рентген-диагностического отд. ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». E-mail: layurpolskaya@bakulev.ru

✉Lyudmila A. Yurpolskaya. E-mail: layurpolskaya@bakulev.ru; ORCID: 0000-0001-7780-2405

высокой скорости сбора, повышая точность и надежность метода [1]. Существенными преимуществами методики являются выполнение исследования на свободном дыхании, дополнительное цветовое кодирование параметров потока на картах и возможность проводить расчеты ретроспективно, что определяет востребованность программы не только в научной, но и практической деятельности, о чем свидетельствует рост публикаций за последние 20 лет согласно данным базы PubMed: с единичных – в начале 2000-х годов до 259 и 248 – в 2021 и 2022 г. соответственно.

Программа содержит два блока для анализа: первый, визуальный, – 3D-ангиография, различные цветные карты с закодированными по цвету показателями скорости, давления, напряжения сдвига, кинетической энергии и т.д., векторные карты направления (velocity vector field), карты движения частиц (particle traces) и потока (streamlines). Это позволяет наглядно отобразить полученные результаты, оценить направление, распределение, структуру и геометрию потока. При визуальной оценке можно различить некоторые компоненты течения [3]. Спиральный поток: региональная циркуляция потока вдоль продольной оси сосуда приводит к движению кровотока по типу спирали, струйное течение в своем начале может быть эксцентричным с высокоскоростными потоками вблизи стенки сосуда. Спиралевидный кровоток играет положительную физиологическую роль в усилении транспорта кровотока. Вихревой поток: частицы вращаются вокруг точки внутри сосуда, отклоняясь более чем на 90° от направления физиологического потока и образуя водоворот. Наличие и тяжесть многих сердечно-сосудистых патологий (аневризмы аорты, вальвулопатии и др.) коррелируют с наличием и интенсивностью вихревых потоков [4].

Второй блок – массив числовых показателей, характеризующих кровоток на ретроспективно выбранных зонах интереса: скорости потока (пиковая, объемная и т.д.), градиент давления, скорость пульсовой волны (PWV), напряжение сдвига, показатели кинетической энергии и т.д. Все показатели можно получить в любой временной точке сердечного цикла. Необходимо отметить, что отрезок времени не является реальным временем, а полученные данные соответствуют средним значениям, полученным из нескольких сердечных циклов, поэтому любой нестабильный или пульсирующий кровоток не имеет выраженного негативного влияния на получение данных [1, 4, 5].

4D-MP-картирование кровотока в магистральных сосудах: аорте и ЛА

Современное практическое применение 4D-MPT для оценки кровотока охватывает большое число заболеваний и поражений сердечно-сосудистой системы. Активное использование программы для оценки кровотока началось с изучения аортального потока в 2000 г., когда удалось описать нормальную геометрию кровотока в восходящей аорте (AoB) визуализированы две противоположные спирали. Именно они обеспечивают физиологичный спиральный поток, так как подобная геометрия уменьшает колебание между систолической и диастолической скоростями [6].

Из наиболее известных числовых показателей, имеющих прогностическое значение, помимо параметров скорости кровотока широко используется PWV, косвенно характеризующая эластичность и жесткость аорты [7]. PWV определяется как расстояние распространения пульсовой волны между двумя анатомическими точками, деленное на время распространения. PWV значительно выше у мужчин, чем

у женщин, и с возрастом увеличивается [7, 8]. Повышение PWV может быть ранним признаком увеличения жесткости аорты и, следовательно, функциональных изменений артериальной гемодинамики, ремоделирования сосудов и сердечно-сосудистого старения [5, 7].

Для оценки состояния сосудистой гемодинамики важную роль играют напряжение сдвига стенки ($WSS=4\mu Q/\pi R^3$, μ – вязкость крови, Q – объем кровотока, R – радиус сосуда) и колебательный индекс сдвига (OSI). WSS – сила сдвига, создаваемая потоком крови, действующая на стенку сосуда. При расчетах обязательно учитываются возраст пациентов и форма аорты [2, 4]. Показано, что значения WSS и OSI, полученные при 4D-картировании потока, могут использоваться в качестве неинвазивных клинических показателей отрицательного ремоделирования аорты [5, 9]. Высокий OSI, низкая WSS являются известными маркерами атерогенеза и ремоделирования сосудов, так как их значения и распределение прямо коррелируют с атеросклерозом, нарушением регуляции внеклеточного матрикса и дегенерацией эластических волокон [3]. MP-картирование 4D-потока позволяет дополнительно наглядно представить и оценить эксцентричность и неоднородность распределения WSS.

Суммарно основными ранними признаками аортопатии, возникающими даже при нормальном диаметре аорты и определяющими риск расслоения аорты, помимо высоких пиковых скоростей являются: более высокая спираль, наличие и усиление силы вихрей, низкое пиковое систолическое напряжение сдвига, повышенная эксцентричность с неоднородным распределением WSS [6, 10].

4D потока позволяет наглядно оценить нормализацию геометрии потока, физиологичность позиции протеза в отдаленные сроки после операции. Так, показано, что у пациентов с расслоением аорты 1-го типа после протезирования появление вихрей в AoB дистальнее протеза является негативным прогностическим признаком [6]. Благодаря отсутствию потребности во введении контрастного вещества методика 4D-картирования потока может стать альтернативой компьютерной томографической ангиографии у пациентов с почечной недостаточностью, а также помочь в отборе всех пациентов с расслоением аорты, нуждающихся в повторном вмешательстве.

Сохранение естественной кривизны и физиологических условий кровотока является целью реконструктивной хирургии грудной аорты у пациентов с расслоением. 4D MP-потока может предоставить полезную информацию о количественных параметрах кровотока, определяющих развитие поздних осложнений, и способствовать лучшему пониманию взаимосвязи между гидродинамикой и механическими нагрузками, действующими на стенку аорты и сосудистых протезов [10].

Помимо типичных параметров для описания кровотока при 4D MP-картировании потока можно получить и другие ценные, но менее распространенные показатели. Так, завихренность и циркуляция указывают на силу вращающегося потока или мощность двухмерных вихревых потоков, спиральность (число перекрестных связей вихревых путей) – на силу трехмерного спирального потока, она характеризует турбулентный поток в аорте при сложной анатомии [2].

Для количественной оценки патологической турбулентности имеется два типа параметров, основанных на разных физиологических концепциях: потеря энергии (EL) и турбулентная кинетическая энергия. EL представляет собой рассеянную энергию, определяемую вязкостью кро-

ви, характеризует нагрузку на сердце, ввиду чего может использоваться для прогноза сердечной недостаточности. Турбулентная кинетическая энергия отображает потерю кинетической энергии, возникающей за счет турбулентности при физиологичном струйном течении кровотока, поэтому косвенно свидетельствует о степени тяжести нарушений гемодинамики [2]. Согласно мировым исследованиям значения WSS и EL в AoB могут стать в будущем важными показателями, характеризующими постнагрузку левого желудочка (ЛЖ), нарушения которой приводят к неблагоприятному ремоделированию ЛЖ [4].

При увеличении EL для сохранения адекватного сердечного выброса повышается нагрузка на ЛЖ. Поэтому маркером гемодинамической значимости стеноза, например аортального клапана (АК), является величина необратимой потери давления в постстенотическом кровотоке. Учитывая, что турбулентная кинетическая энергия характеризует энергию, рассеиваемую при стенозе, этот показатель как альтернативный неинвазивный маркер необратимой потери давления может использоваться для дополнительной информации, имеющей прогностическое значение у бессимптомных пациентов со стенозом АК [11]. По данным литературы, у пациентов со стенозом АК величина пиковой скорости, рассчитанная по данным трансторакальной эхокардиографии, меньше по сравнению с таковой при 4D МР-потока. Отчасти это обусловлено эксцентричностью и множеством струй при стенозах [12].

Методика 4D МР-картирования потока позволяет проводить разнонаправленное кодирование скорости и, следовательно, получать количественные значения скоростей вне зависимости от пространственной ориентации струи, что повышает достоверность результатов [1, 2]. По данным 4D-MPT высокая степень эксцентричности струи (смещение потока) коррелирует со скоростью расширения аорты и является маркером риска у пациентов, предрасположенных к дилатации аорты [4].

Таким образом, 4D МР-потока может быть предпочтительной при несогласованности данных с эхокардиографией при эксцентричных и множественных потоках, особенно при стенозах АК с низким градиентом и/или у бессимптомных пациентов, а также у пациентов с двустворчатым АК (ДАК) [13]. По данным мировой литературы, ДАК может иметь асимметричное устье и, следовательно, увеличенный эксцентрический угол потока, что повышает WSS и приводит к дилатации AoB [14]. Причем в отличие от пациентов с трехстворчатым АК и расширением AoB повышенный эксцентричный и вращательный поток при ДАК сохраняется в проксимальном и среднем отделах дуги [14, 15].

J. Rodríguez-Palmares и соавт. показали, что геометрия кровотока зависит от фенотипа ДАК [16]. Фенотип зависит от варианта слияния створок [17]. При право-левом (ПЛ) типе сращены правая и левая коронарные створки АК, при право-некоронарном (ПН) типе – правая и некоронарная створки. ПЛ-тип характеризовался передним и право-передним выводным потоком, высоким значением средней WSS в проксимальном и среднем восходящем отделе аорты. ПН-тип отличался преобладающим задним потоком, который становился право-передним только в дистальном сегменте AoB, высоким вращательным компонентом, большим углом струи, переменным течением и высоким значением периферического WSS в среднем и дистальном отделе восходящего отдела аорты. ПЛ-тип связан с аневризмой корня и AoB, а ПН-тип – с дилатацией AoB и дуги, но, как правило, без вовлечения корня аорты [5, 16]. По-

лученные данные могут свидетельствовать о полезности 4D-MPT для прогнозирования риска аортопатии при ДАК, лечения заболеваний АК и стратегиях своевременного принятия решения о замене клапана [11].

Методика МР-картирования позволяет проследить эффект после операции как наглядно, так и в положительной динамике абсолютных значений скорости, градиента, напряжения сдвига и его распределения в грудной аорте [18]. После эндоваскулярного протезирования АК наблюдались заметное уменьшение спирального потока и улучшение региональной неоднородности WSS, значительное снижение пиков EL в AoB [19]. После хирургической пластики АК у пациентов с ДАК обнаружено достоверное уменьшение спирального и вихревого потока, аортальной регургитации, снижение пиковой систолической скорости и WSS в AoB [18].

Изучение аортального кровотока, которому посвящено наибольшее количество работ, представляет собой модель для успешного использования знаний гидродинамики в клинической практике при анализе кровотока. Поэтому в последние годы появляется все больше результатов мировых исследований по 4D МР-картированию кровотока в камерах сердца и других сосудах по принципу, аналогичному оценке кровотока в аорте. Так, при легочной гипертензии (ЛГ) наблюдается усиление кровотока в выводном отделе правого желудочка и стволе легочной артерии (ЛА) с последующим формированием вихря в ЛА, площадь которого коррелирует со средним давлением в ЛА [20].

Предварительные данные исследований свидетельствуют, что при 4D-картировании потока можно идентифицировать ЛГ и отслеживать динамику легочного сосудистого сопротивления [21, 22]. Диастолическое и среднее значения WSS отрицательно коррелировали со средним давлением в ЛА, т.е. низкая WSS в стволе ЛА может потенциально стать характерным признаком ЛГ [20, 21]. Пиковая систолическая скорость и ударный объем в ЛА также значительно ниже у пациентов с ЛГ [20, 21]. Для количественной оценки ЛГ предложено дополнительно использовать показатель продолжительности вихревого потока – процент фаз сердечного цикла, в которых визуализируется вихрь (Tvortex). При значениях Tvortex=14,3% чувствительность и специфичность диагностики ЛГ составляла 97 и 96% соответственно [23].

Нами изучены показатели кровотока в коронарном синусе (КС) у лиц без коронарной патологии и у пациентов с приобретенными пороками и ЛГ. У пациентов с пороками клапанов объем притока через КС в правое предсердие оказался достоверно выше, а скорость в КС – достоверно ниже, чем у здоровых, отмечен ретроградный заброс крови в КС, обусловленный повышенным давлением в правом предсердии [24].

Таким образом, сегодня мы имеем программу, которая поможет приоткрыть завесу в патофизиологию большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы. Однако есть ряд принципиальных ограничений методики, которые необходимо учитывать при ее использовании.

Ограничения 4D-картирования

Прежде всего необходимо отметить, что каждое изображение имеет набор кадров в разные моменты сердечного цикла, поэтому временное разрешение – один из важных параметров выбора при МР-протоколах сканирования кровотока. Если используется низкое временное разрешение, пиковая скорость и кровоток в магистральных артериях могут являться недооцененными [25]. Еще один нема-

ловажный факт: МР-исследование проходит на свободном дыхании, учитываются трехмерное пространственное кодирование и синхронизация с сердечным циклом, при этом влияние дыхания на гемодинамику игнорируется. Недавно разработана новая 5D-MPT, при которой учитываются дыхательные движения, что должно повысить точность и достоверность результатов оценки кровотока [25]. Точность и достоверность результатов повышает автоматическая сегментация изображений, для чего предложено использовать машинное обучение. Подразумевается, что это сократит время, затрачиваемое на 4D-измерения кровотока, и снизит влияние субъективного фактора при анализе [25].

Самая распространенная ошибка при МРТ кровотока – неправильный выбор расчетной скорости (VENC). Слишком высокая скорость кодирования приводит к шуму, слишком низкая – к выпадению МР-сигнала. Шум мешает оценке пиковой скорости, поскольку он может быть замаскирован шумовыми пиками. При высокой VENC может происходить недооценка медленных потоков во время диастолы [26]. В последние годы предложены модификации программы с возможностью подбора двух VENC, что позволяет отчасти нивелировать негативное влияние одной VENC [27]. Необходимо также помнить об относительно низком пространственном разрешении при МРТ. В результате эффекты парциального объема вызывают недооценку потока и пиковой скорости [26].

Негативно сказывается на полученных результатах отсутствие единой цветной шкалы параметров кровотока и стандартизации программ анализа у разных разработчиков. Также величина напряженности магнитного поля влияет на значение параметров кровотока, что заставляет

искать референтные показатели для соответствующих МР-томографов (1,5, 3Т и т.д.) [25]. В связи с этим предложено каждому диагностическому центру проводить собственную проверку качества метода 4D МР-потока перед использованием в клинической практике для принятия решений [28].

Заключение

Несмотря на имеющиеся ограничения, МР-методика 4D-картирования потока выглядит весьма перспективно для практической деятельности. С учетом возможностей методика представляется интересной в изучении внутрижелудочкового кровотока и использовании у пациентов с врожденными пороками сердца и сосудов. В следующей части обзора будут представлены подробные мировые данные по этим вопросам.

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

АоВ – восходящая аорта
АК – аортальный клапан
ДАК – двустворчатый аортальный клапан
КС – коронарный синус
ЛА – легочная артерия
ЛГ – легочная гипертензия
ЛЖ – левый желудочек
ПЛ – право-левый тип слияния створок

ПН – право-некоронарный тип слияния створок
EL – потеря энергии
OSI – колебательный индекс сдвига
PWV – скорость пульсовой волны
VENC – расчетная скорость
WSS – сила сдвига, создаваемая потоком крови, действующая на стенку сосуда

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Takehara Y. 4D Flow when and how? *Radiol Med.* 2020;125(9):838-50. DOI:10.1007/s11547-020-01249-0
2. Itatani K, Sekine T, Yamagishi M, et al. Hemodynamic Parameters for Cardiovascular System in 4D Flow MRI: Mathematical Definition and Clinical Applications. *Magn Res Med Sci.* 2022;21(2):380-99. DOI:10.2463/mrms.rev.2021-0097
3. Catapano F, Pambianchi G, Cundari G, et al. 4D flow imaging of the thoracic aorta: is there an added clinical value? *Cardiovasc Diagn Ther.* 2020;10(4):1068-89. DOI:10.21037/cdt-20-452
4. Oyama-Manabe N, Aikawa T, Tsuneta S, Manabe O. Clinical Applications of 4D Flow MR Imaging in Aortic Valvular and Congenital Heart Disease. *Magn Reson Med Sci.* 2022;21:319-26. DOI:10.2463/mrms.rev.2021-0030
5. Zhuang B, Sirajuddin A, Zhao S, Lu M. The role of 4D flow MRI for clinical applications in cardiovascular disease: current status and future perspectives. *Quant Imaging Med Surg.* 2021;11(9):4193-210. DOI:10.21037/qims-20-1234
6. Takahashi K, Sekine T, Ando T, et al. Utility of 4D Flow MRI in Thoracic Aortic Diseases: A Literature Review of Clinical Applications and Current Evidence. *Magn Res Med Sci.* 2022;21:327-39. DOI:10.2463/mrms.rev.2021-0046
7. Harloff A, Mirzaee H, Lodemann T, et al. Determination of aortic stiffness using 4D flow cardiovascular magnetic resonance – a population-based study. *J Cardiovasc Magn Res.* 2018;20(1):43. DOI:10.1186/s12968-018-0461-z
8. Scott MB, Huh H, van Ooij P, et al. Impact of age, sex, and global function on normal aortic hemodynamics. *Magn Reson Med.* 2020;84(4):2088-102. DOI:10.1002/mrm.28250
9. Takehara Y, Isoda H, Takahashi M, et al. Abnormal Flow Dynamics Result in Low Wall Shear Stress and High Oscillatory Shear Index in Abdominal Aortic Dilatation: Initial in vivo Assessment with 4D-flow MRI. *Magn Reson Med Sci.* 2020;19:235-46. DOI:10.2463/mrms.mp.2019-0188
10. Condemi F, Campisi S, Viallon M, et al. Relationship Between Ascending Thoracic Aortic Aneurysms Hemodynamics and Biomechanical Properties. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2020;67:949-56. DOI:10.1109/TBME.2019.2924955
11. Garcia J, Barker AJ, Markl M. The Role of Imaging of Flow Patterns by 4D flow MRI in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12:252-66. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.10.034
12. Demirkiran Ah, van Ooij P, Westenberg JJM, et al. Clinical intra-cardiac 4D flow CMR: acquisition, analysis, and clinical applications. *Eur Heart J Cardiovasc Imag.* 2022;23:154-65. DOI:10.1093/ehjci/jeab112

13. Blanken CPS, Farag ES, Boekholdt SM, et al. Advanced cardiac MRI techniques for evaluation of left-sided valvular heart disease. *J Magn Reson Imaging*. 2018;48:318-29. DOI:10.1002/jmri.26204
14. Youssefi P, Sharma R, Figueroa CA, Jahangiri M. Functional assessment of thoracic aortic aneurysms – the future of risk prediction? *Br Med Bull*. 2017;121:61-71. DOI:10.1093/bmb/ldw049
15. Dux-Santoy L, Guala A, Teixido-Tura G, et al. Increased rotational flow in the proximal aortic arch is associated with its dilation in bicuspid aortic valve disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:1407-17. DOI:10.1093/ehjci/jez046
16. Rodríguez-Palomares JF, Dux-Santoy L, Guala A, et al. Aortic flow patterns and wall shear stress maps by 4D-flow flow patterns and wall shear stress maps by 4D-flow cardiovascular magnetic resonance in the assessment of aortic dilatation in bicuspid aortic valve disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20:28. DOI:10.1186/s12968-018-0451-1
17. Ridley CH, Vallabhajosyula P, Bavaria JE, et al. The Sievers Classification of the Bicuspid Aortic Valve for the Perioperative Echocardiographer: The Importance of Valve Phenotype for Aortic Valve Repair in the Era of the Functional Aortic Annulus. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30:1142-51. DOI:10.1053/j.jvca.2016.02.009
18. Hattori K, Nakama N, Takada J, et al. Bicuspid aortic valve morphology and aortic valvular outflow jets: an experimental analysis using an MRI-compatible pulsatile flow circulation system. *Sci Rep*. 2021;11(1):2066. DOI:10.1038/s41598-021-81845-w
19. Komoriyama H, Tsuneta S, Oyama-Manabe N, et al. Four-dimensional flow magnetic resonance imaging visualizes significant changes in flow pattern and wall shear stress in the ascending aorta after transcatheter aortic valve implantation in a patient with severe aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(1):21. DOI:10.1093/ehjci/jez192
20. Odagiri K, Inui N, Hakamata A, et al. Non-invasive evaluation of pulmonary arterial blood flow and wall shear stress in pulmonary arterial hypertension with 3D phase contrast magnetic resonance imaging. *Springerplus*. 2016;5(1):1071. DOI:10.1186/s40064-016-2755-7
21. Cerne JW, Pathrose A, Gordon DZ, et al. Evaluation of Pulmonary Hypertension Using 4D Flow MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2022;56(1):234-45. DOI:10.1002/jmri.27967
22. Reiter U, Kovacs G, Reiter C, et al. MR 4D flow-based mean pulmonary arterial pressure tracking in pulmonary hypertension. *Eur Radiol*. 2021;31:1883-93. DOI:10.1007/s00330-020-07287-6
23. Reiter G, Reiter U, Kovacs G, et al. Blood flow vortices along the main pulmonary artery measured with MR imaging for diagnosis of pulmonary hypertension. *Radiology*. 2015;275:71-9. DOI:10.1148/radiol.14140849
24. Шляппо М.А., Глазкова Е.Ю., Александрова С.А., и др. Методика 4D-flow магнитно-резонансной томографии в оценке кровотока в коронарном синусе. *Клиническая физиология кровообращения*. 2019;16(1):30-5 [Shlyappo MA, Glazkova EYu, Aleksandrova SA, et al. Assessment of blood flow in the coronary sinus by the method of MR 4D-flow. *Clinical Physiology of Circulation*. 2019;16(1):30-5 (in Russian)]. DOI:10.24022/1814-6910-2019-16-1-30-35
25. Wiesemann St, Schmitter S, Demir A, et al. Impact of sequence type and field strength (1.5, 3, and 7T) on 4D flow MRI hemodynamic aortic parameters in healthy volunteers. *Magn Reson Med*. 2021;5(2):721-33. DOI:10.1002/mrm.28450
26. Corrias G, Cocco D, Suri JS, et al. Heart applications of 4D flow. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020;10(4):1140-9. DOI:10.21037/cdt.2020.02.08
27. Nakaza M, Matsumoto M, Sekine T, et al. Dual-VENC 4Dflow MRI can detect abnormal blood flow in the left atrium that potentially causes thrombosis formation after left upper lobectomy. *Magn Reson Med Sci*. 2021;21(3):433-43. DOI:10.2463/mrms.mp.2020-0170
28. Doyle CM, Orr J, Greenwood JP, et al. Four-Dimensional Flow Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Blood Flow in the Heart and Great Vessels: A Systematic Review. *J Magn Reson Imaging*. 2022;55(5):1301-21. DOI:10.1002/jmri.27874

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

Состояние и тенденции законодательно-нормативного регулирования применения лекарственных препаратов вне инструкции

Е.Р. Захарочкина[✉], В.В. Ряженев, Е.А. Смолярчук, Д.А. Кудлай, Н.Ю. Бехорашвили, С.А. Заверячев, С.С. Сологова

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

Аннотация

Применение лекарственных препаратов (ЛП) вне показаний, указанных в инструкции по медицинскому применению (ИМП), является широко распространенной практикой в мире. Правовые основы применения ЛП в медицине вне ИМП варьируют в различных государствах. Прорыв нормативного регулирования фармацевтического рынка в области профилактических и медицинских практик off-label терапии на международном и национальном уровнях произошел с наступлением пандемии коронавирусной инфекции. Ключевое значение имеют перспективы применения off-label в контексте нововведений в законодательство об охране здоровья граждан в Российской Федерации. Профессионально значимые аспекты применения ЛП вне общей характеристики ЛП и ИМП введены наднациональными регуляторными органами для общего рынка лекарственных средств (ЛС) Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Отдельного внимания заслуживает нормативное регулирование вопросов применения экстремальных ЛС в рамках совершенствования подходов государственного регулирования деятельности по изготовлению ЛП в аптечных условиях. Активное развитие фармацевтической деятельности в области изготовления ЛП в рамках совершенствования регуляторной практики определяет актуальность рассмотрения вопросов фактического назначения и применения вне инструкции экстремальной рецептуры. Цель обзора – провести системный анализ национальных, межнациональных законодательных и нормативных документов, регулирующих вопросы лекарственной помощи по показаниям вне ИМП, определить основные концептуальные составляющие актуального регуляторного пула и треки перспективного развития в данной области. Проведен системный анализ национального законодательно-нормативного пула документов и регуляторной базы общего рынка ЛС ЕАЭС по вопросам регулирования различных аспектов off-label-применения ЛП. Изучены содержательные компоненты и выявлены основные тенденции в регуляторной практике назначений вне общей характеристики ЛП и ИМП. Аналитический поиск осуществлен в справочных правовых системах «КонсультантПлюс», «Гарант», на официальных сайтах Минздрава России, ЕАЭС, а также использован информационный ресурс RusMed национального библиотечного ресурса России по медицине и фармации «Центральная научная медицинская библиотека». Логически обобщены результаты по текущему состоянию правового контура и выработаны концептуальные предложения по основным направлениям перспективного развития сферы регулирования и контрольно-надзорной деятельности фармацевтического применения ЛП вне ИМП.

Ключевые слова: лекарственные средства, лекарственные препараты для медицинского применения, экстремальные лекарственные препараты, применение вне инструкции по медицинскому применению, off-label, применение вне общей характеристики лекарственных препарата и вне инструкции по медицинскому применению, коронавирусная инфекция, изготовление лекарственных препаратов, общий рынок лекарственных средств Евразийского экономического союза, англоязычные аналоги ключевых слов и словосочетаний

Для цитирования: Захарочкина Е.Р., Ряженев В.В., Смолярчук Е.А., Кудлай Д.А., Бехорашвили Н.Ю., Заверячев С.А., Сологова С.С. Состояние и тенденции законодательно-нормативного регулирования применения лекарственных препаратов вне инструкции. Терапевтический архив. 2024;96(4):396–406. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202692

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Захарочкина Елена Ревовна – канд. фармацевт. наук, доц., доц. каф. регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий Института трансляционной медицины и биотехнологий. E-mail: zakharochkina_e_r@staff.sechenov.ru

Ряженев Василий Вячеславович – д-р фармацевт. наук, зав. каф. регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий Института трансляционной медицины и биотехнологии

Смолярчук Елена Анатольевна – канд. мед. наук, зав. каф. фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина

Кудлай Дмитрий Анатольевич – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина

Бехорашвили Нана Юзовна – канд. фармацевт. наук, доц. каф. регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий Института трансляционной медицины и биотехнологии

Заверячев Станислав Артемович – студент V курса Института фармации им. А.П. Нелюбина

Сологова Сусанна Сергеевна – канд. биол. наук, доц. каф. фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина

[✉]Elena R. Zakharochkina. E-mail: zakharochkina_e_r@staff.sechenov.ru; ORCID: 0009-0003-6791-8908

Vasily V. Ryazhenov. ORCID: 0000-0002-1278-5883

Elena A. Smolyarchuk. ORCID: 0000-0002-2615-7167

Dmitry A. Kudlay. ORCID: 0000-0003-1878-4467

Nana Yu. Bekhorashvili. ORCID: 0000-0003-3407-1969

Stanislav A. Zaveryachev. ORCID: 0009-0004-1068-8088

Susanna S. Sologova. ORCID: 0000-0002-8526-7147

Status and trends of legislative and regulatory regulation of off-label use of drugs: A review

Elena R. Zakharochkina[✉], Vasily V. Ryazhenov, Elena A. Smolyarchuk, Dmitry A. Kudlay, Nana Yu. Bekhorashvili, Stanislav A. Zaveryachev, Susanna S. Sologova

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

Abstract

The off-label use of drugs is a common practice worldwide. The legal basis for off-label medical use varies from country to country. Regulatory control of the pharmaceutical market in the off-label preventive and therapeutic practice at the international and national levels has become a breakthrough with the emergence of the coronavirus pandemic. The prospects for off-label use in the context of innovations in the legislation of public health in the Russian Federation are crucial. Professionally significant aspects of the use of medicinal products outside the Summary of Product Characteristics and the off-label use have been introduced by supranational regulatory authorities for the common market of medicinal products of the Eurasian Economic Union. Special attention should be paid to the regulatory control of the use of extemporaneous medicines as part of improving the government regulation of drug compounding in pharmacies. The active development of pharmacy activities in drug compounding within the framework of improving regulatory practice determines the relevance of actual off-label prescriptions and the use of extemporaneous formulations. Aim – to perform a systematic analysis of national, transnational legislative and regulatory documents regulating off-label use of medicinal products, determine the main conceptual components of the current regulatory pool and directions for future development in this area. Systematic analysis of the national legislative and regulatory pool of documents and the regulatory framework of the common market of medicinal products of the Eurasian Economic Union on the regulation of various aspects of the off-label use of medicinal products. Study of the components and identification of the main trends in the regulatory practice of prescriptions outside the Summary of Product Characteristics and the off-label use. An analytical search was carried out in the reference legal systems "ConsultantPlus" and "Garant" on the official websites of the Ministry of Health of Russia, the Eurasian Economic Union, the RusMed information resource of the National Library resource of Russia in medicine and pharmacy "Central Scientific Medical Library" was used. A logical generalization of the results on the current state of the legal framework and the development of conceptual proposals on the key directions of the prospective development of regulation, control, and supervisory activities of the pharmaceutical off-label use of medicinal products was made.

Keywords: medicinal products, medicinal products for human use, extemporaneous medicinal products, off-label use, use outside the Summary of Product Characteristics, coronavirus infection, manufacture of medicinal products, common market of medicinal products of the Eurasian Economic Union, English-language analogues of keywords and phrases.

For citation: Zakharochkina ER, Ryazhenov VV, Smolyarchuk EA, Kudlay DA, Bekhorashvili NYu, Zaveryachev SA, Sologova SS. Status and trends of legislative and regulatory regulation of off-label use of drugs: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(4):396–406. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202692

Особенности правового регулирования применения ЛП вне ИМП при распространении COVID-19

Активное законодательно-нормативное развитие истории применения лекарственных препаратов (ЛП) off-label непосредственно связано с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Ретроспективный анализ национальных законодательно-нормативных документов в сфере обращения лекарственных средств (ЛС) за периоды начала, распространения и трансформации COVID-19 (январь 2020 – февраль 2024 г.) позволил выделить основные правовые акты касательно применения ЛП вне инструкции по медицинскому применению (ИМП).

Особенности обращения ЛС в период пандемии установлены в начале 2020 г. Федеральным законом от 01.04.2020 №98-ФЗ [1] и Постановлением Правительства РФ от 3 апреля 2020 г. №441 [2].

Подзаконные нормы применения ЛП в период чрезвычайной ситуации (ЧС) по показаниям off-label установлены Постановлением Правительства РФ от 3 апреля 2020 г. №441 и используются с целью изучения эффективности при осуществлении профилактических и лечебных мероприятий. В соответствии с действующими нормами право заниматься данным видом деятельности имеют медицинские и иные организации с лицензией на ее осуществление. В указанных организациях должна планироваться и/или осуществляться медицинская деятельность, направленная на оказание медицинской помощи (МП) в условиях ЧС. На данном основании организации должны быть включены в перечни, которые обязаны утверждать федеральные органы исполнительной власти и органы государственной

власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья в соответствии с их подведомственностью.

Применение ЛП вне ИМП возможно по 2 механизмам реализации:

- 1) решение врачебной комиссии (ВК) с оформлением протокола и внесением соответствующей информации в медицинскую документацию пациента;
- 2) решение консилиума врачей, которое вносится в протокол и подписывается участниками консилиума, с внесением соответствующей информации в медицинскую документацию пациента.

В соответствующей организации ответственное лицо при начале применения ЛП вне ИМП представляет в Минздрав и Росздравнадзор России в форме электронного документа информацию, которая должна содержать:

- даты начала и окончания применения;
- наименование ЛП;
- название заболевания (состояния) по Международной классификации болезней, для профилактики и/или лечения которого применяется ЛП.

К указанной информации необходимо приложить копии ИМП.

Следует еще раз отметить особенность правовой нормы, допускающей применение off-label в период ЧС с целью исследования эффективности ЛП.

Изучение эффективности применения должно осуществляться в рамках малоинтервенционного исследования при соблюдении принципов надлежащей клинической практики. В организациях должен быть создан независимый этический комитет, в обязанности которого входит утверждение протокола (программы) научного исследования.

Установлены ограничения на допуск к включению в протокол исследования только совершеннолетних пациентов или здоровых добровольцев. Необходимо также предусмотреть обязательность получения информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство или на отказ от него (ст. 20 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»).

Норма для медицинских и иных организаций об обязательности направления в Минздрав России в течение 10 дней после завершения применения ЛП отчета о результатах применения в форме электронного документа утратила свою силу [3].

Субъекты фармацевтического рынка могут использовать результаты научного исследования эффективности применения ЛП в целях формирования клинических рекомендаций (КР). Для разработчиков ЛП результаты научного исследования являются основанием для внесения изменений в ИМП.

Системный анализ федеральных рекомендаций оказания МП при COVID-19 за период с января 2020 по февраль 2024 г. показал, что все временные методические рекомендации (МР) по профилактике, диагностике и лечению новой COVID-19 (в том числе крайняя версия 18 от 26.10.2023 [4]), 2 версии временных МР по лекарственной терапии острых респираторных вирусных инфекций в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19 (крайняя версия 2 от 16.04.2020 [5]), 5 версий МР по организации оказания МП беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой COVID-19 (крайняя версия 5 от 28.12.2021 [6]) информируют профессиональное сообщество о том, что возможность назначения ЛП с предполагаемой этиотропной эффективностью off-label (применение с медицинской целью, которое не соответствует ИМП) определяется согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. Их назначение должно соответствовать этическим нормам Всемирной организации здравоохранения и осуществляться на основании федерального законодательства об основах охраны здоровья граждан и об обращении ЛС, Национального стандарта России ГОСТ Р ИСО 14155-2022 по надлежащей клинической практике [7] и соответствующих Правил Минздрава России от 1 апреля 2016 г. №200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» [8], Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, декларированных на 64-й Генеральной ассамблее Всемирной медицинской ассоциации.

Приведенная практика оценки целесообразности применения ЛП вне показаний, указанных в ИМП, является общепризнанной в мире [9–14].

В условиях распространения COVID-19 и ограниченности доказательной базы по ее лечению на начальных этапах использование ЛП в режиме off-label для оказания МП пациентам с COVID-19 базировалось на международных рекомендациях, согласованных экспертных мнениях, основанных на оценке степени пользы и риска при использовании терапии в режиме off-label.

Мультидисциплинарная оценка целесообразности применения ЛП вне указанных в ИМП показаний имеет особую актуальность у беременных и послеродовых женщин.

Примечательно отметить лишь несколько интересных фактов по некоторым выдержкам из упомянутых МР по организации оказания МП беременным, роженицам, ро-

дильницам и новорожденным при COVID-19 (крайняя версия 5 от 28.12.2021) касательно, например, этиотропного лечения (раздел 4.5), где отмечается, что:

- этиотропное лечение COVID-19 у женщин в период беременности и кормления грудью в настоящее время не разработано;
- противопоказаны к применению во время беременности рекомбинантный интерферон-α2b и противовирусные препараты;
- применение рекомбинантного интерферона-α2b при беременности может проводиться по решению ВК и только в том случае, когда предполагаемая польза лечения для матери превосходит потенциальный риск (ПР) для плода;
- препарат Гриппферон является исключением – он разрешен во время беременности и в послеродовом периоде;
- по жизненным показаниям в качестве этиотропной терапии возможно назначение противовирусных препаратов с учетом их эффективности против вируса SARS-CoV-2. В остальных случаях следует учитывать их безопасность при беременности и в период грудного вскармливания;
- не рекомендовано использование комбинации лопинавира и ритонавира, а также хлорохина/гидроксихлорохина во время беременности. Основанием являются новые опубликованные исследования, ставящие под сомнение явные терапевтические преимущества использования данных ЛП при COVID-19 и подтверждающие, что ПР для плода превышает ожидаемый терапевтический эффект для матери.

В многосложных условиях стремительного распространения COVID-19 и недостаточности доказательной базы по его лечению на начальных этапах дальнейшая трансформация данного заболевания и его устойчивое присутствие во многих странах обуславливают широкое применение в мировом здравоохранении практики назначения и применения фармакотерапии в режиме off-label – не соответствующего ИМП использования ЛП с медицинской целью. Национальные рекомендации Минздрава России учитывают международный опыт, согласованные экспертные мнения оценки степени пользы и риска при использовании лекарств в режиме off-label и акцентируют внимание практических работников здравоохранения на необходимости соответствовать этическим нормам, правилам надлежащей клинической практики, национальному законодательству об основах охраны здоровья граждан и об обращении ЛС при использовании лекарств в режиме off-label.

Развитие законодательно-нормативного регулирования off-label-применения на национальном уровне

Приказ Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 №502н (ред. от 02.12.2013) о порядке создания и деятельности ВК медицинской организации фактически является основным подзаконным актом легитимности назначения ЛП вне ИМП [15].

В частности, одной из функций ВК является принятие решений по вопросам профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения граждан в наиболее сложных и конфликтных ситуациях, которые требуют комиссионного рассмотрения.

Функционал ВК охватывает и принятие решения о назначении ЛП при наличии медицинских показаний, в частности при индивидуальной непереносимости, по

жизненным показаниям, не входящим в соответствующий стандарт МП (СМП), и/или по торговым наименованиям [16].

Новейшим этапом в развитии национальной истории законодательного регулирования off-label-применения ЛП можно считать появление в национальном законодательстве об охране здоровья граждан в конце 2021 г. нормы о возможности включения в СМП детям (СМПД) и КР зарегистрированных ЛП (ЗЛП), применяемых в соответствии с показателями и характеристиками вне ИМП, – ЗЛП off-label (ч. 14.1 ст. 37 Федерального закона №323-ФЗ) [17]. Включение возможно только при соответствии указанных ЛП установленным Правительством РФ требованиям и при условии применения вне ИМП при заболеваниях, состояниях, группах заболеваний, состояний, которые включены в установленный высшим федеральным исполнительным органом государственной власти перечень [18].

Требования к ЗЛП off-label для решения вопроса о возможности включения их в СМПД и КР установлены Постановлением Правительства РФ от 27 октября 2023 г. №1799, вступающим в силу с 1 сентября 2024 г. [19].

Одним из 2 установленных требований является обязательность подтверждения эффективности и безопасности применения ЛП в соответствии с показателями off-label. Источниками подтверждения являются публикации с данными научных исследований, или описаниями клинических случаев (КС), или одновременно и с научными исследованиями, и с описаниями КС.

Следует констатировать, что для выполнения первого требования необходимо подтвердить эффективность и безопасность данными, описаниями в отношении каждого отступления от ИМП ЛП.

В соответствии с первым требованием нами классифицированы следующие возможные отступления от ИМП ЛП:

- показания к применению, и (или)
- режим дозирования, и (или)
- способ применения, и (или);
- взаимодействие с другими ЛП;
- другие виды взаимодействия (например, с биологически активными добавками, продуктами питания, алкоголем и др.).

Важно обратить внимание, что определенные условия предъявляются к научным изданиям, которые должны быть размещены или в библиографической базе данных научных публикаций российских ученых РИНЦ, или в международных базах данных Scopus, Web of Science, или одновременно и в российской, и в международных базах.

Второе установленное требование – включение в рекомендации, принятые международными профессиональными организациями, как подтверждение эффективности и безопасности применяемого по показаниям вне ИМП ЛП.

Решение вопроса о включении в СМПД и КР допускается при условии соответствия ЗЛП, применяемого вне ИМП, хотя бы одному из 2 установленных требований.

Соответственно, оба установленных требования базируются на подтверждении эффективности и безопасности на основе опубликованных научных данных, КС – для первого требования, признания международным профессиональным сообществом в форме включения в рекомендации – для второго.

Нозологические объекты, при которых допускается включение ЗЛП вне ИМП в СМПД и КР, входят в Перечень заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний) – Перечень нозологий, при которых допускается применение ЛП в соответствии с показателями (ха-

рактеристиками) ЛП, не указанными в ИМП. Перечень нозологий утвержден Распоряжением Правительства от 16 мая 2022 г. №1180-р (на начало 2024 г. в редакции Распоряжения Правительства от 01.08.2023 №2064-р) и вступил в силу с 29 июня 2022 г. [20, 21].

Перечень нозологий в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра содержит приведенные далее коды.

1. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни (A00–A28; A32–A49; A65–A70; A74–A78; A79.1–A99; B00–B89; B91; B94–B99).
2. Новообразования (C00–C97; D01–D30; D32–D48).
3. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50–D89).
4. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E01.0; E01.8; E02; E03.5; E05.0–E05.5; E10–E35; E45; E64–E66.9; E68–E90).
5. Психические расстройства и расстройства поведения (F04–F59; F63–F69; F70–F79; F80.3; F84–F99).
6. Болезни нервной системы (G00–G14; G23–G26; G31–G99).
7. Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00–H01; H03–H06; H13–H16; H19–H48).
8. Болезни уха и сосцевидного отростка (H60–H95).
9. Болезни системы кровообращения (I00–I99).
10. Болезни органов дыхания (J01; J03–J47; J66–J99).
11. Болезни органов пищеварения (K05–K67; K71–K93).
12. Болезни кожи и подкожной клетчатки (L00–L63.9; L65–L99).
13. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00–M03; M08–M09; M30–M36).
14. Болезни мочеполовой системы (N60–N99).
15. Беременность, роды и послеродовой период (O00–O99).
16. Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (P10–P11; P21–P27; P29–P37; P39; P54–P57; P60–P70; P72; P77–P78; P90–P91; P93; P96).
17. Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (Q10–Q11; Q16–Q99).
18. Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (S01–S09; S11–S19; S21–S29; S31–S39; S41–S49; S51–S59; S61–S69; S71–S79; S81–S89; S91–S99; T01–T98).
19. COVID-19 (U07.1–U07.2; U08.9–U09.9).
20. Паллиативная помощь (Z51.5).
21. Донор костного мозга (в части лиц до 18 лет) (Z52.3).

Важно обратить внимание, что Перечень нозологий в 2023 г. расширился по болезням мочеполовой системы (коды «N60–N94» заменены кодами «N60–N99») и по состояниям, связанным с беременностью, родами и послеродовым периодом (коды «O10–O11; O13–O16; O21–O23; O26.4; O26.6; O30–O31; O36.2; O36.5; O41.1; O43.2; O60; O72; O98–O99» заменены кодами «O00–O99; O00–O99»).

Упомянутый Федеральный закон от 30.12.2021 №482-ФЗ дополнил также новыми нормами ст. 54 и 20 Федерального закона «Об охране здоровья граждан Российской Федерации» касательно оказания МП несовершеннолетним.

В статье о правах несовершеннолетних граждан установлена норма о возможности назначения включенных в СМПД и КР ЛП по применению вне ИМП.

Для лечащего врача введена обязанность об информировании несовершеннолетнего при достижении им возраста старше 15 лет (для больных наркоманией – старше

16 лет), одного из родителей или иного законного представителя несовершеннолетнего, не достигшего указанного возраста, о применении ЛП, в том числе используемом в соответствии с показателями (характеристиками) off-label, его безопасности, ожидаемой эффективности, степени риска для больного, а также о действиях пациента в случае непредвиденных эффектов влияния ЛП на его состояние здоровья.

Следовательно, возможность включения ЗЛП в КР и в СМПД по показаниям вне ИМП представляется важнейшей новеллой законодательно-нормативного регулирования в сфере охраны здоровья. По нашему мнению, ближайшее будущее в области off-label-назначений должно развиваться по треку совершенствования законодательства по охране здоровья граждан и расширения возможности включения соответствующих ЛП в СМП взрослым пациентам.

Регулирование off-label-применения на общем рынке ЛС ЕАЭС

Анализ межгосударственного регулирования формирования общего рынка ЛС Евразийского экономического союза (ЕАЭС) позволил выявить основные аспекты наднациональных требований применения ЛП вне ИМП.

Разработанные на основе межгосударственного акта высшего уровня – Соглашения о единых принципах и правилах обращения ЛС в рамках ЕАЭС – Правила надлежащей практики фармаконадзора (НПФ) ЕАЭС, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №87 (ред. от 19.05.2022), содержат понятийный аппарат и основные нормативные требования касательно off-label-применения в рамках осуществления мониторинга безопасности ЛС [22, 23].

В соответствии с определением для off-label-применения нами с правовой точки зрения выделено единство 3 составляющих:

- 1) применение не в соответствии с одним из 2 документов – с общей характеристикой ЛП (ОХЛП) или ИМП;
- 2) применение с медицинской целью;
- 3) намеренное действие.

Для держателей регистрационных удостоверений (РУ) одной из целей процессов обеспечения качества системы фармаконадзора в императивном порядке является выполнение научной оценки всей информации по профилю безопасности ЛП, включая информацию о нежелательных реакциях (НР) при применении как в соответствии, так и не в соответствии с утвержденной ОХЛП или ИМП – листком-вкладышем (п. 17 Правил НПФ).

План управления рисками (ПУР) должен включать идентифицированные риски, которые могут быть связаны с применением ЛП не в соответствии с ОХЛП или его ИМП (п. 225 Правил НПФ), а также важные ПР, которые при последующей характеристике и подтверждении могут оказать влияние на соотношение «польза-риск» ЛП. При наличии научного обоснования факта возможной взаимосвязи нежелательного клинического результата с применением вне ОХЛП или ИМП НР следует рассматривать как ПР, а при оценке его как важного необходимо включить его в перечень проблем по безопасности как важный ПР, требующий дальнейшей оценки в рамках плана по фармаконадзору (п. 227 Правил НПФ).

В новой редакции НПФ в главе 18 устанавливается порядок представления сообщений о случаях применения ЛП вне ОХЛП и ИМП [24].

Примеры представляют случаи применения ЛП с преднамеренным несоблюдением условий в одобренной действующей информации о ЛП, а именно:

- не в соответствии с утвержденными показаниями к применению (по другим показаниям);
- у группы пациентов, которым не рекомендовано применение ЛП;
- другой путь введения;
- другой способ введения;
- другой режим дозирования.

НПФ определяет 2 условия, связанные с результатом применения ЛП вне ИМП, которые соотносятся с причинением вреда здоровью или жизни пациента, и устанавливает необходимость представления сообщений о соответствующих случаях:

- 1) применение вне ИМП с причинением пациенту вреда в результате развития подозреваемой НР;
- 2) применение вне ИМП без причинения вреда пациенту и без подозреваемой НР.

Держатель РУ в свою очередь в случае получения информации о развитии НР должен предпринять соответствующие меры по последующему сбору информации о НР с целью обеспечения как можно более полных данных о каждом из сообщений.

Представление валидных индивидуальных сообщений (ИС) о НР, развившихся в результате применения ЛП вне ИМП, выполняется согласно установленным НПФ требованиям (п. 431–448 Правил НПФ).

Периодический обновляемый отчет по безопасности (ПООБ) должен включать клинически значимые риски применения ЛП вне одобренной информации при оценке соотношения «польза-риск».

Если с научно обоснованной точки зрения имеются основания для подтверждения наличия взаимосвязи между развитием клинических неблагоприятных исходов и применением ЛП off-label, НР можно оценивать:

- как ПР;
- как важный ПР (в случае соответствия критериям важной проблемы по безопасности) с включением в спецификацию по безопасности ПУРА.

Включение проблемы по безопасности в перечень важных ПР ПУРА предполагает императивное исполнение мероприятий по оценке данного важного риска в рамках плана по фармаконадзору держателем РУ.

Особое значение при выявлении соответствующих аспектов в профиле безопасности уделяется при выявлении существенных отличий между основной популяцией и популяцией с применением вне ИМП.

Обязанностями держателя РУ являются:

- 1) обеспечение сбора информации о применении ЛП вне ИМП;
- 2) непрерывная оценка собираемой информации о применении ЛП вне ИМП;
- 3) информирование уполномоченного органа относительно всех изменений соотношения «польза-риск».

В целом ПУР включает оценку аспектов применения ЛС в условиях рутинной клинической практики и определяет пропорциональный установленным рискам подход по дальнейшему мониторингу и изучению.

Когда применение вне ИМП определяется как проблема по безопасности с установлением взаимосвязи между несоответствием одобренным условиям применения и важным ПР, в ПУРе держатель РУ должен представить оценку необходимости выполнения определенных мероприятий по фармаконадзору. К таким мероприятиям относятся:

- разработка целевых опросников по последующему сбору информации о НР, развивающихся в результате применения вне ИМП;
- использование других обязательных форм рутинных мероприятий по фармаконадзору в форме целевого сбора ИС о случаях применения вне ИМП, которые не сопровождались развитием НР;
- проведение специальных исследований (по изучению применения, оценке баз данных).

Важно обратить внимание, что ИС о случаях применения ЛП вне ИМП без развития НР не должны направляться в уполномоченный орган по причине несоответствия минимальным критериям для валидных сообщений.

Следует отметить, что при выполнении процедуры валидации сигнала независимо от источника его получения необходимо учитывать предшествующую информацию о сигнале и уровень формирования доказательной базы по подтверждению взаимосвязи, включающей наряду с другими составляющими и развитие НР при отличающемся способе применения, в том числе вне ИМП.

При отсутствии разработанного и утвержденного ПУРа держатели РУ и уполномоченные органы должны оценивать такие ЛП на наличие возможной проблемы по безопасности в случаях применения вне ИМП, а в случае детерминации такого факта – определять необходимость разработки ПУРа или проведения пострегистрационного исследования по безопасности.

Оценка риска основывается на информации обо всех аспектах применения ЛП, включая и применение вне ИМП.

НПФ устанавливает следующие 3 источника информации о результатах применения вне ИМП:

- 1) данные об оценке применения в условиях реальной медицинской практики;
- 2) данные спонтанного репортирования;
- 3) публикации в научной медицинской литературе.

Интегрированная оценка соотношения «польза-риск» должна выполняться по каждому из одобренных показаний к применению и учитывать риски, связанные с применением ЛП вне инструкции.

Учитывая факт возможности продолжения клинической разработки на пострегистрационном этапе жизненного цикла ЛП, данные по неодобренным показаниям или неодобренным популяциям должны включаться в ПООБ.

Данные о безопасности ЛП по результатам применения вне ИМП должны включаться в оценку соответствующих рисков в ПООБ при условии применимости и обоснования.

Соответственно, в нормативном правовом пуле над-национальных документов в рамках функционирования общего рынка ЛС ЕАЭС основные требования при применении ЛП вне ИМП установлены в целях предотвращения неблагоприятных последствий НР и обеспечения безопасного и эффективного использования ЛП (табл. 1).

Новая эра государственного регулирования обращения ЭЛП

Тенденции активного законодательно-нормативного стимулирования аптечного изготовления в условиях современных вызовов для фармацевтической промышленности направлены на активное развитие персонализированной медицины и фармакотерапии, оперативное и эффективное решение проблем, связанных с производством и поставками готовых ЛП для различных категорий населения, особенно для пациентов детского, пожилого и старческого возраста, больных с орфанными нозологиями [25–37].

Активное развитие и совершенствование сферы обращения ЛП индивидуального изготовления в значительной степени обусловлены необходимостью становления и развития персонализированной медицины, индивидуализации подходов к лекарственной помощи и улучшением системы лекарственного обеспечения на государственном уровне.

Теоретические и практические аспекты применения экстремальной рецептуры (ЭР) в мировой практике здравоохранения в значительной степени связаны с назначением ингредиентов вне ИМП для применения [38, 39].

Федеральный закон об обращении ЛС устанавливает основополагающие рамочные нормы по регулированию деятельности изготовления ЛП в экстремальном формате [40].

Обновленное законодательство в России в области аптечного изготовления ЛС, допускающее использование наряду с фармацевтическими субстанциями готовых ЛП промышленного производства, является значительным стимулирующим фактором для развития лекарственной помощи с использованием экстремальных ЛП (ЭЛП) [41].

В настоящее время аптечное изготовление ЛП для применения в медицине осуществляется по рецептам медицинских работников и по требованиям медицинских организаций в строгом соответствии с утвержденными Минздравом России правилами, что концептуально гарантирует высокие стандарты обеспечения всех процедур и разные виды контроля качества в процессе изготовления и отпуска.

Новые правила изготовления и отпуска ЭЛП в значительной степени актуализировали, систематизировали и усовершенствовали требования в данной области фармацевтической деятельности. Однако нормологический анализ действующих правил изготовления и отпуска позволил выявить отсутствие особенностей регулирования сферы применения вне ИМП для ЭЛП [42].

В соответствии с п. 5 ст. 13 Федерального закона об обращении ЛС изготовленные аптечными организациями ЛП не подлежат государственной регистрации, следовательно, не имеют разработанной и одобренной ИМП.

Относительно общего рынка ЛС ЭЛП также не подлежат регистрации в рамках ЕАЭС, следовательно, на них не распространяются такие понятия, как общая характеристика ЛП и ИМП [43].

НПФ ЕАЭС регламентирует off-label-применение только для ЗЛП и не затрагивает аспекты выявления, оценки, понимания и предотвращения нежелательных последствий применения для ЭР.

Обсуждение

Профессиональное сообщество на протяжении ряда лет выносило на повестку дня вопросы о необходимости регламентирования на национальном законодательном уровне порядка назначения ЛП по параметрам вне ИМП, в том числе ЗЛП, не включенных в СМП и КР [44, 45].

Соответствующие изменения направлены на обеспечение прав пациентов при оказании МП, юридическую защиту принимающих решение о назначении медицинских работников, устранение правовой неопределенности при осуществлении закупки ЛП с целью назначения off-label, обеспечение их оплаты из средств обязательного медицинского страхования при оказании различных видов МП, совершенствование лекарственной помощи всем категориям населения, развитие персонализированной медицины.

Таблица 1. Регламентирование для случаев применения ЛП вне ИМП в рамках НПФ ЕАЭС
Table 1. Regulation for off-label use of medicinal products within the framework of good pharmacovigilance practice of the EAEU

I. Общие положения	
Пункт 1	Предотвращение неблагоприятных последствий НР ЗЛП после применения не в соответствии с условиями РУ
Пункт 2	Применение вне ОХЛП и вне ИМП как случай применения с нарушением одобренных условий применения для понятия НР
Пункт 2	Определение off-label
II. Требования к системе качества	
Пункт 17	Выполнение научной оценки информации как цель выполнения процессов обеспечения качества системы фармаконадзора для держателей РУ
VI. Система управления рисками	
Пункт 225	Возможность связи идентифицированного риска с применением off-label
Пункт 227	НР как ПР или важный ПР при наличии научного обоснования возможности взаимосвязи нежелательного клинического результата с применением вне ИМП
VII. Организация работы с информацией о НР	
18. Представление сообщений о случаях применения ЛП не в соответствии с ОХЛП или ИМП	
Пункт 497	Примеры применения off-label
Пункт 498	Условия по результатам применения для определения необходимости представления сообщений
Пункт 499	Представление валидных ИС о НР, соответствие критериям срочного репортирования
Пункт 500	Включение клинически значимых рисков применения в оценке соотношения «польза-риск» в ПООБ
Пункт 501	Оценка НР как важного ПР с включением в спецификацию по безопасности ПУРа при наличии научно обоснованных оснований подтверждения взаимосвязи между развитием клинических неблагоприятных исходов и применением вне ИМП
Пункт 502	Обеспечение держателем РУ сбора и оценки информации о применении вне ИМП для непрерывной оценки и информирования уполномоченного органа относительно всех изменений соотношения «польза-риск»
Пункт 503	Оценка необходимости выполнения определенных мероприятий по фармаконадзору в ПУРе в случае установления взаимосвязи между применением вне ИМП и важным ПР
Пункт 504	Необязательность представления в уполномоченный орган ИС о применении вне ИМП без развития НР
Пункт 505	Обязанность оценивать держателем РУ и уполномоченным органом возможность наличия проблемы по безопасности по причине применений вне ИМП при отсутствии разработанного и утвержденного ПУРа
VIII. ПООБ	
2. Принципы оценки соотношения «польза-риск» в ПООБ	
Пункт 580	Аспекты применения для оценки риска, источники информации о результатах применения вне ИМП, интегрированная оценка
5. Содержание ПООБ	
Пункт 588	Включение данных пострегистрационных или клинических исследований по не одобренным показаниям или не одобренным популяциям в ПООБ, в случае применимости и обоснования – включение данных о безопасности в ПООБ
IX. Управление сигналом	
3. Процесс обработки сигналов	
Пункт 721	Уровень формирования доказательной базы по подтверждению взаимосвязи при проведении процедуры валидации сигнала

Заключение
В результате проведенного исследования определено текущее состояние нормативно-правового регулирования применения ЛП вне ИМП в Российской Федерации и на общем рынке ЕАЭС, акцентируется существующая проблематика, обозначены логические тенденции и перспективы развития off-label-назначений с учетом мониторинга эффективности и безопасности для ЗЛП и незарегистрированных средств.

На основании системного анализа национального и межгосударственного пула законодательно-нормативных актов по вопросам регулирования вопросов применения вне ОХЛП и ИМП нами выделены 4 основных трека. Трек 1 определяется особенностями государственной регуляторики в области обращения ЛС в период ЧС, связанной главным образом с распространением COVID-19. Подзаконный акт и рекомендательные отраслевые документы устанавливают основные нормы и предлагают ме-

тодические подходы для сферы off-label-применения ЛП с учетом международного опыта, согласованных экспертных мнений по оценке степени пользы и риска, необходимости соответствия этическим нормам, требованиям надлежащей клинической практики и национальному законодательству в сфере охраны здоровья.

Трек 2 является важнейшим текущим и перспективным направлением развития качества и эффективности лекарственной помощи населению, связанной с возможностью включения ЛП по применениям вне ИМП в СМПД и КР. По нашему мнению, необходимо дальнейшее совершенствование законодательных норм в сфере охраны здоровья с установлением аналогичного регламента при оказании МП взрослому населению.

Трек 3 определяет межгосударственные особенности наднациональных норм по регулированию области применения ЛП вне ИМП на общем рынке ЛС ЕАЭС. Основное правовое поле в данной области содержит НПФ, возлагающая определенные обязанности на держателей и владельцев РУ по ЗЛП. Учитывая многосложные внешние условия функционирования фармацевтических рынков в целом, в частности российского, следует обратить внимание на разработку нормативных требований применения вне ИМП для незарегистрированных ЛП промышленного производства как на национальном, так и на общем рынке.

Трек 4 определяется активными мерами по совершенствованию национального законодательства в области изготовления ЛП. Учитывая, что изготавливаемые ЛС не подлежат государственной регистрации и регистрации в рамках общего рынка ЛС, представляются актуальными

уточнение обновленных правил изготовления и отпуска (в дальнейшем – разработка новых норм в перспективной надлежащей практике изготовления) по вопросам назначения и применения фактически вне ИМП и, главное, определение концептуальных основ мониторинга эффективности и безопасности для ЭР.

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

ВК – врачебная комиссия
ЕАЭС – Евразийский экономический союз
ЗЛП – зарегистрированный лекарственный препарат
ИМП – инструкция по медицинскому применению
ИС – индивидуальное сообщение
КР – клинические рекомендации
КС – клинический случай
ЛП – лекарственный препарат
ЛС – лекарственное средство
МП – медицинская помощь
МР – методические рекомендации
НПФ – надлежащая практика фармаконадзора

НР – нежелательная реакция
ОХЛП – общая характеристика лекарственного препарата
ПООБ – периодический обновляемый отчет о безопасности
ПР – потенциальный риск
ПУР – план управления рисками
РУ – регистрационное удостоверение
СМП – стандарты медицинской помощи
СМПД – стандарты медицинской помощи детям
ЧС – чрезвычайная ситуация
ЭЛП – экстремпоральный лекарственный препарат
ЭР – экстремпоральная рецептура
COVID-19 – коронавирусная инфекция

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций: Федеральный закон от 01.04.2020 №98-ФЗ (ред. от 30.12.2021). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_349080. Ссылка активна на 12.02.2024 [O vnesenii izmenenii v otdel'nye zakonodatel'nye akty Rossiiskoi Federatsii po voprosam preduprezhdeniia i likvidatsii chrezvychainykh situatsii: Federal'nyi zakon ot 01.04.2020 №98-FZ (red. ot 30.12.2021). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_349080. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
- Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов: Постановление Правитель-

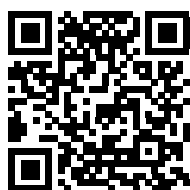
- ства РФ от 03.04.2020 №441 (ред. от 07.11.2023). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_349474. Ссылка активна на 12.02.2024 [Ob osobennostiakh obrashcheniia lekarstvennykh preparatov dlia meditsinskogo primeneniia, kotorye prednaznacheny dlia primeneniia v usloviakh ugrozy vozniknoveniia, vozniknoveniia i likvidatsii chrezvychainoi situatsii i dlia organizatsii okazaniia meditsinskoi pomoshchi litsam, postradavshim v rezul'tate chrezvychainykh situatsii, preduprezhdeniia chrezvychainykh situatsii, profilaktiki i lecheniia zabolevanii, predstavliaiushchikh opasnost' dlia okruzhaiushchikh, zabolevanii i porazhenii, poluchennykh v rezul'tate vozdeistviia neblagopriiatnykh khimicheskikh, biologicheskikh, radiatsionnykh faktorov: Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 03.04.2020 №441 (red. ot 07.11.2023). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_349474. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
- О внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 г. №441: Постановление Правительства РФ от 16.11.2020 №1832 (ред. от 08.04.2021). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_368654. Ссылка активна на 12.02.2024 [O vnesenii izmenenii v postanovlenie Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii ot 3 aprilia 2020 g. №441: Postanovlenie Pravitel'stva

- RF от 16.11.2020 №1832 (red. ot 08.04.2021). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_368654. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
4. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 от 26.10.2023 (утв. Минздравом России) (вместе с «Рекомендациями по описанию данных РГ и КТ ОГКЦ», «Инструкцией по проведению диагностики COVID-19 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот», «Инструкцией по проведению диагностики COVID-19 с применением иммунохимических методов», «Рекомендованными схемами лечения в амбулаторных условиях», «Рекомендованными схемами лечения в условиях стационара», «Инструкцией по наблюдению мер инфекционной безопасности для выездных бригад скорой медицинской помощи»: временные методические рекомендации. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_349474. Ссылка активна на 12.02.2024 [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiia 18 ot 26.10.2023 (utv. Minzdravom Rossii) (vmeste s "Rekomendatsiiami po opisaniiu dannykh RG i KT OGKtS", "Instruktsiei po provedeniiu diagnostiki COVID-19 s primeneniem metodov amplifikatsii nukleinykh kislot", "Instruktsiei po provedeniiu diagnostiki COVID-19 s primeneniem immunokhimicheskikh metodov", "Rekomendovannymi skhemami lecheniia v ambulatornykh usloviakh", "Rekomendovannymi skhemami lecheniia v usloviakh statsionara", "Instruktsiei po sobliudeniui mer infektsionnoi bezopasnosti dlia vyezdnykh brigad skoroi meditsinskoi pomoshchi"): vremennye metodicheskie rekomendatsii. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_349474. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
 5. Лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19. Версия 2 от 16.04.2020 (утв. Минздравом России): временные методические рекомендации. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_350759. Ссылка активна на 12.02.2024 [Lekarstvennaia terapiia ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii (ORVI) v ambulatornoi praktike v period epidemii COVID-19. Versiia 2 ot 16.04.2020 (utv. Minzdravom Rossii): vremennye metodicheskie rekomendatsii. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_350759. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
 6. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 5 от 28.12.2021: методические рекомендации. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_351216. Ссылка активна на 12.02.2024 [Organizatsiia okazaniia meditsinskoi pomoshchi beremennym, rozenitsam, rodil'nitsam i novorozhdenным pri novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19. Versiia 5 ot 28.12.2021: metodicheskie rekomendatsii. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_351216. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
 7. Об утверждении национального стандарта Российской Федерации: Приказ Росстандарта от 15.11.2022 №1289-ст. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_432497/?ysclid=ltfl4vl4zc440779428. Ссылка активна на 12.02.2024 [Ob utverzhdenii natsional'nogo standartar Rossiiskoi Federatsii: Prikaz Rosstandarta ot 15.11.2022 №1289-st. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_432497/?ysclid=ltfl4vl4zc440779428. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
 8. Об утверждении правил надлежащей клинической практики: Приказ Минздрава России от 01.04.2016 №200н (зарег. в Минюсте России 23.08.2016 №43357). Режим доступа: <https://base.garant.ru/71473446/?ysclid=ltfl1bfrbd27608598>. Ссылка активна на 12.02.2024 [Ob utverzhdenii pravil nadlezhashchei klinicheskoi praktiki: Prikaz Minzdrava Rossii ot 01.04.2016 №200n (zareg. v Miniuste Rossii 23.08.2016 №43357). Available at: <https://base.garant.ru/71473446/?ysclid=ltfl1bfrbd27608598>. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
 9. Ananworanich J, Mogg R, Dunne MW, et al. Randomized Study of Rivaroxaban vs Placebo on Disease Progression and Symptoms Resolution in High-Risk Adults With Mild Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):e473-81. DOI:10.1093/cid/ciab813
 10. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395(10223):e30-1. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30304-4
 11. Giampreti A, Eleftheriou G, Gallo M, et al. Medications prescriptions in COVID-19 pregnant and lactating women: the Bergamo Teratology Information Service experience during COVID-19 outbreak in Italy. *J Perinat Med*. 2020;48(9):1001-7. DOI:10.1515/jpm-2020-0339
 12. Saad AF, Chappell L, Saade GR, Pacheco LD. Corticosteroids in the Management of Pregnant Patients With Coronavirus Disease (COVID-19). *Obstet Gynecol*. 2020;136(4):823-6. DOI:10.1097/AOG.0000000000004103
 13. Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):41-51. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.6252
 14. Singh B, Ryan H, Kredon T, et al. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD013587. DOI:10.1002/14651858.CD013587.pub215
 15. Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации: Приказ Минздрава России от 05.05.2012 №502н (ред. от 02.12.2013). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_131200. Ссылка активна на 12.02.2024 [Ob utverzhdenii poriadka sozdaniia i deiatel'nosti vrachebnoi komissii meditsinskoi organizatsii: Prikaz Minzdravotsrazvitiia Rossii ot 05.05.2012 №502n (red. ot 02.12.2013). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_131200. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
 16. О внесении изменений в Порядок создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации, утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 мая 2012 г. №502н, и в Порядок назначения и выписывания лекарственных препаратов, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. №1175н: Приказ Минздрава России от 02.12.2013 №886н (ред. от 14.01.2019). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_156620. Ссылка активна на 12.02.2024 [O vnesenii izmenenii v Poriadok sozdaniia i deiatel'nosti vrachebnoi komissii meditsinskoi organizatsii, utverzhdennyi prikazom Ministerstva zdravookhraneniia i sotsial'nogo razvitiia Rossiiskoi Federatsii ot 5 maia 2012 g. №502n, i v Poriadok naznacheniia i vypisyvaniia lekarstvennykh preparatov, utverzhdennyi prikazom Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii ot 20 dekabria 2012 g. №1175n: Prikaz Minzdrava Rossii ot 02.12.2013 №886n (red. ot 14.01.2019). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_156620. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
 17. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 25.12.2023). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/?ysclid=lsuetmgkuz888627647. Ссылка активна на 12.02.2024 [Ob osnovakh okhrany zdorovia grazhdan v Rossiiskoi Federatsii: Federal'nyi zakon ot 21.11.2011 №323-FZ (red. ot 25.12.2023). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/?ysclid=lsuetmgkuz888627647. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
 18. О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»: Федеральный закон от 30.12.2021 №482-ФЗ. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_405472/?ysclid=lsuezxkya1417474883. Ссылка активна на 12.02.2024 [O vnesenii izmenenii v Federal'nyi zakon "Ob osnovakh okhrany zdorovia grazhdan v Rossiiskoi Federatsii": Federal'nyi zakon ot 30.12.2021 №482-FZ. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_405472/?ysclid=lsuezxkya1417474883. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
 19. Об утверждении требований к зарегистрированному на территории Российской Федерации лекарственному препарату, применяемому в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению, включение которого допускается в стандарты медицинской помощи детям и клинические рекомендации: Постановление Правительства РФ от 27.10.2023 №1799. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_460881/92d969e26a4326c5d02fa79b8f9cf4994ee5633b/?ysclid=lsufgoslee95602243. Ссылка активна на 12.02.2024 [Ob utverzhdenii trebovaniia k zaregistrovannomu na territorii Rossiiskoi Federatsii lekarstvennomu preparatu, primeniaemому v sootvetstvii s pokazateliami (kharakteristikami) lekarstvennogo preparata, ne ukazannymi v instruktsii po ego primeneniiu, vkluchenie kotorogo dopuskaetsia v standarty meditsinskoi pomoshchi detiam i klinicheskie rekomendatsii: Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 27.10.2023 №1799. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_460881/92d969e26a4326c5d02fa79b8f9cf4994ee5633b/?ysclid=lsufgoslee95602243. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].

- 60881/92d969e26a4326c5d02fa79b8f9cf4994ee5633b/?ysclid=lsufgosl ee95602243. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
20. Об утверждении перечня заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению: Распоряжение Правительства РФ от 16.05.2022 №1180-р (ред. от 01.08.2023). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_417014/f62ee45faefd8e2a11d6d88941ac66824f848bc2/?ysclid=lsuftowpwmf348552344. Ссылка активна на 12.02.2024 [Ob utverzhdenii perechnia zabolevanii ili sostoianii (grupp zabolevanii ili sostoianii), pri kotorykh dopuskaetsia primenenie lekarstvennogo preparata v sootvetstvii s pokazateliami (kharakteristikami) lekarstvennogo preparata, ne ukazannymi v instruktsii po ego primeneniiu: Rasporiashenie Pravitel'stva RF ot 16.05.2022 №1180-r (red. ot 01.08.2023). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_417014/f62ee45faefd8e2a11d6d88941ac66824f848bc2/?ysclid=lsuftowpwmf348552344. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
 21. О внесении изменений в Распоряжение Правительства РФ от 16.05.2022 №1180-р: Распоряжение Правительства РФ от 01.08.2023 №2064-р. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_453660/?ysclid=lsug1pq4os488967952. Ссылка активна на 12.02.2024 [O vnesenii izmenenii v Rasporiashenie Pravitel'stva RF ot 16.05.2022 №1180-r: Rasporiashenie Pravitel'stva RF ot 01.08.2023 №2064-r. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_453660/?ysclid=lsug1pq4os488967952. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
 22. Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза (закл. в г. Москве 23.12.2014). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_172765. Ссылка активна на 12.02.2024 [Soglashenie o edinykh printsipakh i pravilakh obrashcheniia lekarstvennykh sredstv v ramkakh Evraziiskogo ekonomicheskogo soiuza (zakl. v g. Moskve 23.12.2014). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_172765. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
 23. Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза: Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №87 (ред. от 19.05.2022). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207352/?ysclid=lsvjprxkxw638513035. Ссылка активна на 12.02.2024 [Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchei praktiki farmakonadzora Evraziiskogo ekonomicheskogo soiuza: Reshenie Soveta Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii ot 03.11.2016 №87 (red. ot 19.05.2022). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207352/?ysclid=lsvjprxkxw638513035. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
 24. О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза: Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 №81. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_418869. Ссылка активна на 12.02.2024 [O vnesenii izmenenii v Pravila nadlezhashchei praktiki farmakonadzora Evraziiskogo ekonomicheskogo soiuza: Reshenie Soveta Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii ot 19.05.2022 №81. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_418869. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
 25. Наркевич И.А., Немытых О.Д., Медведева Д.М., и др. Организационно-фармацевтические аспекты совершенствования лекарственного обеспечения детей (на примере Санкт-Петербурга). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020;1:31-43 [Narkevich IA, Nemytykh OD, Medvedeva DM, et al. Organizational and pharmaceutical aspects of improving medicinal provision of children (on the example of St. Petersburg). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020;1:31-43 (in Russian)]. DOI:10.31549/2542-1174-2020-1-31-43
 26. Горбачев В.И., Шмаков А.Н. Нормативно-правовое обеспечение педиатрической анестезиолого-реанимационной помощи. *Медицинское право*. 2020;1:41-7 [Gorbachev VI, Shmakov AN. Regulatory and legal support for pediatric anesthesiology and resuscitation care. *Medical Law*. 2020;41-7 (in Russian)].
 27. Смехова И.Е., Ладутко Ю.М., Калинина О.В. Экстемпоральное изготовление лекарственных препаратов: проблемы и решения. *Вестник фармации*. 2021;1(91):48-52 [Smehova IE, Ladut'ko JuM, Kalinina OV. Extemporaneous production of medicinal products: problems and solutions. *Vestnik farmacii*. 2021;1(91):48-52 (in Russian)]. DOI:10.52540/2074-9457.2021.1.48
 28. Наркевич И.А., Голант З.М., Юрочкин Д.С., и др. Разработка предложений по совершенствованию процессов обращения экстенпоральных лекарственных препаратов и регулирования рецептурно-производственной деятельности аптекных организаций в Российской Федерации. *Ремедиум*. 2021;4:14-29 [Narkevich IA, Golant ZM, Yurochkin DS, et al. Development of proposals for improving the processes of circulation of extemporal drugs and regulation of prescription and production activities of pharmaceutical organizations in the Russian Federation. *Remedium*. 2021;(4):14-29 (in Russian)]. DOI:10.32687/1561-5936-2021-25-4-14-29
 29. Тарабукина С.М., Дремова Н.Б. Проблема изготовления в больницы аптеке лекарственных препаратов, назначаемых "off-label". *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2021;8(1):106-8 [Tarabukina SM, Dremova NB. The problem of manufacturing "off-label" medicines in a hospital pharmacy. *Modern Organization of Drug Supply*. 2021;8(1):106-8 (in Russian)]. DOI:10.30809/solo.1.2021.36
 30. Петров А.Ю., Айро И.Н., Бережная Е.С., и др. Проблемы экстенпорального изготовления лекарственных форм в аптечных организациях как формы персонализированной фармации в Российской Федерации и за рубежом. *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования*. 2022;6:77-84 [Petrov AYU, Airo IN, Berezhnaya ES, et al. Problems of extemporaneous production of dosage forms in pharmaceutical organizations as a form of personalized pharmacy in the Russian Federation and abroad. *Medicina. Sociologiya. Filosofiya. Prikladnye issledovaniya*. 2022;6:77-84 (in Russian)].
 31. Король Л.А., Егорова С.Н., Кудлай Д.А., и др. Проблемы эффективной фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста. *Терапевтический архив*. 2022;94(7):914-9 [Korol LA, Egorova SN, Kudlay DA, et al. Problems associated with effective pharmacotherapy of the elderly patients (geriatrics): A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(7):914-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.07.201717
 32. Король Л.А., Егорова С.Н., Кудлай Д.А., и др. Современная экстенпоральная рецептура в системе гериатрической медицины: текущие возможности и будущие задачи. Обзор литературы. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):1020-7 [Korol LA, Egorova SN, Kudlay DA, et al. Modern extemporaneous formulations in the geriatric care management: current opportunities and future challenges: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(8):1020-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.08.201805
 33. Орлова Н.В., Ильенко Л.И. Экстемпоральное производство лекарственных препаратов – преимущества и перспективы. *Медицинский алфавит*. 2023;13:7-10 [Orlova NV, Ilyenko LI. Extemporal production of medicines – advantages and prospects. *Medical Alphabet*. 2023;(13):7-10 (in Russian)]. DOI:10.33667/10.33667/2078-5631-2023-13-7-10
 34. Гаранкина Р.Ю., Самощенко И.Ф., Захарочкина Е.Р., и др. Орфаные заболевания: регулирование лекарственного обеспечения пациентов в России. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2023;25(4):38-47 [Garankina RY, Samoshchenko IF, Zakharochkina ER, et al. Orphan diseases: regulation of drug provision for patients in Russia. *Medical & Pharmaceutical Journal "Pulse"*. 2023;25(4):38-47 (in Russian)]. DOI:10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-4
 35. Алехин А.В., Эриванцева Т.Н., Ряженев В.В., и др. Новая роль экстенпорального изготовления в регулировании доступа лекарственных препаратов на рынок. *Фармация и фармакология*. 2023;11(2):161-72 [Alekhin AV, Erivantseva TN, Ryazhenov VV, et al. New role of extemporaneous manufacturing in regulating drug products access onto the market. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(2):161-72 (in Russian)]. DOI:10.19163/2307-9266-2023-11-2-161-172
 36. Мамедов Д.Д., Юрочкин Д.С., Голант З.М., и др. Прошлое, текущее и будущее нормативного правового регулирования аптечного изготовления лекарственных препаратов в Российской Федерации. *Фармация и фармакология*. 2023;11(3):176-92 [Mamedov DD, Yurochkin DS, Golant ZM, et al. Past, current and future of legal regulation of drugs compounding in the Russian Federation. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(3):176-92 (in Russian)]. DOI:10.19163/2307-9266-2023-11-3-176-192
 37. Rosenberg N, van den Berg S, Stolwijk NN, et al. Access to medicines for rare diseases: A European regulatory roadmap for academia. *Front Pharmacol*. 2023;14:1142351. DOI:10.3389/fphar.2023.1142351

38. Watson CJ, Whitley JD, Siani AM, Burns MM. Pharmaceutical Compounding: a History, Regulatory Overview, and Systematic Review of Compounding Errors. *J Med Toxicol.* 2021;17(2):197-217. DOI:10.1007/s13181-020-00814-3
39. Carvalho M, Almeida IF. The Role of Pharmaceutical Compounding in Promoting Medication Adherence. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(9). DOI:10.3390/ph15091091
40. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350. Ссылка активна на 12.02.2024 [Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
41. О внесении изменений в ст. 56 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств»: Федеральный закон от 05.12.2022 №502-ФЗ. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350. Ссылка активна на 12.02.2024 [О внесении изменений в ст. 56 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств»: Федеральный закон от 05.12.2022 №502-ФЗ. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
42. Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность: Приказ Минздрава России от 22 мая 2023 г. №249н. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/406857954/?ysclid=lt4elfw848691813654>. Ссылка активна на 12.02.2024 [Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность: Приказ Минздрава России от 22 мая 2023 г. №249н. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/406857954/?ysclid=lt4elfw848691813654>. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
43. О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения: Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №78 (ред. от 20.10.2023). Режим доступа: <https://www.alta.ru/tamdoc/16sr0078/?ysclid=lt4h4bj81g222642653>. Ссылка активна на 12.02.2024 [О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения: Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №78 (ред. от 20.10.2023). Available at: <https://www.alta.ru/tamdoc/16sr0078/?ysclid=lt4h4bj81g222642653>. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
44. Старченко А.А. Риск-ориентированная модель в системе ОМС: проблема применения лекарственных средств «вне инструкции». *Медицинское право.* 2021;5:30-45 [Starchenko AA. Risk-based model in the compulsory medical insurance system: the problem of using medicines “outside the instructions”. *Medical Law.* 2021;5:30-45 (in Russian)].
45. Сергеев Ю.Д., Бисюк Ю.В., Вериковский В.А., и др. Медико-юридические аспекты назначения лекарственных препаратов вне инструкции по медицинскому применению (off-label). *Медицинское право.* 2021;4:3-9 [Sergeev YuD, Bisyuk YuV, Verikovskiy VA, et al. Medical and legal aspects of prescribing drugs outside the instructions for medical use (off-label). *Medical Law.* 2021;4:3-9 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

Выбор препарата железа для парентерального введения при железодефицитной анемии

С.К. Зырянов, Е.А. Байбулатова✉

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Аннотация

В статье рассмотрены лекарственные средства (ЛС) для лечения железодефицитных состояний и железодефицитной анемии, которой болеют около 30% мирового населения. Дефицит железа является важной причиной анемии, которая, в свою очередь, может спровоцировать госпитализацию и даже летальный исход. В ситуациях, когда имеется непереносимость или неэффективность пероральных форм препаратов железа, в целях быстрого его восполнения применяют препараты трехвалентного железа для внутривенного введения (ВВ). Приведенные ЛС представляют собой комплексы железа, состоящие из железогидроксидного ядра, окруженного углеводной оболочкой. Препараты железа для ВВ можно разделить на ЛС «старого» и «нового» поколений. Одним из наиболее изученных и популярных представителей «нового» поколения является железа карбоксимальтозат (ЖКМ). Результаты, полученные в клинических исследованиях, показали, что ЖКМ лучше и быстрее повышает концентрацию гемоглобина и пополняет запасы железа у пациентов, чем препараты «старого» поколения, а также имеет более благоприятный профиль безопасности. Большие дозы ЖКМ можно вводить за короткий период времени, что не только экономит ресурсы, но и повышает удовлетворенность больных. Введение больших доз железа при малом количестве инфузий в случае ЖКМ экономически более выгодно для всех подразделений медицинских учреждений, в связи с тем что значительно снижает общую стоимость медицинского обслуживания. ВВ препаратов железа играет важную роль в периоперационном лечении железодефицитной анемии, особенно в плановой хирургии. В настоящее время существует надежная доказательная база, которая подтверждает эффективность и безопасность внутривенных препаратов железа при хронической болезни почек, воспалительных заболеваниях кишечника, сердечной недостаточности, гинекологической и акушерской патологии, онкологических заболеваниях.

Ключевые слова: дефицит железа, железодефицитная анемия, препараты железа для внутривенного введения, железа карбоксимальтозат, эффективность, безопасность

Для цитирования: Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. Выбор препарата железа для парентерального введения при железодефицитной анемии. Терапевтический архив. 2024;96(4):407–418. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202693

© ООО «КОНСУЛЬТИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Selection of parenteral iron supplement for iron deficiency anemia: A review

Sergey K. Zyryanov, Elena A. Baybulatova✉

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

The article reviews medicinal products for the treatment of iron deficiency conditions and iron deficiency anemia, the prevalence of which is about 30% among the world population. Iron deficiency is a significant cause of anemia, which can lead to hospitalization and even death. In case of intolerance or ineffectiveness of oral formulations of iron supplements, if it is necessary to replenish the iron level quickly, trivalent iron formulations for intravenous administration are used. These supplements are iron complexes with an iron hydroxide core surrounded by a carbohydrate shell. Iron formulations for intravenous administration can be divided into drugs of the "old" and "new" generation. One of the most studied and popular representatives of the "new" generation is iron carboxymaltose (ICM). The results of clinical studies showed that ICM better and faster increases hemoglobin concentration and replenishes iron stores in patients compared to the "old" generation formulations and also has a more favorable safety profile. Large doses of ICM can be administered in a short time, saving resources and increasing patient satisfaction. The injection of large doses of iron with a small number of infusions in the case of ICM is more economically beneficial for all departments of medical institutions, as it significantly reduces the total cost of medical care. Intravenous iron plays an essential role in the perioperative treatment of iron deficiency anemia, especially in elective surgery. Currently, there is a reliable evidence base confirming the efficacy and safety of intravenous iron formulations in chronic kidney disease, inflammatory bowel disease, heart failure, gynecological and obstetric diseases, and cancer.

Keywords: iron deficiency, iron deficiency anemia, iron formulations for intravenous administration, iron carboxymaltose, efficacy, safety.

For citation: Zyryanov SK, Baybulatova EA. Selection of parenteral iron supplement for iron deficiency anemia: A review. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(4):407–418. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202693

Эпидемиология

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала железодефицитную анемию (ЖДА) наиболее распространенным дефицитом питательных веществ в мире, которым страдают 30% населения. Хотя наиболее часто ЖДА обусловлена желудочно-кишечными кровотечениями и менструациями у женщин, уменьшение содержания

железа в пище и снижение его всасывания также являются причинами возникновения приведенного заболевания [1].

Особенно часто дефицит железа (ДЖ) и ЖДА наблюдаются у пациентов с хроническими заболеваниями (ХЗ), такими как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), ревматоидный артрит, хроническая болезнь почек (ХБП), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и онколо-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Байбулатова Елена Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. общей и клинической фармакологии.
E-mail: baybulatova-ea@rudn.ru

Зырянов Сергей Кенсаринович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии

✉Elena A. Baybulatova. E-mail: baybulatova-ea@rudn.ru;
ORCID: 0000-0003-3013-5697

Sergey K. Zyryanov. ORCID: 0000-0002-6348-6867

гические заболевания [2, 3]. ДЖ является важной причиной анемии, которая, в свою очередь, может спровоцировать госпитализацию и даже летальный исход [4]. Кроме того, анемия существенно влияет на функцию сердца и качество жизни (КЖ) [5, 6].

Обмен железа

Железо, или Fe, обычно существует в двухвалентном (Fe^{2+}) или трехвалентном (Fe^{3+}) состоянии, но поскольку Fe^{2+} легко окисляется до Fe^{3+} , который в нейтральных водных растворах быстро гидролизует до нерастворимых гидроксидов железа (III), железо транспортируется и хранится в связанном виде с белками. Эффективное связывание железа важно не только для обеспечения его доступности там и когда это необходимо, но и потому, что Fe^{2+} может катализировать образование активных форм кислорода, которые вызывают окислительный стресс (ОС), повреждая клеточные компоненты. Три ключевых белка регулируют транспорт и депонирование железа. Трансферрин транспортирует железо в плазму и внеклеточную жидкость. Ферритин – белок, выполняющий роль депо железа, который связывает железо, сохраняя его в легкодоступной форме. Около 60% железа содержится в эритроцитах в составе гемоглобина [7] – белка, переносящего кислород (рис. 1), остальная часть – в миоглобине в мышцах, во множестве различных ферментов («гемовых» и «негемовых») и в виде депо. Большая часть железа хранится в форме ферритина, который содержится в печени, костном мозге, селезенке и мышцах [8].

Основная причина отрицательного баланса железа у пациентов с ХЗ – нарушение всасывания и утилизации железа, поступающего с пищей или перорально [9].

Провоспалительные цитокины активируют гепсидин – ключевой медиатор гомеостаза железа, который блокирует высвобождение железа из эритроцитов и макрофагов и может привести к развитию анемии при ХЗ [9].

ДЖ может усугубляться хронической кровопотерей, приводящей к абсолютному ДЖ и ЖДА. Управление ДЖ путем решения проблемы доступности железа и его запасов имеет решающее значение [6].

Железо необходимо для различных клеточных функций, включая ферментативные процессы, синтез ДНК, транспорт кислорода и выработку энергии митохондриями [1].

Определение

ЖДА – полиэтиологическое заболевание, развитие которого связано с ДЖ в организме из-за нарушения поступления, усвоения или повышенных потерь данного микроэлемента, характеризующееся микроцитозом и гипохромной анемией [10].

Клиническая картина

Основными клиническими проявлениями ЖДА являются гипоксический и сидеропенический синдромы. Гипоксический синдром включает общие для всех анемий симптомы: бледность, усиленное сердцебиение, шум в ушах, головную боль, слабость. К проявлениям сидеропенического синдрома относятся извращения вкуса, сухость кожи, изменение ногтей, выпадение волос, ангулярный стоматит, жжение языка, диспептический синдром. Многообразие клинических симптомов железодефицита объясняется широким спектром метаболических нарушений, к которым приводит дисфункция железосодержащих и железозависимых ферментов [10].

Диагностика

Диагностические критерии ЖДА приведены в табл. 1.

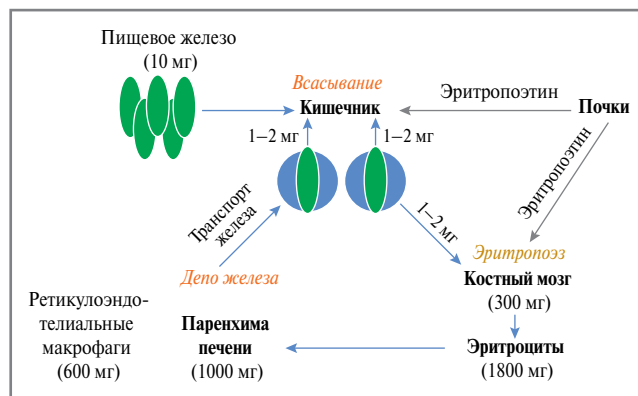


Рис. 1. Схематическое изображение метаболизма железа [8].

Fig. 1. Schematic representation of iron metabolism [8].

Таблица 1. Диагностические критерии ЖДА [1]

Table 1. Diagnostic criteria for iron deficiency anemia [1]

Сывороточные маркеры	Диагностика ЖДА
Гемоглобин	<130 г/л у мужчин <120 г/л у женщин <110 г/л во время беременности
Ферритин*	<30 мкг/л при отсутствии воспаления <100 мкг/л при воспалении
Трансферрин**	Повышен
Общая железосвязывающая способность	Повышена
Железо	Снижено
Насыщение трансферрина	<20%
Средний корпускулярный объем	Низкий

*Является положительным белком острой фазы и может повышаться при воспалительных состояниях; **является отрицательным белком острой фазы и может быть нормальным или сниженным при воспалительных состояниях.

Фармакотерапия ЖДА

Целью лечения ЖДА является введение железа в количестве, необходимом для нормализации уровня гемоглобина (у женщин – 120–140 г/л, у мужчин – 130–160 г/л) и восполнения тканевых запасов железа (ферритин сыворотки >40–60 мкг/л). Для лечения и профилактики используют пероральные препараты (ПП) Fe^{2+} или ПП Fe^{3+} , наиболее часто – железа сульфат.

В соответствии с рекомендацией ВОЗ оптимальная доза железа для лечения ЖДА составляет 120 мг в день, для профилактики железодефицита – 60 мг в день.

Недавние данные показали, что лечение ЖДА улучшает КЖ независимо от основной причины анемии [1].

Применение высокодозированных препаратов железа сопровождается увеличением частоты побочных эффектов (ПЭ) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Примерно у 20% пациентов на фоне лечения развивается диарея или запор, которые купирует симптоматическая терапия. Длительность лечения определяется степенью исходного железодефицита и может составлять 1–3 мес [10].

Таблица 2. Некоторые современные препараты железа для парентерального введения [10]
Table 2. Some modern iron formulations for parenteral administration [10]

Название препарата	Состав препарата	Количество препарата в ампуле
Для ВВ		
ЖСК	ЖСК	100 мг в 5 мл
Железа (III) гидроксид декстран	Железа (III) гидроксид декстран (низкомолекулярный)	100 мг в 2 мл
ЖКМ	Железа (III) карбоксимальтозат	500 мг в 10 мл
Железа (III) гидроксид олигоизомальтозат	Железа (III) гидроксид олигоизомальтозат	500 мг в 5 мл

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: ЖСК – железа (III) гидроксид сахарозный комплекс.

Препараты железа для парентерального введения

Рекомендуется назначение парентеральных препаратов Fe³⁺ пациентам с ЖДА в случаях неэффективности, плохой переносимости или наличия противопоказаний к применению препаратов железа в лекарственной форме для перорального применения в целях достижения излечения [11, 12].

Применение парентеральных препаратов Fe³⁺ показано пациентам с расстройствами всасывания вследствие предшествующей обширной резекции кишечника, с ВЗК (язвенный колит, болезнь Крона) и синдромом мальабсорбции, с ХБП в преддиализном и диализном периодах, а также в случае необходимости получить быстрый эффект в виде восполнения запасов железа и повышения эффективности эритропоэза (например, перед большими оперативными вмешательствами) [10, 13].

Физико-химические различия между препаратами железа для внутривенного введения (ВВ) включают минеральный состав, кристаллическую структуру, конформацию, размер и молекулярную массу (ММ), но наиболее важным отличием является углеводный лиганд, который влияет на стабильность комплекса, высвобождение железа и иммуногенность. Данная структура – уникальная особенность каждого препарата (табл. 2).

Внутримышечное введение препаратов железа не используют из-за низкой эффективности, развития местного гемосидероза и опасности развития инфильтратов, абсцессов и даже миосаркомы в месте введения [14].

Препараты железа для ВВ представляют собой комплексы железа, состоящие из железогидроксидного ядра, окруженного углеводной оболочкой. Новые составы имеют более крупные и сложные углеводные оболочки или матричные структуры с большей стабильностью [15, 16].

Таким образом, препараты железа для ВВ можно разделить на препараты «старого» и «нового» поколений. Препараты «старого» поколения разработаны для инфузии в более низких дозах (<500 мг). Данные продукты одобрены для введения в виде более чем 2 инфузий (сахарат железа, декстран железа и глюконат железа), а также может потребоваться введение тестовой дозы препарата [16].

Из-за отсутствия контролируемого высвобождения у препаратов «старого» поколения инфузия более вы-

соких доз (например, 1000 мг) требует больше времени (4–6 ч) [17].

Препараты «нового» поколения разработаны с учетом возможности инфузии более высоких доз (≥500 мг) в течение 15–60 мин [16].

Продукты различаются по максимальному количеству железа, которое можно безопасно ввести за одну инфузию (табл. 3) [14].

Расчет дозы железа карбоксимальтозата (ЖКМ) имеет простую схему и осуществляется на основе приведенного далее пошагового подхода.

1. Определение индивидуальной потребности в железе.

Индивидуальную потребность в железе для восполнения посредством ЖКМ определяют на основании массы тела (МТ) и уровня гемоглобина пациента (табл. 4).

2. Расчет и назначение максимальной индивидуальной дозы (доз) железа.

На основании потребности в железе необходимо ввести соответствующую дозу (дозы) препарата ЖКМ с учетом того, что при разовом введении препарата ЖКМ нельзя превышать следующие уровни:

- 15 мг железа/кг МТ (при внутривенной струйной инъекции) или 20 мг железа/кг МТ (при внутривенной инфузии – ВИ);
- 1000 мг железа.

Максимальная рекомендуемая суммарная доза препарата ЖКМ составляет 1000 мг железа в неделю.

3. Оценка насыщенности организма пациента железом после введения.

После восполнения уровня железа следует проводить регулярные оценки, чтобы убедиться в том, что он нормализовался и сохраняются его прежние значения.

Преимущества и недостатки внутривенного введения препаратов железа

ВВ железа является предпочтительным путем введения у некоторых пациентов и пользуется все большей популярностью из-за быстрой коррекции уровня гемоглобина, меньшего количества ПЭ и улучшенного профиля безопасности. Основное преимущество ВВ железа заключается в том, что оно обходит всасывание в ЖКТ, что позволяет избежать раздражения и воспаления слизистой оболочки и вызывает меньше ПЭ [10, 18]. Кроме того, клиницистам не нужно беспокоиться о соблюдении пациентом режима лечения.

Выпуск «старых» препаратов железа для ВВ, таких как высокомолекулярный декстран железа, прекращен из-за их неблагоприятного профиля безопасности и относительно высокой частоты анафилаксии [19]. Однако соединения декстрана с более низкой ММ все еще используют, и, как показано, они эффективны при гораздо меньшей частоте анафилактоидных реакций. Согласно результатам проведенного метаанализа общая частота анафилаксии при ВВ декстрана железа составила 0,61% [20], что значительно выше, чем при использовании новых недекстрановых препаратов железа для парентерального введения [19, 20].

Похожие результаты получены в другом ретроспективном исследовании, в которое включены пожилые пациенты. В нем сравнивали риск развития анафилаксии на фоне приема 5 широко используемых препаратов железа для ВВ. Риск развития анафилаксии составил: 9,8 (95% доверительный интервал – ДИ 6,2–15,3) на 10 тыс. случаев на фоне декстрана железа, 1,5 (95% ДИ 0,3–6,6) на 10 тыс. случаев на фоне глюконата железа, 1,2 (95% ДИ 0,6–2,5) на 10 случаев на фоне сахарата железа, 0,8 (95% ДИ 0,3–2,6) на 1 тыс. случаев на фоне ЖКМ [21].

Таблица 3. Отличительные особенности препаратов железа для ВВ «старого» и «нового» поколений [14]
Table 3. Distinctive features of iron formulations for intravenous administration of the "old" and "new" generations [14]

Характеристики	Препараты железа для ВВ «старого» поколения	Препараты железа для ВВ «нового» поколения
Названия препаратов	ЖСК ¹ , железа (III) гидроксид декстран ² и натрий-железо-глюконатный комплекс	ЖКМ ³ , железа [III] гидроксид олигоизомальтозат ⁴
Дозы	<500 мг	≥500 мг
Количество инфузий	>2 инфузий	1–2 инфузии (в зависимости от препарата и дозы)
Введение тестовой дозы	+	–
Продолжительность инфузии	4–6 ч	15–60 мин

Железа (III) гидроксид олигоизомальтозат представляет собой альтернативный препарат железа для ВВ, который можно вводить в виде одной инфузии.

ЖКМ можно безопасно вводить однократно в дозе 1000 мг в течение 15 мин, однако некоторым пациентам могут потребоваться 2 инфузии в зависимости от их массы тела и уровня гемоглобина.

Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (ЖСК) вводят медленными инъекциями по 100–200 мг 2–3 раза в неделю [22].

Доказано, что ЖСК эффективен, хотя сравнительное исследование показало, что ЖКМ превосходит его. В одном из исследований ЖКМ ассоциировали с более высокой скоростью достижения повышения концентрации гемоглобина на 2 г/дл по сравнению с ЖСК с относительным риском 1,65. Основным недостатком ЖСК является необходимость проведения нескольких инфузий, что может быть менее приемлемым для пациентов и затруднять работу перегруженных служб здравоохранения [19].

Эффективность и безопасность ЖКМ продемонстрированы при различных показаниях, включая анемию, связанную с ВЗК [23], анемию в послеродовом периоде [24], анемию на фоне обильного маточного кровотечения [25] и анемию у больных с ХСН [6, 26, 27].

Особенности фармакокинетики препаратов железа для внутривенного введения

Железо вводят внутривенно в виде железоуглеводных комплексов, состоящих из минерального ядра, образован-

Таблица 4. Определение потребности в железе⁵
Table 4. Determination of the need for iron⁵

Гемоглобин		Пациенты с МТ	
г/дл	>35 кг	От 35 до <70 кг	От 70 кг и выше
<10	500 мг	1500 мг	2000 мг
От 10 до <14	500 мг	1000 мг	1500 мг
>14	500 мг	500 мг	500 мг

ного гидроксидом железа (III), окруженного углеводным лигандом [28]. Основная функция лиганда – стабилизация комплекса и защита его от дальнейшей полинуклеаризации.

К препаратам железа для ВВ относят ЖКМ, ЖСК, натрий-железо-глюконатный комплекс и различные препараты декстрана железа.

ЖКМ содержит около 110 000 атомов железа, связанных со 180 000 атомов кислорода в плотной структуре с приблизительным диаметром ядра 18 нм, что затрудняет расщепление внутри клеток, поскольку атомы железа менее доступны для хелаторов или окислительно-восстановительных реакций в отличие от низкомолекулярных комплексов (железа глюконата) [29].

По сути, внутривенные препараты железа ведут себя как пролекарства, удерживая ионное железо до тех пор, пока не метаболизируется комплекс железо-углевод.

Согласно предложенному механизму после введения стабильные комплексы, такие как ЖКМ и декстран железа,

¹Лекарственный препарат железа (III) гидроксид сахарозного комплекса, раствор для внутривенного введения, 20 мг/мл. Инструкция по медицинскому применению. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 04.02.2024 [Lekarstvennyi preparat zheleza (III) gidroksid sakharoznogo kompleksa, rastvor dlia vnutrivennogo vvedeniia, 20 mg/ml. Instruktssiia po meditsinskomu primeneniiu. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 04.02.2024 (in Russian)].

²Лекарственный препарат железа (III) гидроксид декстран, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл. Инструкция по медицинскому применению. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 04.02.2024 [Lekarstvennyi preparat zheleza (III) gidroksid dekstran, rastvor dlia vnutrivennogo i vnutrimyshechnogo vvedeniia, 50 mg/ml. Instruktssiia po meditsinskomu primeneniiu. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 04.02.2024 (in Russian)].

³Лекарственный препарат железа карбоксимальтозата, раствор для внутривенного введения, 50 мг/мл. Инструкция по медицинскому применению. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 04.02.2024 [Lekarstvennyi preparat zheleza karboksimal'tozata, rastvor dlia vnutrivennogo vvedeniia, 50 mg/ml. Instruktssiia po meditsinskomu primeneniiu. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 04.02.2024 (in Russian)].

⁴Лекарственный препарат железа (III) гидроксид олигоизомальтозата, раствор для внутривенного введения, 100 мг/мл. Инструкция по медицинскому применению. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 04.02.2024 [Lekarstvennyi preparat zheleza (III) gidroksid oligoizomal'tozata, rastvor dlia vnutrivennogo vvedeniia, 100 mg/ml. Instruktssiia po meditsinskomu primeneniiu. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 04.02.2024 (in Russian)].

⁵Лекарственный препарат железа карбоксимальтозата, раствор для внутривенного введения, 50 мг/мл. Инструкция по медицинскому применению. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 04.02.2024 [Lekarstvennyi preparat zheleza karboksimal'tozata, rastvor dlia vnutrivennogo vvedeniia, 50 mg/ml. Instruktssiia po meditsinskomu primeneniiu. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 04.02.2024 (in Russian)].

Таблица 5. Классификация железоуглеводных комплексных препаратов для ВВ [8]
Table 5. Classification of iron-carbohydrate complex formulations for intravenous administration [8]

	Тип I	Тип II	Тип III	Тип IV
	ЖКМ	ЖСК	Натрий-железо- глюконатный комплекс	Цитрат железа (III) + сорбит железа (III) + декстрин железа
Пример	Декстран железа		Цитрат железа (III) Сорбит железа (III)	Натрий-железо-глюконатный комплекс + ЖСК
Характеристики	Прочный Сильный	Полупрочный Умеренно сильный	Лабильный Слабый	Смеси, содержащие по меньшей мере 2 различных комплекса железа
Молекулярный вес, дальтон	>100 000	30 000–100 000	<50 000	<50 000
Кинетика деградации <i>in vitro</i> ($k \times 10^3$ /мин при $\theta=0,5$) [16]	15–50	50–100	>100	>100
Процентное содержание железа в трансферрине <i>in vitro</i> , %	2,4–3,4 (декстран железа)	4,5 (ЖСК)	N/A	5,8 (натрий-железо- глюконатный комплекс)
LD ₅₀ , мг железа/кг	1013 (декстран железа)	359 (ЖСК)	N/A	155 (натрий-железо- глюконатный комплекс)

Примечание. LD₅₀ – доза, вызывающая (в моделях на животных) летальный исход у 50% испытуемых в популяции; k – константа; θ — угол дифракции.

поглощаются путем эндоцитоза макрофагами ретикулоэн-
дотелиальной системы (РЭС) [28]. На следующем этапе эн-
досома сливается с лизосомой, а кислая и восстанавливаю-
щая среда в эндолизосоме приводит к отщеплению железа
от комплекса. Образующийся Fe²⁺ переносится транспор-
тером двухвалентного металла 1 (DMT1) через эндолизо-
сомальную мембрану и попадает в пул лабильного железа
в цитоплазме макрофагов. Оттуда он может быть включен
в ферритин и временно храниться внутри макрофага или
может транспортироваться из макрофага с помощью транс-
мембранного белка ферропортина (в виде Fe²⁺). Экспорти-
рованное Fe²⁺ немедленно окисляется церулоплазмином до
Fe³⁺, которое связывается с трансферрином для транспорти-
ровки в плазме крови к местам использования, например в
костный мозг (КМ) для синтеза гемоглобина или в печень
для депонирования в форме ферритина.

Однако в случае менее стабильных препаратов приведен-
ный строго регулируемый процесс высвобождения железа
из углеводных комплексов может быть нарушен. При этом
высвобождение значительных количеств лабильного железа
из комплекса может привести к насыщению трансферрина и,
соответственно, к значительным количествам нетрансфер-
ринсвязанного железа, особенно при введении высоких доз.
Слабосвязанное Fe³⁺ легко и нерегулируемым образом погло-
щается клетками эндокринной системы, сердца и печени, где
оно может вызывать ОС, катализируя перекисное окисление
липидов и образование активных форм кислорода [30].

Комплексы можно классифицировать как лабильные
или прочные (кинетическая изменчивость, т.е. насколько
быстро могут обмениваться лиганды, координированные
с железом) и слабые или сильные (термодинамическая из-
менчивость, т.е. насколько прочно лиганды связаны с же-
лезом и, следовательно, сколько энергии требуется для дис-

социации лиганда от железа) или любого промежуточного
состояния (табл. 5).

Реакционная способность каждого комплекса обратно
коррелирует с его ММ, т.е. более крупные комплексы менее
склонны к высвобождению значительных количеств ла-
бильного железа или непосредственному взаимодействию с
трансферрином [28].

Комплексы типа I, такие как препараты ЖКМ или
декстрана железа, имеют высокую ММ и высокую струк-
турную гомогенность, соответственно, доставляют железо
из комплекса в трансферрин регулируемым путем посред-
ством эндоцитоза макрофагов и последующего контроли-
руемого экспорта. Такие комплексы можно вводить вну-
тривенно, и они клинически хорошо переносятся даже в
высоких дозах [8]. Недостатком декстрана железа, который
имеет высокую ММ и стабильность, считают повышенный
риск аллергических реакций [31, 32]. Самый высокий риск
анафилаксии – у декстрана железа [20].

Частота анафилаксии является очень низкой при исполь-
зовании всех препаратов железа для ВВ, но в 3–8 раз выше
при применении декстрана железа и ферумокситола (данный
препарат не зарегистрирован в РФ), чем ЖСК. Анафилак-
тические реакции, требующие госпитализации, наблюдали
только среди пациентов, использующих декстран железа или
ферумокситол. ЖКМ показал самый низкий риск анафилак-
тических реакций – 0,8 случая (ДИ 0,3–2,6) [21].

Препараты железа на основе декстрана, в отличие от
ЖКМ, требуют введения тест-дозы, сложной схемой рас-
чета дозы и кроме внутривенного еще и внутримышечный
путь введения с соответствующими нежелательными явле-
ниями (НЯ)².

Комплексы типа II (ЖСК) являются полупрочными и
умеренно сильными, высвобождают большее количество сла-

Таблица 6. Фармакокинетические параметры препаратов железа для ВВ [8]
Table 6. Pharmacokinetic parameters of iron formulations for intravenous administration [8]

Параметр	Натрий-железо- глюконатный комплекс	ЖСК	ЖКМ	Декстран железа
ММ, дальтон	37 500*	43 300*	150 000*	103 000*
	200 000**	252 000**	Не измерено	410 000**
Реакция с трансферрином	Высокая	Средняя	Низкая	Низкая
Дозировка, используемая для следующих фармакокинетических показателей, мг Fe	125	100	100/1000	500–2000
Терминальная k_{el} , ч ⁻¹	0,488	0,145	0,094/0,074	0,024
Терминальный $T_{1/2}$, ч	1,42	5,3	7,4/9,4	27–30
C_{max} , мг Fe/л	20,6	35,3	37/331	–
AUC, мг Fe/л×ч	43,7	83,3	333/6277	68 533***
AUC, стандартизированная для дозы 100 мг Fe, мг Fe/л×ч	35,0	83,3	333/627,7	1371
Cl, л/ч	2,99	1,23	0,26/0,16	–
Vс, л	6,02	3,2	2,7/2,1	3,0
Транспорт Fe, мг Fe/сут	Не рассчитано	31	Недоступно	240–480

Примечание. k_{el} – константа скорости элиминации первого порядка, $T_{1/2}$ – период полувыведения, C_{max} – пиковая концентрация, Cl – клиренс, Vс – начальный объем распределения; *в соответствии с USP метод «инъекция железо-сахарозы» относительно стандарта пуллулана. Также опубликовано P. Geisser и соавт. (1992 г.) [33]; **метод по V. Balakrishnan и соавт. (2009 г.) [34] относительно белкового стандарта; ***рассчитано для дозы железа 500 мг с использованием $T_{1/2}$ (терминальная k_{el}) и Vd.

босвязанного железа в кровь. Соответственно, большее количество железа поглощается непосредственно трансферрином и другими белками, и только железосодержащее ядро – посредством эндцитоза макрофагами РЭС. Несмотря на меньшую ММ и меньшую стабильность комплекса по сравнению с комплексами типа I, комплексы типа II по-прежнему пригодны для ВВ. Тем не менее их максимальные разовые дозы значительно ниже, а время введения значительно больше. Комплексы типов III и IV, включающие натрий-железо-глюконатный комплекс и цитрат железа (III) + сорбит железа (III) + декстран железа, содержат переменные количества низкомолекулярных компонентов (<18 000 дальтон), они являются лабильными и слабыми [8]. В целом применять внутривенные препараты, содержащие большое количество комплексов с ММ ниже 18 000 дальтон, следует с осторожностью [8]. Данные типы комплексов железа, вероятно, образуют большие количества несвязанного с трансферрином железа, которое затем может взаимодействовать с различными типами белков. Только если их вводить в малых дозах, железо поглощается в первую очередь макрофагами (эндцитоз). Более того, все комплексы железа с ММ ниже 18 000 дальтон подвержены нежелательной элиминации почками [8]. При ВИ объем распределения железа примерно соответствует объему плазмы [29].

ММ внутривенных железоуглеводородных комплексов сильно влияет на скорость не только высвобождения железа из ядра, но и клиренса. Фактически комплексы типа I имеют длительный период полувыведения, например ЖКМ – 7–12 ч, декстран железа – 1–3,5 дня (в зависимости от дозы), тогда как период полувыведения ЖСК составляет 5–6 ч, а для типов III и IV – <4 ч. Фармакокинетические параметры различных препаратов железа для ВВ измеряли в отдельных исследованиях фазы I в аналогичных условиях (табл. 6). На основании данных параметров рассчитана нормализованная площадь под фармакокинетической

кривой (AUC) после ВВ железа дозой 100 мг для различных железоуглеводородных комплексов (см. табл. 6). Результаты ясно показывают, что AUC сильно зависит от скорости терминальной элиминации, а та, в свою очередь, – от ММ комплекса, а не от дозы (см. табл. 6 [8]).

Железо из препарата ЖКМ в первую очередь быстро и значимо поглощается КМ в первые часы после введения, в отличие от ЖСК, который захватывается преимущественно РЭС печени, селезенки. За первые 8 ч после введения ЖКМ в 16 раз больше железа распределяется в КМ по сравнению с остальными органами-мишенями (печенью и селезенкой), что обеспечивает быструю и эффективную утилизацию железа для гемопоэза. При этом до ~90% введенного железа поступает в созревающие эритроциты в течение 6–9 дней [35].

Клинико-экономические аспекты применения парентеральных препаратов железа

Финансовое бремя анемии варьирует в зависимости от сопутствующих заболеваний. Например, среднее экономическое бремя, связанное с анемией, составляет от 7092 дол. США у пациентов с сопутствующим ревматоидным артритом, до 29 500 дол. США у пациентов с сопутствующей застойной СН [36]. Применение препаратов железа для парентерального введения, утвержденных Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, курс лечения которыми требует 2 ВИ или более, может быть связано с неоптимальным уровнем комплаентности. Многократные ВИ обременяют пациентов и могут привести к несоответствию между фактической внутривенной дозой железа и необходимой/назначенной дозой, которая обычно составляет не менее 1000 мг для пациентов, не находящихся на гемодиализе [37]. Следовательно, данное несоответствие может иметь определенные издержки.

В ретроспективное исследование, в котором изучали финансовое бремя в зависимости от поколения препаратов железа для ВВ у больных с ЖДА, включены 24 736 пациентов, из них 10 546 (43%) получили продукцию «старого» поколения, а 14 190 (57%) – продукцию «нового» поколения. Дискордантность к терапии определяли как прием менее 1000 мг железа в течение 6 нед.

Дискордантность внутривенной терапии железом в целом составила 33%. Пациенты, получавшие препараты «нового» поколения, были менее дискордантны к терапии (16%), чем пациенты, получавшие препараты «старого» поколения (55%). В целом у пациентов, использовавших препараты «нового» поколения, общая стоимость лечения была ниже, чем у пациентов, принимавших препараты «старого» поколения [14].

У тех, кто получал препараты железа для ВВ «старого» поколения, по сравнению с препаратами «нового» поколения среднее число эпизодов лечения составило 1,73 против 1,32 соответственно. В 4 раза больше пациентов, принимавших препараты железа «старого» поколения, нуждались в ≥ 4 эпизодах лечения по сравнению с препаратами «нового» поколения (8 и 2% соответственно).

Несмотря на то, что препараты железа для парентерального введения «старого» поколения имеют более низкую среднюю продажную стоимость, чем препараты железа для парентерального введения «нового» поколения, использование продуктов «нового» поколения связано со значительным снижением общей стоимости медицинского обслуживания [14].

При оценке затратной эффективности 2 групп парентеральных препаратов железа (ЖКМ и ЖСК) для предоперационной коррекции ДЖ/анемии в разных организационных условиях показано, что введение больших доз железа при малом количестве инфузий экономически более выгодно для всех подразделений медицинских учреждений. При использовании ЖКМ по сравнению с ЖСК расходы дневного стационара снижаются в 1,4 раза, а терапевтического и хирургического отделений круглосуточного стационара – в 3,0 и 3,8 раза соответственно [38].

Профиль безопасности препаратов железа для ВВ

С точки зрения безопасности двумя основными ПЭ, связанными с ВВ препаратов железа, являются гипофосфатемия, проявляющаяся вскоре после инфузии и продолжающаяся до 2 нед, и реакции гиперчувствительности. Основная причина гипофосфатемии связана с экспрессией FGF-23 – гормона, полученного из остеоцитов, и, как следствие, с экскрецией фосфатов почками. В настоящее время считается, что в целом гипофосфатемия протекает в легкой форме и обычно не имеет клинических последствий [29].

ВВ железа имеет минимальный (1:100–250) риск возникновения незначительной реакции гиперчувствительности, которая может включать приливы, крапивницу, зуд или чувство давления в груди и/или спине [39–42]. Серьезные НЯ наблюдаются чрезвычайно редко, но точная частота не ясна. По некоторым оценкам, частота анафилаксии при ВВ железа составляет менее 1 на 250 тыс. введений [43].

Опубликованы результаты многоцентрового когортного исследования, в котором оценивали частоту НЯ среди обычно применяемых стратегий восполнения запасов железа препаратами для ВВ ЖКМ и другими препаратами железа для ВВ. В рамках данного исследования в общей сложности проведено 35 737 ВВ железа 12 237 пациентам в течение 6,5-летнего периода исследования. Частота всех НЯ составила 3,9%. Самая низкая частота нежелательных реакций за-

регистрирована у ЖКМ – 1,4% (95% ДИ 0,8–2,3, 17 реакций); $p < 0,001$. Проведенное когортное исследование показало, что пациенты, получавшие препараты железа внутривенно, имели очень низкую частоту инфузионных реакций с почти нулевой частотой введения адrenalина [44].

Вопрос биоэквивалентности препаратов железа для внутривенного введения

Сложность форм препаратов железа для ВВ лежит в основе проблемы одобрения генерических копий небактериальных комплексных препаратов.

Учитывая наличие аналогов ЖСК в Европейском союзе, сообщалось о различиях в профилях клинической эффективности и безопасности оригинального препарата и дженериков ЖСК [29, 45].

Углеводы железа, такие как ЖСК, представляют собой сложные макромолекулы, а их физико-химические и биологические свойства зависят от производственного процесса, поэтому незначительные структурные модификации могут влиять на стабильность препарата. Стабильность имеет первостепенное значение, поскольку слабосвязанное железо может слишком быстро диссоциировать и катализировать образование активных форм кислорода, которые, в свою очередь, вызывают ОС и воспаление. Потенциально нестабильный комплекс железа может влиять на безопасность и эффективность проводимой терапии, особенно у больных, страдающих ХЗ, например у пациентов, находящихся на гемодиализе. Проведение диализа и сопутствующие заболевания уже обуславливают повышенное бремя ОС и воспаления [46].

Данные опубликованных клинических исследований позволяют предположить, что препараты-дженерики ЖСК не могут быть эквивалентны оригинальному ЖСК ни по эффективности, ни по безопасности [45].

Значительное увеличение сывороточного железа и насыщение трансферрина, описанные в экспериментальных исследованиях J. Toblli и соавт. [47–49], в сочетании с большим отложением железа указывают на более быстрое высвобождение железа по сравнению с ЖСК из-за перегрузки плазменных транспортных белков. Данный результат можно объяснить различием в кинетике диссоциации железа после изменения стабильности ядра ЖСК. Незначительные изменения в процессе производства углеводов железа могут привести к различиям в структуре, молекулярно-массовом распределении и стабильности железогидроксидного ядра ЖСК [45].

Изменения в сложной структуре и стабильности, вероятно, объясняют различия в контроле гемоглобина, поскольку кинетика диссоциации железа влияет на характер высвобождения, распределения и депонирования железа [16]. В данной популяции людей с ДЖ уровень трансферрина резко снизился после перехода с оригинального препарата на препарат-дженерик, что указывает на то, что меньше железа было доступно для эритропоэза. Соответственно, это может означать, что железо, высвобождаемое из препаратов-дженериков ЖСК, было секвестрировано другими органами, такими как печень, что согласуется с более обширными отложениями железа, наблюдаемыми в тканях печени в группах, получавших препараты-дженерики ЖСК, в экспериментальных исследованиях [47–49].

Переход с оригинального препарата ЖСК на дженерик привел к дестабилизации ранее хорошо контролируемой популяции пациентов, находящихся на гемодиализе, с возвращением к стабильным уровням гемоглобина после обратного перехода на оригинальный препарат. Следует

проявлять осторожность перед заменой оригинальных препаратов ЖСК на генерические при отсутствии данных о терапевтической эквивалентности [45].

Выбор между оригинальными препаратами и их генерическими копиями не должен основываться исключительно на экономических соображениях, предполагая сопоставимую эффективность и безопасность, поскольку оригинальные и аналоговые препараты могут быть не взаимозаменяемыми. Первоначальная причина перехода на генерические препараты связана с финансовым аспектом, а именно с тем, что дженерики были дешевле оригинальных препаратов. Это соответствует и рекомендациям ВОЗ, которые поощряют использование непатентованных лекарств в качестве стратегии снижения высоких цен на лекарственные препараты [50], однако, по данным французского и испанского анализа, переход на дженерики ЖСК привел к существенному увеличению (+27,3%) общей стоимости лекарственных средств для лечения анемии. Увеличение общей стоимости связано с потребностью в назначении более высоких доз препаратов железа для ВВ (+30,3%) и с применением средств, стимулирующих эритропоэз (+27,1%). Следовательно, экономическая выгода от более низких прямых затрат на лекарства сводится к нулю вследствие повышения общей стоимости лечения, что опровергает обоснование перехода с оригинального препарата на дженерики с экономической точки зрения [51].

Первый крупный анализ безопасности применения дженерика ЖСК показал, что побочные реакции на лекарственные препараты чаще встречались в группах, получавших генерический препарат, по сравнению с оригинальным препаратом ЖСК (11,0 против 14,3 против 1,8 – частота развития нежелательных реакций в процентах в 3-х исследуемых группах: аналог ЖСК, разведенный в 100 мл физиологического раствора; аналог ЖСК, разведенный в 200 мл физиологического раствора; оригинальный ЖСК; $p < 0,02$). Явления носили легкий или умеренный характер и представляли собой преимущественно реакции в месте инъекции и флебит. Использовать дженерик прекратили из-за соображений безопасности, которые перевешивали теоретическую экономическую выгоду [52].

Европейское агентство по лекарственным средствам пришло к выводу, что стабильность внутривенных железоуглеводных комплексов и физико-химические свойства как железа, так и углеводов воздействуют на качественные характеристики различных препаратов, которые потенциально могут влиять как на безопасность, так и эффективность [53]. Приведенная позиция ставит под сомнение утверждение о том, что препараты железа для ВВ являются взаимозаменяемыми, и предполагает, что следует проявлять осторожность при переходе с одного препарата железа для ВВ на другой, обеспечивая соответствующий мониторинг эффективности и безопасности [29].

Сравнение клинической эффективности железоуглеводных комплексных препаратов для внутривенного введения у пациентов с различными причинами ДЖ **Акушерские и гинекологические больные**

Менструальная кровопотеря, беременность и роды – основные причины анемии у женщин репродуктивного возраста. Анемия является важной причиной материнской смертности [54].

Анализ результатов 9 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 910 акушерско-гинекологических пациентов (группа ЖКМ, $n=456$; группа ЖСК, $n=454$) показал, что до заместительной терапии же-

лезом пациенты обеих групп имели схожие исходные уровни гемоглобина. После проведенной заместительной терапии препаратами железа у пациентов, получавших ЖКМ, наблюдали более высокие уровни гемоглобина (медиана 0,67; 95% ДИ 0,25–1,08; показатель гетерогенности $I^2=92\%$; $p=0,002$) и ферритина (медиана 24,41; 95% ДИ 12,06–36,76; $I^2=75\%$; $p=0,0001$), чем у пациентов, получивших ЖСК. В группе ЖКМ наблюдали меньшую частоту НЯ после заместительной терапии железом, чем в группе ЖСК (отношение рисков 0,53; 95% ДИ 0,35–0,80; $I^2=0\%$; $p=0,003$). Ни в одной группе не зарегистрировано серьезных НЯ [55].

Результаты РКИ по изучению эффективности и безопасности ЖКМ по сравнению с ЖСК у женщин с ЖДА показали, что однократная доза 1000 мг ВИ ЖКМ безопасна и эффективна при лечении ЖДА у женщин. ЖКМ улучшает лабораторные биомаркеры, т.е. уровни гемоглобина, среднего объема эритроцитов, сывороточного железа, сывороточного ферритина (SF), общую железосвязывающую способность сыворотки, коэффициент насыщения трансферрина железом, восстанавливает запасы железа за короткий промежуток времени по сравнению с ЖСК. Соблюдение пациентами режима ЖКМ лучше, чем при использовании ЖСК, поскольку ЖКМ сокращает количество посещений больницы [56].

Для оценки эффективности и безопасности ВВ ЖКМ в сравнении с ЖСК для лечения ЖДА у беременных проведено РКИ с включением 100 беременных женщин с диагнозом ЖДА средней и тяжелой степени.

Средняя расчетная потребность в железе сопоставима в группах ЖКМ и ЖСК ($1739,6 \pm 105,5$ мг против $1730,4 \pm 121,9$ мг; $p=0,69$), однако количество доз, необходимое для восполнения дефицита, было значительно меньше в группе ЖКМ по сравнению с группой ЖСК ($2,0 \pm 0$ против $6,04 \pm 0,45$; $p < 0,001$). Соответственно, время, необходимое для введения общей дозы препарата, составило: в группе ЖКМ – 1 нед (2 дозы в дни 0 и 7), в группе ЖСК – 3 нед (2 дозы в неделю).

Первичным результатом являлось повышение уровня гемоглобина по сравнению с исходным в конце 12 нед. Среднее повышение уровня гемоглобина через 12 нед было значительно выше в группе ЖКМ, чем в группе ЖСК (29 г/л против 22 г/л; $p < 0,001$).

Уровень гемоглобина начал повышаться более высокими темпами через 3 нед и сохранялся до конца исследования через 12 нед. Исходный уровень SF в группах ЖКМ и ЖСК составлял 7,9 (0,4–22,3) мкг/л и 9 (0,9–23) мкг/л соответственно. Уровень SF был значительно выше в группе ЖКМ по сравнению с ЖСК через 3 нед, но эта разница исчезла к концу 12 нед, демонстрируя сопоставимые уровни между двумя группами.

Лечение ЖКМ привело к быстрому пополнению запасов железа у беременных женщин со значительно более высоким повышением гемоглобина в течение 12-недельного периода. Удобное дозирование с меньшим количеством общих доз для завершения лечения приведет к лучшему соблюдению режима лечения в условиях сообщества [57].

Подобные результаты получены в ретроспективном исследовании, в которое включены 206 беременных женщин. Им проводили терапию либо ЖКМ, либо ЖСК по поводу ЖДА с непереносимостью ПП железа, недостаточного повышения гемоглобина после перорального лечения железом или необходимости быстрого восстановления гемоглобина [58].

Частота ПЭ, связанных с приемом препарата, была низкой и преимущественно легкой в обеих группах. Легкие НЯ наблюдались у 7,8% пациентов, принимавших ЖКМ, и у 10,7%

пациентов, получавших ЖСК. Среднее повышение уровня гемоглобина составило: для ЖКМ – 15,4 г/л, для ЖСК – 11,7 г/л.

Учитывая полученные результаты, можно говорить о том, что ЖКМ является препаратом выбора, если внутривенное лечение препаратами железа становится необходимым во II или III триместре беременности [58].

Послеродовую анемию (ПРА) ВОЗ определяет как уровень гемоглобина <10 г% в послеродовом периоде. Распространенность ПРА высока и составляет 4–27%. Внутривенные препараты железа используют для лечения ЖДА с положительным результатом, что позволяет избежать переливания крови и ПЭ, связанных с приемом ПП железа [54].

Для изучения эффективности и безопасности ЖКМ у женщин с ПРА по сравнению с ЖСК проведено проспективное сравнительное исследование, в которое включены 120 женщин в послеродовом периоде с ЖДА (гемоглобин <10 г%). Им вводили фиксированную дозу 1000 мг ЖКМ или ЖСК в течение 10 дней после родов.

По результатам исследования выявлено, что и ЖСК, и ЖКМ эффективны для повышения уровня гемоглобина (среднее увеличение уровня гемоглобина – 1,68 и 3,14 г% соответственно), а также пополнения запасов железа (среднее увеличение ферритина – 113,8 и 125,91 нг/дл соответственно). При сравнении обеих групп с использованием независимого критерия Стьюдента обнаружено, что увеличение концентрации гемоглобина и уровня SF при приеме ЖКМ являлось статистически значимым по сравнению с группой ЖСК ($p=0,000$ и $0,000$ соответственно).

Проведенное исследование показало, что ЖКМ лучше и быстрее повышает концентрацию гемоглобина и пополняет запасы железа у пациентов с ПРА. Введение высоких доз ЖКМ за короткий период времени не только экономит ресурсы больницы, но и повышает удовлетворенность пациентов [54].

Применение ЖКМ для коррекции ЖДА у пациентов с ВЗК

ВЗК – группа состояний, сопровождающихся хроническим воспалением пищеварительного тракта, наиболее распространенными из которых являются болезнь Крона и язвенный колит.

ВЗК страдают около 7 млн человек во всем мире [59].

Нарушения функций органов ЖКТ могут способствовать развитию ДЖ.

Исследования показали, что распространенность ЖДА у людей с ВЗК составляет 36–90% [60].

Терапия ПП железа может усугубить течение ВЗК, при этом неабсорбированное железо вызывает повреждение слизистой оболочки, образование активных форм кислорода, вызывающее ОС в кишечном тракте, а также изменение микробиоты кишечника [61].

Кроме того, использование ПП железа у больных ВЗК чаще, чем в других когортах пациентов, сопровождается ПЭ [62].

ЖКМ следует рассматривать как терапию 1-й линии у пациентов с активным воспалением, например при ВЗК, когда всасывание ПП железа в ЖКТ может быть нарушено [63].

Согласно данным метаанализа, в лечении ЖДА у пациентов с ВЗК ЖКМ достоверно более эффективен, чем ПП железа [64].

Результаты систематического обзора [65], в котором проанализированы данные 11 РКИ, показали, что ЖКМ более эффективен в лечении ЖДА, чем ЖСК, вводимый внутривенно, хотя пациенты отмечали улучшение состояния в обеих группах.

Оценка экономической эффективности лечения препаратами железа для больных с ЖДА при ВЗК в Швейцарии показала, что ЖКМ является наиболее эффективным вариантом лечения, связанным с увеличением числа пациентов, отвечающих на него (определяемых как пациенты, у которых уровень гемоглобина нормализовался или увеличился как минимум на 2 г/дл), по сравнению с железом (III) гидроксид олигоизомальтозатом, ЖСК и препаратами железа для перорального введения.

Терапия ЖКМ считается доминирующей по сравнению с железом (III) гидроксид олигоизомальтозатом и ЖСК, улучшает клинические результаты при экономии затрат. Лечение ЖКМ ассоциировали с дополнительным коэффициентом экономической эффективности в размере 2970 швейцарских франков (2792 евро) на одного дополнительного респондента по сравнению с ПП железа [61].

Применение ЖКМ для коррекции ЖДА у пациентов с ХБП

Анемия является частым осложнением ХБП. При ХБП основными причинами анемии являются дефицит эритропоэтина, железоограниченный эритропоэз, анемия, ХЗ.

По данным некоторых исследований, анемия у пациентов, находящихся на гемодиализе, связана с более высоким риском гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализации и летального исхода [66–68].

Установлено, что ВВ препаратов железа в качестве лечения ЖДА превосходит пероральное введение железа у пациентов с недиализной ХБП, гемодиализом и перитонеальным диализом. Более того, показано, что потребность в стимуляторах эритропоэза снижается у пациентов, получающих препараты железа внутривенно [69, 70].

Переход с ЖСК на ЖКМ сопровождается заметным улучшением показателей статуса железа, несмотря на более низкую дозу железа. Кроме того, использование ЖКМ приводит к повышению уровня гемоглобина при снижении дозы стимуляторов гемопоэза [69].

Терапия ЖКМ оказывает благотворное влияние на сердечно-сосудистые события в популяции больных, находящихся на гемодиализе, позволяет достичь удовлетворительных уровней гемоглобина, ферритина и сатурации трансферрина. Важно отметить, что она помогла снизить дозу стимуляторов эритропоэза у больных по сравнению с теми, кто не получал ее [71].

Применение ЖКМ для коррекции ЖДА у пациентов с ХСН

Прогноз больных с ХСН ухудшается параллельно снижению уровня гемоглобина, что позволило считать анемию одним из факторов не только ухудшения клинического состояния, но и увеличения риска заболеваемости больных с ХСН, причем вне зависимости от фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Среди всех случаев анемии у пациентов с ХСН 3/4 относят к железodefицитным состояниям.

Считается, что ДЖ приводит к снижению функционирования кислородсвязывающего белка скелетных мышц и мышцы сердца – миоглобина, а также необходимого компонента дыхательной цепи – цитохрома С. ДЖ напрямую влияет на функцию кардиомиоцитов человека, нарушая митохондриальное дыхание, снижая истинную контрактильность миокарда и нарушая процессы его расслабления. Восстановление уровня внутриклеточного железа может обратить данные процессы вспять.

ПП железа у больных с ХСН не эффективны. Определенное улучшение симптоматики отмечают при использовании внутривенных форм, в частности ЖКМ [72].

Внутривенное применение ЖКМ у пациентов с сочетанием ХСН, ФВ ЛЖ < 50% и ДЖ, имеющих декомпенсацию ХСН, позволяет предотвратить последующие декомпенсации ХСН. У данной категории пациентов целесообразны скрининг ДЖ и терапия ЖКМ при наличии ДЖ.

У стабильных пациентов с ХСН, имеющих ДЖ, внутривенное применение ЖКМ улучшает КЖ и уменьшает клинические проявления ХСН, в связи с чем целесообразно рассмотреть у них скрининг ДЖ и применение данного препарата [73].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению СН 2020 г., утвержденным Минздравом России, ВВ ЖКМ рекомендовано симптоматическим пациентам с СН с низкой ФВ ЛЖ и ДЖ (SF < 100 мкг/л или уровень ферритина, составляющий 100–299 мкг/л, при уровне сатурации трансферрина < 20%) с целью улучшения симптомов СН, функциональных возможностей и КЖ пациентов с ХСН (ЕОК ПаА [УУР А, УДД 2]) [72].

В обновлении рекомендаций Европейского общества кардиологов 2021 г. по ведению пациентов с СН дополнительно укрепили свои позиции рекомендации относительно коррекции ДЖ у пациентов с СН.

В настоящее время рекомендована (класс IА) коррекция ДЖ у пациентов с симптомной СН со сниженной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ с целью уменьшения выраженности симптомов и улучшения КЖ. Пациентам с признаками ДЖ и симптомной СН со сниженной/умеренно сниженной ФВ ЛЖ для уменьшения риска госпитализаций в связи с СН рекомендовано использовать внутривенно ЖКМ или дерисомальтозу железа (класс рекомендаций – Па А) [74].

Результаты, полученные в РКИ, в которое включили пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ и ДЖ, показали, что в группе, получавшей ЖКМ, выявлено достоверное увеличение показателей систолической функции ЛЖ (у 1-й группы пациентов на фоне терапии ЖКМ отмечено увеличение ФВ ЛЖ [29,1±10,3 vs 35,4±11,1; $p=0,001$]) и неинвазивных показателей миокардиальной работы по сравнению с контрольной группой [75].

Таким образом, в Российской Федерации для коррекции ДЖ у пациентов с СН для ВВ рекомендован препарат ЖКМ, который представляет собой стабильный высокомолекулярный комплекс, обеспечивающий физиологичное

высвобождение железа. ЖКМ применяют как при ХСН, так и при острой СН после стабилизации состояния пациента [76, 77].

Заключение

1. ЖКМ приводит к значительно более высокому и быстрому повышению уровня гемоглобина по сравнению с препаратами «старого» поколения в лечении ЖДА при значительно меньшем количестве посещений медицинских учреждений [54, 56–58].
2. ЖКМ продемонстрировал благоприятный профиль безопасности с меньшим количеством ПЭ по сравнению с группой «старого» поколения препаратов железа для ВВ при лечении ЖДА [19, 21].
3. Использование лекарственных средств «нового» поколения (например, ЖКМ) связано со значительным снижением общей стоимости медицинского обслуживания и более высокой комплаентностью [14, 38].
4. ЖКМ рекомендован к применению у больных с гинекологической и акушерской патологией [54–58], ВЗК [64, 65], ХБП [69–71] и СН [72–77] в целях коррекции железодефицитного состояния.

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

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

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

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

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

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

Список сокращений

ВВ – внутривенное введение
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ВИ – внутривенная инфузия
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДЖ – дефицит железа
ДИ – доверительный интервал
ЖДА – железодефицитная анемия
ЖКМ – железа карбоксимальтозат
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЖСК – железа (III) гидроксид сахарозный комплекс
КЖ – качество жизни
КМ – костный мозг
ЛЖ – левый желудочек
ММ – молекулярная масса
МТ – масса тела

НЯ – нежелательное явление
ОС – окислительный стресс
ПП – пероральный препарат
ПРА – послеродовая анемия
ПЭ – побочный эффект
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
РЭС – ретикулоэндотелиальная система
СН – сердечная недостаточность
ФВ – фракция выброса
ХБП – хроническая болезнь почек
ХЗ – хроническое заболевание
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
AUC – площадь под фармакокинетической кривой
SF – сывороточный ферритин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kumar A, Sharma E, Marley A, et al. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol.* 2022;9(1). DOI:10.1136/bmjgast-2021-000759
- Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(6):1585-94. DOI:10.3945/ajcn.114.103366
- Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol.* 2017;92(10):1068-78. DOI:10.1002/ajh.24820
- Warner MJ, Kamran MT. Iron Deficiency Anemia. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448065>. Accessed: 12.02.2024.
- Martens P. The Effect of Iron Deficiency on Cardiac Function and Structure in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Card Fail Rev.* 2022;8:e06. DOI:10.15420/cfr.2021.26
- Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, et al. FERGlor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;141(3):846-53.e1-2. DOI:10.1053/j.gastro.2011.06.005
- Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica.* 2020;105(2):260-72. DOI:10.3324/haematol.2019.232124
- Geisser P, Burckhardt S. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations. *Pharmaceutics.* 2011;3(1):12-33. DOI:10.3390/pharmaceutics3010012
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352(10):1011-23. DOI:10.1056/NEJMra041809
- Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации. 2021 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/669_1. Ссылка активна на 12.02.2024 [Zhelezodefitsitnaia anemiia. Klinicheskie rekomendatsii. 2021 g. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/669_1. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
- Воробьев А.И., Аль-Ради Л.С., Андреева Н.Е., и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови. Под общ. ред. А.И. Воробьева. М.: Литтерра, 2009 [Vorob'ev AI, Al'-Radi LS, Andreeva NE, et al. Rational'naia farmakoterapiia zabolevanii sistemy krovi. Pod obshch. red. AI Vorob'eva. Moscow: Litterra, 2009 (in Russian)].
- Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019;133(1):30-9. DOI:10.1182/blood-2018-05-815944
- Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med.* 2020;287(2):153-70. DOI:10.1111/joim.13004
- Polson MK, Bahrain H, Ogden JF, et al. Financial burden associated with discordance to intravenous iron therapies in US patients with iron deficiency anemia. *J Manag Care Spec Pharm.* 2023;29(7):818-24. DOI:10.18553/jmcp.2023.22407
- Blumenstein I, Shanbhag S, Langguth P, et al. Newer formulations of intravenous iron: a review of their chemistry and key safety aspects – hypersensitivity, hypophosphatemia, and cardiovascular safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(7):757-69. DOI:10.1080/14740338.2021.1912010
- Auerbach M, Macdougall I. The available intravenous iron formulations: History, efficacy, and toxicology. *Hemodial Int.* 2017;21 Suppl. 1:S83-92. DOI:10.1111/hdi.12560
- Jahn MR, Andreasen HB, Fütterer S, et al. A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltoside 1000 (Monofer), a new intravenous iron preparation and its clinical implications. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011;78(3):480-91. DOI:10.1016/j.ejpb.2011.03.016
- Koch TA, Myers J, Goodnough LT. Intravenous Iron Therapy in Patients with Iron Deficiency Anemia: Dosing Considerations. *Anemia.* 2015;2015:763576. DOI:10.1155/2015/763576
- Kumar A, Brookes MJ. Iron Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients.* 2020;12(11). DOI:10.3390/nu12113478
- Wang C, Graham DJ, Kane RC, et al. Comparative Risk of Anaphylactic Reactions Associated With Intravenous Iron Products. *JAMA.* 2015;314(19):2062-8. DOI:10.1001/jama.2015.15572
- Dave CV, Brittenham GM, Carson JL, Setoguchi S. Risks for Anaphylaxis With Intravenous Iron Formulations: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2022;175(5):656-64. DOI:10.7326/M21-4009
- Muñoz M, Gómez-Ramírez S, García-Erce JA. Intravenous iron in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15(37):4666-74. DOI:10.3748/wjg.15.4666
- Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkova V, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1182-92. DOI:10.1111/j.1572-0241.2007.01744.x
- Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, et al. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007;110(2 Pt. 1):267-78. DOI:10.1097/01.AOG.0000275286.03283.18
- Van Wyck DB, Mangione A, Morrison J, et al. Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized, controlled trial. *Transfusion.* 2009;49(12):2719-28. DOI:10.1111/j.1537-2995.2009.02327.x
- Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361(25):2436-48. DOI:10.1056/NEJMoa0908355
- Rognoni C, Venturini S, Mereaglia M, et al. Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose and Other Formulations in Iron-Deficient Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Clin Drug Investig.* 2016;36(3):177-94. DOI:10.1007/s40261-015-0361-z
- Danielson BG. Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15 Suppl. 2:S93-8. DOI:10.1097/01.ASN.0000143814.49713.C5
- Bhandari S, Pereira DIA, Chappell HF, Drakesmith H. Intravenous Irons: From Basic Science to Clinical Practice. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018;11(3). DOI:10.3390/ph11030082
- Evans RW, Rafique R, Zarea A, et al. Nature of non-transferrin-bound iron: studies on iron citrate complexes and thalassemic sera. *J Biol Inorg Chem.* 2008;13(1):57-74. DOI:10.1007/s00775-007-0297-8
- Horl WH, Macdougall IC, Rossert J, Schaefer RM. OPTA-therapy with iron and erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(Suppl. 3):2-6. DOI:10.1093/ndt/gfm014
- Драпкина О.М., Авалуева Е.Б., Бакулин И.Г., и др. Ведение пациентов с железодефицитной анемией на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Практическое руководство. М.: РОПНИЗ: Силиция-Полиграф, 2022 [Drapkina OM, Avalueva EB, Bakulin IG, et al. Vedenie patsientov s zhelezodefitsitnoi anemiiei na etape okazaniia pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi. Prakticheskoe rukovodstvo. Moscow: ROPNIZ: Silitsia-Poligraf, 2022 (in Russian)].
- Geisser P, Baer M, Schaub E. Structure/histotoxicity relationship of parenteral iron preparations. *Arzneimittelforschung.* 1992;42(12):1439-52.
- Balakrishnan VS, Rao M, Kausz AT, et al. Physicochemical properties of ferumoxytol, a new intravenous iron preparation. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(6):489-96. DOI:10.1111/j.1365-2362.2009.02130.x
- Beshara S, Sörensen J, Lubberink M, et al. Pharmacokinetics and red cell utilization of ⁵²Fe/⁵⁹Fe-labelled iron polymaltose in anaemic patients using positron emission tomography. *Br J Haematol.* 2003;120(5):853-9. DOI:10.1046/j.1365-2141.2003.03590.x
- Miller JL. Iron deficiency anemia: a common and curable disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(7). DOI:10.1101/cshperspect.a011866
- Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):57-66. DOI:10.1182/asheducation-2016.1.57
- Курилович Е.О., Волкова О.И., Попович Л.Д. Клинико-экономические аспекты применения парентеральных препаратов железа для коррекции дефицита железа и анемии у пациентов хирургического профиля. *Главврач.* 2020;12:44-55 [Kurilovich EO, Volkova OI, Popovich LD. Clinical and economic aspects of the use of parenteral iron preparations for the correction of iron deficiency and anemia in surgical patients. *Chief Medical Officer.* 2020;12:44-55 (in Russian)]. DOI:10.33920/med-03-2012-04
- Gómez-Ramírez S, Shander A, Spahn DR, et al. Prevention and management of acute reactions to intravenous iron in surgical patients. *Blood Transfus.* 2019;17(2):137-45. DOI:10.2450/2018.0156-18
- Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, et al. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2016;89(1):28-39. DOI:10.1016/j.kint.2015.10.002
- Avni T, Bieber A, Grossman A, et al. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(1):12-23. DOI:10.1016/j.mayocp.2014.10.007
- Elstrott B, Khan L, Olson S, et al. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases. *Eur J Haematol.* 2020;104(3):153-61. DOI:10.1111/ejh.13345
- Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmén J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(2):378-82. DOI:10.1093/ndt/gfi253

44. Arastu AH, Elstrott BK, Martens KL, et al. Analysis of Adverse Events and Intravenous Iron Infusion Formulations in Adults With and Without Prior Infusion Reactions. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e224488. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2022.4488
45. Rottembourg J, Kadri A, Leonard E, et al. Do two intravenous iron sucrose preparations have the same efficacy? *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(10):3262-7. DOI:10.1093/ndt/gfr024
46. Rottembourg J, Guerin A, Diaconita M, Kadri A. The Complete Study of the Switch from Iron-Sucrose Originator to Iron-Sucrose Similar and Vice Versa in Hemodialysis Patients. *J Kidney*. 2016;2(1):110. DOI:10.4172/2472-1220.1000110
47. Toblli JE, Cao G, Oliveri L, Angerosa M. Differences between original intravenous iron sucrose and iron sucrose similar preparations. *Arzneimittelforschung*. 2009;59(4):176-90. DOI:10.1055/s-0031-1296383
48. Toblli JE, Cao G, Oliveri L, Angerosa M. Evaluation of toxicity and oxidative stress induced by intravenous iron isomaltoside 1000 in a nonclinical model. *Arzneimittelforschung*. 2011;61(10):553-65. DOI:10.1055/s-0031-1300553
49. Toblli JE, Cao G, Oliveri L, Angerosa M. Assessment of the extent of oxidative stress induced by intravenous ferumoxytol, ferric carboxymaltose, iron sucrose and iron dextran in a nonclinical model. *Arzneimittelforschung*. 2011;61(7):399-410. DOI:10.1055/s-0031-1296218
50. WHO Guideline on Country Pharmaceutical Pricing Policies. Geneva: World Health Organization, 2013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK258619>. Accessed: 12.02.2024.
51. Rottembourg J. Are Iron Sucrose and Iron Sucrose Similar Equivalent? Analytical, Experimental and Clinical Determinations. *Nutri Food Sci J*. 2018;2(1):116.
52. Lee ES, Park BR, Kim JS, et al. Comparison of adverse event profile of intravenous iron sucrose and iron sucrose similar in postpartum and gynecologic operative patients. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(2):141-7. DOI:10.1185/03007995.2012.760444
53. EMA Reflection Paper on the Data Requirements for Intravenous Iron-Based Nano-Colloidal Products Developed with Reference to an Innovative Medicinal Product. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500184922. Accessed: 12.02.2024.
54. Sharma N, Thiek JL, Natung T, Ahanthem SS. Comparative Study of Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose Versus Iron Sucrose in Post-partum Anaemia. *J Obstet Gynaecol India*. 2017;67(4):253-7. DOI:10.1007/s13224-017-0971-x
55. Shin HW, Go DY, Lee SW, et al. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for iron deficiency anemia in obstetric and gynecologic patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(20):e24571. DOI:10.1097/MD.00000000000024571
56. Naqash A, Ara R, Bader GN. Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose compared to iron sucrose in women with iron deficiency anemia: phase IV clinical trials. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):6. DOI:10.1186/s12905-017-0506-8
57. Jose A, Mahey R, Sharma JB, et al. Comparison of ferric Carboxymaltose and iron sucrose complex for treatment of iron deficiency anemia in pregnancy-randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):54. DOI:10.1186/s12884-019-2200-3
58. Christoph P, Schuller C, Studer H, et al. Intravenous iron treatment in pregnancy: comparison of high-dose ferric carboxymaltose vs. iron sucrose. *J Perinat Med*. 2012;40(5):469-74. DOI:10.1515/jpm-2011-0231
59. 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
60. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(11-12):1507-23. DOI:10.1111/j.1365-2036.2006.03146.x
61. Aksan A, Schoepfer A, Juillerat P, et al. Iron Formulations for the Treatment of Iron Deficiency Anemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cost-Effectiveness Analysis in Switzerland. *Adv Ther*. 2021;38(1):660-77. DOI:10.1007/s12325-020-01553-1
62. Губонина И.В., Шукина О.Б., Стуклов Н.И., и др. Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника: подходы к диагностике, лечению и профилактике. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(8):721-32 [Gubonina IV, Shchukina OB, Stuklov NI, et al. Anemia in inflammatory bowel diseases: the approaches to its diagnosis, treatment and prevention. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(8):721-32 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2019-47-078
63. Koduru P, Abraham BP. The role of ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency anemia in patients with gastrointestinal disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(1):76-85. DOI:10.1177/1756283X15616577
64. Aksan A, Işık H, Radeke HH, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and tolerability of different intravenous iron formulations for the treatment of iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(10):1303-18. DOI:10.1111/apt.14043
65. Gordon M, Sinopoulou V, Iheozor-Ejiofor Z, et al. Interventions for treating iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1(1):CD013529. DOI:10.1002/14651858.CD013529.pub2
66. Volkova N, Arab L. Evidence-based systematic literature review of hemoglobin/hematocrit and all-cause mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(1):24-36. DOI:10.1053/j.ajkd.2005.09.007
67. Locatelli F, de Francisco A, Deray G, et al. Mortality and cardiovascular morbidity associated with haemoglobin levels: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Nephron Clin Pract*. 2014;128(3-4):323-32. DOI:10.1159/000366478
68. Drozd M, Weigert A, Silva F, et al. Achievement of renal anemia KDIGO targets by two different clinical strategies – a European hemodialysis multicenter analysis. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):5. DOI:10.1186/s12882-018-1196-7
69. Hofman JMG, Eisenga MF, Diepenbroek A, et al. Switching iron sucrose to ferric carboxymaltose associates to better control of iron status in hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):242. DOI:10.1186/s12882-018-1045-8
70. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(11):2075-84. DOI:10.1093/ndt/gfu201
71. Righini M, Dalmastrì V, Capelli I, et al. Intravenous Iron Replacement Therapy Improves Cardiovascular Outcomes in Hemodialysis Patients. *In Vivo*. 2021;35(3):1617-24. DOI:10.21873/invivo.12419
72. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083 [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
73. Мареев Ю.В., Гиляревский С.Р., Беграмбекова Ю.Л., и др. Согласованное мнение экспертов по поводу лечения дефицита железа у стабильных и декомпенсированных больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2021;61(4):73-8 [Mareev YuV, Gilarevsky SR, Begrambekova YuL, et al. Expert consensus regarding treatment of iron deficiency in stable and decompensated patients with heart failure. *Kardiologiya*. 2021;61(4):73-8 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1639
74. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-39. DOI:10.1093/eurheartj/ehad195
75. Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Лапшин А.А. Влияние терапии внутривенным карбоксималтозатом железа на динамику показателей неинвазивной миокардиальной работы левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):87-94 [Kobalava ZhD, Safarova AF, Lapshin AA. Influence of intravenous ferric carboxymaltose on non-invasive parameters of left ventricular myocardial work in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):87-94 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5310
76. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10266):1895-904. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32339-4
77. Виноградова Н.Г., Чесникова А.И. Железодефицитные состояния при сердечно-сосудистых заболеваниях: влияние на прогноз и особенности коррекции. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(1):7-18 [Vinogradova NG, Chesnikova AI. Iron deficiency states in cardiovascular diseases: impact on prognosis and features of correction. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(1):7-18 (in Russian)]. DOI:10.21886/2712-8156-2023-4-1-7-18

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.03.2024



OMNIDOCUTOR.RU

Сравнительный анализ эффективности препаратов для лечения ранних нарушений углеводного обмена (предиабета)

А.М. Мкртумян[✉]

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Аннотация

В современных реалиях фармакологическая коррекция ранних нарушений углеводного обмена выступает основным методом профилактики развития сахарного диабета 2-го типа. Принимая во внимание ведущую роль инсулинорезистентности в развитии предиабета, можно предположить, что препараты, напрямую воздействующие на инсулиновый рецептор, представляют собой средства патогенетической терапии ранних нарушений углеводного обмена, в частности нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ). Таким препаратом является Субетта® – представитель класса биологических лекарственных препаратов, созданных на основе градуальной технологии. Учитывая отсутствие в настоящее время прямых сравнительных исследований влияния метформина и препарата Субетта® на риск развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с предиабетом, методом скорректированного непрямого сравнения результатов двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования выполнен анализ эффективности и безопасности Субетта® у пациентов с НТГ с результатами ряда исследований метформина, аналогичных по критериям включения и эффективности. Полученные результаты свидетельствуют о большей эффективности препарата Субетта® в терапии НТГ, а метформина – в лечении нарушенной гликемии натощак, что обусловлено различиями в механизмах действия рассматриваемых препаратов, используемых в лечении предиабета.

Ключевые слова: предиабет, ранние нарушения углеводного обмена, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, Субетта®, метформин

Для цитирования: Мкртумян А.М. Сравнительный анализ эффективности препаратов для лечения ранних нарушений углеводного обмена (предиабета). Терапевтический архив. 2024;96(4):419–428. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202709

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Comparative analysis of the drugs efficacy for carbohydrate metabolism early disorders (prediabetes) treatment: A review

Ashot M. Mkrtumyan[✉]

Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

In the contemporary reality pharmacological correction of the early carbohydrate metabolism disorders is the main method for the type 2 diabetes prevention. Taking into account the main role of insulin resistance in the prediabetes development it can be supposed that pharmacological agents directly activating the insulin receptor are the pathogenic-base therapy for prediabetes treatment. Such kind of this pathogenic therapy is Subetta® – a representative of the class of biological drugs created using the based graduated technology. Due to the absent of the direct comparative trials of Subetta® versus metformin in the efficacy of the type 2 diabetes prevention in prediabetes patients, was performed an analysis of the effectiveness of these two drugs using the adjusted indirect comparison method of the results of the randomized double-blind placebo-controlled clinical trial of Subetta® efficacy and safety in impaired glucose tolerance patients with the results of several metformin studies similar in inclusion and efficacy criteria. The results indicate greater Subetta® efficacy in the treatment of glucose intolerance and metformin's – in the impaired fasting glucose treatment, which can be explained by the differences in the action mechanisms of these two drugs for prediabetes treatment.

Keywords: prediabetes, carbohydrate metabolism early disorders, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, Subetta®, metformin

For citation: Mkrtumyan AM. Comparative analysis of the drugs efficacy for carbohydrate metabolism early disorders (prediabetes) treatment: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(4):419–428. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202709

В Российской Федерации распространенность предиабета составляет 19,3%. При наличии ожирения данный показатель увеличивается до 33,1% [1].

Предиабет в большинстве случаев выступает в роли начального этапа развития сахарного диабета 2-го типа (СД 2). По данным авторов, СД 2 развивается у 25% пациентов с предиабетом в течение 3–5 лет. На протяжении жизни пре-

диабет трансформируется в СД 2 примерно у 70% пациентов [2, 3]. При этом риск трансформации предиабета в диабет выше при показателях гликемии, близких к диагностическим для СД. У лиц с сочетанием значений глюкозы плазмы натощак (ГПН) 6,1–6,9 ммоль/л и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 6,0–6,4% кумулятивная частота развития СД 2 в течение 5 лет может составлять 100% [4].

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Мкртумян Ашот Мусаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии и диабетологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», рук. научного отд. эндокринных и метаболических нарушений ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», засл. врач РФ. E-mail: vagrashot@mail.ru

[✉]Ashot M. Mkrtumyan. E-mail: vagrashot@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1316-5245

Тем не менее у части пациентов ранние нарушения углеводного обмена (РНУО) могут не конвертироваться в СД, но являться при этом полноценным самостоятельным фактором кардиоваскулярного риска (КВР) на всех этапах сердечно-сосудистого континуума [5]. Риск ишемической болезни сердца у пациентов с предиабетом выше в 2 раза, а риск ишемического инсульта увеличен более чем в 2 раза по сравнению с таковым у лиц с нормогликемией [6–9]. Результаты метаанализа 53 проспективных когортных исследований (общее число участников – 1 611 399, медиана наблюдения – 9,5 года) продемонстрировали, что риски смерти от всех причин и суммарный КВР у лиц с предиабетом достоверно выше по сравнению с таковыми у больных с нормогликемией [9]. Среди предиабетических состояний *нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) имеет менее благоприятное прогностическое значение по сравнению с нарушенной гликемией натощак (НГН)*. Результаты программы DECODE, обобщающей данные 13 европейских когортных исследований с участием более 25 тыс. человек с СД 2 и РНУО (медиана наблюдения – 7,3 года), продемонстрировали повышенную смертность у пациентов с НТГ, в то время как корреляция между изменением уровня ГПН и смертностью отсутствовала [10].

Пусковыми звеньями патогенеза НУО являются *инсулинорезистентность (ИР)*, возникающая на фоне эпигенетических модификаций, и развивающаяся вследствие этого *компенсаторная гиперинсулинемия*. Последняя постепенно приводит к уменьшению числа инсулиновых рецепторов на клетках-мишенях, что клинически может выражаться в развитии предиабета (НТГ). В дальнейшем β -клетки теряют способность реагировать на повышение уровня глюкозы в крови, а их количество начинает уменьшаться: возникает относительный дефицит инсулина. На данном этапе развивается клиническая картина СД 2. По мере прогрессирования заболевания снижается утилизация глюкозы в тканях, интенсифицируются процессы глюконеогенеза и гликогенолиза в печени, что является причиной стойкой гипергликемии, требующей медикаментозной коррекции [11].

Вероятность и скорость конверсии РНУО в СД 2 зависят от сочетания ряда факторов: наследственной предрасположенности к СД 2, образа жизни, социального статуса, наличия у пациента кардиометаболических рисков.

Оптимальная стратегия профилактики развития СД 2 и коррекции КВР предиабета включает активное выявление групп риска, модификацию образа жизни и медикаментозную терапию [12, 13].

Тактика выявления групп риска РНУО

Первичной профилактикой СД 2 является активное выявление групп риска развития РНУО на их субклиническом этапе, т.е. выявление контингента с ИР. *К признакам, позволяющим предположить наличие у пациента ИР, относятся:* возраст старше 45 лет; избыточная масса тела или ожирение (индекс массы тела – $\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$); семейный анамнез СД; НТГ или НГН в анамнезе; гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе; дислипидемия (холестерин липопротеидов высокой плотности $< 0,9 \text{ ммоль/л}$ и/или уровень триглицеридов $> 2,82 \text{ ммоль/л}$); артериальная гипертензия (артериальное давление $> 140/90 \text{ мм рт. ст.}$ или медикаментозно скорректированная артериальная гипертензия); наличие других кардиоваскулярных заболеваний в анамнезе; привычно низкая физическая активность; синдром поликистозных яичников (для женщин); эректильная дисфункция (для мужчин).

Факторы риска развития СД систематизированы в предложенном Финской диабетической ассоциацией *опроснике FINDRISC* [14] (для его использования в России имеется валидированная русскоязычная версия) [15], позволяющем оценить 10-летний риск развития СД на основе балльного анализа имеющихся у пациента факторов риска. С помощью подобных опросников врач первичного звена может выявлять пациентов с возможными РНУО для дальнейшего диагностического поиска.

Принципы коррекции РНУО: от модификации образа жизни до фармакотерапии

Роль немедикаментозных методов коррекции РНУО в профилактике СД 2

Положительное влияние модификации образа жизни на снижение риска трансформации РНУО в СД подтверждено результатами нескольких масштабных рандомизированных клинических исследований (РКИ). В британском исследовании DPP (*Diabetes Prevention Programme*) показано, что у пациентов из группы интенсивного изменения образа жизни, которым поставили цель снизить массу тела на 7% от исходной в течение первых 6 мес, а также рекомендовали физические нагрузки не менее 150 мин в неделю, риск развития СД 2 через 3 года снизился на 58% по сравнению с контрольной группой [7, 16, 17].

Результаты финского исследования влияния профилактики СД путем модификации образа жизни Finnish DPS (*Finnish Diabetes Prevention Study*) подтвердили возможность снижения риска развития СД 2 более чем на 50% за 3 года при соблюдении участниками следующих условий: снижение массы тела не менее чем на 5% от исходной; поддержание умеренной физической активности в объеме не менее 30 мин в день; количество потребляемых жиров не более 30% от суточной калорийности пищи (при этом доля потребления насыщенных жиров – не более 10% калорийности); потребление пищевых волокон не менее 15 г/1000 ккал [18, 19].

Долгосрочное наблюдение за пациентами с НТГ, проведенное в рамках китайского многоцентрового исследования влияния образа жизни на заболеваемость СД и смертность от него – Программы профилактики СД 2 Da Qing, продемонстрировало, что при соблюдении пациентами рекомендаций по изменению образа жизни риск развития СД снижался на 39% на протяжении всего 30-летнего периода [20, 21].

Модификация образа жизни – сложное мероприятие, требующее настойчивости от врача и дисциплины от пациента. В условиях реальной клинической практики долговременное соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни в полном объеме чаще всего не осуществимо. Соответственно, большинству пациентов с предиабетом в целях предотвращения развития СД 2 показана медикаментозная терапия.

Медикаментозная терапия РНУО и профилактика развития СД 2

Для профилактики трансформации РНУО в СД 2 согласно зарегистрированным показаниям могут быть использованы 3 препарата: метформин, акарбоза, Субетта® [22, 23].

В рамках *off label* применения для снижения ИР в качестве инсулинорезистентизаторов в ряде случаев применяют препараты класса тиазолидиндионов (ТЗД) – глитазонов [13, 24]. Тем не менее ряд данных, касающихся профиля безопасности ТЗД, в частности повышение КВР на фоне применения росиглитазона [25], гепатотоксичность трог-

литазона, который по данной причине отозван с международного фармацевтического рынка в начале 2000-х годов [26–29], показывают, что препараты приведенной группы являются не самым оптимальным решением проблемы ИР исходя из соотношения польза/риск.

Метформин

Метформин – единственный представитель класса бигуанидов, который показан при предиабете в том случае, если изменение образа жизни не позволило достичь адекватного уровня гликемии. При СД 2 метформин является приоритетным препаратом терапии 1-й линии у большинства пациентов. В дальнейшем он может быть использован как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими средствами, в том числе с инсулином¹ [30].

Основными механизмами антигипергликемического действия метформина являются уменьшение продукции глюкозы печенью, стимуляция утилизации глюкозы мышечной и жировой тканями за счет опосредованного повышения чувствительности клеток к инсулину (через активацию инсулинстимулированного фосфорилирования тирозинкиназы в инсулиновых рецепторах) и задержка всасывания глюкозы в кишечнике¹ [13, 23]. Метформин также способствует увеличению количества инсулиновых рецепторов на мембранах клеток-мишеней [31].

Эффективность метформина в качестве средства медикаментозной терапии предиабета и профилактики развития СД 2 подтверждена в ряде клинических исследований. Например, по результатам упомянутого британского исследования DPP трехлетний прием метформина пациентами с РНУО снижал риск развития СД 2 на 31% [7]. При этом профилактический эффект приема препарата отмечен в рамках длительного (в течение 10 и 15 лет) периода наблюдения, продемонстрировавшего снижение риска развития СД 2 на 18% по сравнению с плацебо [16, 17].

Среди пациентов с РНУО можно выделить группы с ожидаемо более высокой эффективностью метформина как средства профилактики развития СД 2. К ним относятся лица моложе 60 лет, пациенты с ИМТ > 35 кг/м², женщины с гестационным СД в анамнезе, а также пациенты с уровнем ГПН 6,1–6,9 ммоль/л или HbA_{1c} 6,0–6,4% [7, 13, 32, 33].

Несмотря на доказанную эффективность, терапия метформином у больных предиабетом и диабетом имеет свои ограничения и недостатки. Применение метформина лимитировано у пациентов с нарушением функции почек: препарат противопоказан при хронической болезни почек (ХБП), начиная со стадии СЗБ (при скорости клубочковой фильтрации – СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²). Соответственно, на фоне терапии метформином необходим регулярный мониторинг функции почек: СКФ оценивают исходно перед назначением препарата, далее в процессе лечения не реже 1 раза в год, а у пациентов с СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² (3А-стадия ХБП) – каждые 6 мес. Данные по применению метформина для профилактики СД 2 у пациентов с СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² (3Б-стадия ХБП) противоречивы.

Среди нежелательных явлений (НЯ), связанных с приемом метформина, наиболее часто отмечаются тошнота,

рвота, диарея, боли в животе (менее выражены при использовании лекарственной формы замедленного высвобождения). Кроме того, следует помнить о возможности возникновения дефицита витамина В₁₂ на фоне длительного приема метформина, что приводит к развитию В₁₂-дефицитной анемии и периферической нейропатии¹ [34].

Акарбоза

Акарбоза (представитель класса ингибиторов α-глюкозидаз) как средство профилактики развития СД 2 показана пациентам с НТГ в комбинации с диетой и физическими упражнениями. В качестве средства лечения СД 2 акарбоза может быть назначена в комплексе с диетотерапией (в виде монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами, включая инсулин)² [35].

Механизм действия акарбозы реализуется через ингибирование кишечных α-глюкозидаз, расщепляющих полисахариды. В результате происходят дозозависимая задержка расщепления сложных углеводов и замедление всасывания глюкозы в кишечнике, что снижает уровень постпрандиальной гликемии/постпрандиальной глюкозы (ППГ). Вследствие более сбалансированного всасывания глюкозы из кишечника средняя концентрация и ее суточные колебания в крови уменьшаются².

Эффективность акарбозы как средства фармакотерапии предиабета и профилактики развития СД 2 продемонстрирована в исследовании STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus). По его результатам применение акарбозы у лиц с НТГ снижало риск развития СД 2 на 35% за 3,3 года [36].

Среди ограничений лечения акарбозой – НЯ, возникающие на фоне ее приема: метеоризм, диарея, боли в животе².

Важным моментом является то, что 26 марта 2021 г. в России государственная регистрация на препарат Глюкобай® (являвшийся единственным препаратом акарбозы на российском рынке) отменена на основании обращения владельца регистрационного удостоверения препарата компании Bayer, в связи с чем акарбоза в настоящее время для жителей РФ не доступна.

Соответственно, вопрос об эффективном контроле над ИР у пациентов с предиабетом остается открытым. Метформин не решает данную проблему в полном объеме, т.к. его влияние на захват глюкозы мышечной и жировой тканями незначительно. В настоящее время ТЗД могут быть использованы в качестве средства профилактики развития СД 2 только в рамках off label применения, что влечет за собой ряд юридических сложностей. Отсутствующая на российском рынке акарбоза не влияет на ИР.

Субетта®

Принципиально другим по своему механизму действия лекарственным средством для коррекции ИР является биологический препарат Субетта®, который оказывает комплексное влияние на основные звенья патогенеза РНУО и СД 2, повышает чувствительность тканей к инсулину и нормализует функциональную активность эндотелия сосудов.

¹Форметин® (метформин). Инструкция по медицинскому применению от 24.10.2023. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d85341f5-4ec9-43fa-91f8-72ecfc490416. Ссылка активна на 25.02.2024 [Formetin® (metformin). Instruktisiia po meditsinskomu primeneniiu ot 24.10.2023. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d85341f5-4ec9-43fa-91f8-72ecfc490416. Accessed: 25.02.2024 (in Russian)].

²Глюкобай®. Инструкция по медицинскому применению препарата от 16.11.2020. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/glucobay__196. Ссылка активна на 25.02.2024 [Gliukobai®. Instruktisiia po meditsinskomu primeneniiu preparata ot 16.11.2020. Available at: https://www.vidal.ru/drugs/glucobay__196. Accessed: 25.02.2024 (in Russian)].

Таблица 1. Сравнительная характеристика основных механизмов действия препарата Субетта®, метформина, акарбозы и ТЗД
Table 1. Comparative characteristics of the main mechanisms of action of Subetta®, metformin, acarbose and thiazolidinediones

Препарат	Субстрат действия (основной)	Механизм действия
Субетта®	Инсулиновый рецептор	↑ активности инсулинового рецептора => ↑ чувствительности инсулинзависимых тканей к инсулину
Метформин	Гликогенсинтаза	Активация гликогенсинтазы => ↑ синтеза гликогена, ↓ печеночного глюконеогенеза, ↓ гликогенолиза
	Мембранные переносчики глюкозы	Активация и повышение транспортной емкости мембранных переносчиков глюкозы => ↑ транспорта глюкозы через клеточные мембраны
Акарбоза	Кишечные α-глюкозидазы	Ингибирование кишечных α-глюкозидаз => задержка расщепления сложных углеводов и замедление всасывания глюкозы в кишечнике
ТЗД	PPARγ рецепторы (PPARγ-R)	Активация PPARγ-R => модуляция транскрипции генов, чувствительных к инсулину => ↑ расхода инсулинзависимой глюкозы и ↓ выброса глюкозы из печени

Примечание. PPARs рецепторы – рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами.

Механизм действия препарата Субетта®
Субетта® – биологический лекарственный препарат, созданный на основе аффинно очищенных антител к С-концевому фрагменту β-субъединицы рецептора инсулина и к эндотелиальной NO-синтазе³.

Подвергнутые градуальной технологии [37] аффинно очищенные антитела к С-концевому фрагменту β-субъединицы рецептора инсулина модифицируют (переводят в адаптивный режим работы) активность процессов фосфорилирования β-субъединиц инсулинового рецептора, что повышает чувствительность соматических клеток к инсулину и усиливает инсулинзависимый метаболизм глюкозы, обеспечивая, соответственно, гипогликемическое действие препарата³.

Подвергнутые градуальной технологии аффинно очищенные антитела к эндотелиальной NO-синтазе регулируют процессы синтеза оксида азота клетками эндотелия сосудов, что выражается в эндотелиопротективном эффекте, снижении реактивности сосудов, уменьшении явлений вазоспазма и улучшении микроциркуляции³.

Кроме того, за счет повышения чувствительности жировой ткани к инсулину Субетта® способствует продукции адипонектина³ [38] – гормона, регулирующего энергетический гомеостаз и обладающего рядом протективных эффектов (антипролиферативным, кардиопротективным, противовоспалительным, антиатерогенным и др.) [39–41].

В экспериментальных исследованиях показано, что Субетта® активирует рецептор инсулина через влияние на его β-субъединицы, повышает соотношение фосфорилированных форм β-субъединиц инсулинового рецептора к нефосфорилированным формам при *in vitro* внесении препарата в среду как без инсулина (в 3 раза относительно фоновых значений; $p<0,001$), так и с добавлением инсулина (в 2 раза относительно показателей инсулина; $p<0,001$), усиливая способность гормона стимулировать фосфорилирование остатков тирозина во внутриклеточном домене

β-субъединицы рецептора [42], что особенно актуально для пациентов с предиабетом, т.к. секреция инсулина у них еще сохранена.

Субетта® существенно повышает чувствительность тканей к инсулину, стимулируя перенос глюкозы в миоциты посредством ее основного транспортера GLUT-4. Комбинация препарата Субетта® и инсулина *in vitro* на 47,5% ($p<0,001$) увеличила инсулинзависимый захват глюкозы миоцитами, в то время как плацебо существенно не влияло на данный показатель [43]. Инкубация препарата Субетта® со зрелыми адипоцитами человека в среде, не содержащей инсулин, приводила к значимому повышению продукции клетками адипонектина (в 3–5 раз по сравнению с контролями; $p=0,001$), важнейшим эффектом которого является снижение глюко- и липогенеза в печени [38].

Сравнительная характеристика основных механизмов действия препарата Субетта®, метформина, акарбозы и ТЗД представлена в табл. 1.

Клиническая эффективность препарата Субетта®

В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ с участием пациентов 18–70 лет с НТГ продемонстрировано, что 12-недельный курс терапии препаратом Субетта® привел к снижению уровня ППГ (по данным перорального глюкозотолерантного теста – ПГТТ) на 2,05 ммоль/л ($p<0,0001$), при этом состояние нормогликемии (ППГ<7,8 ммоль/л) достигнуто у 65,2% пациентов. Число НЯ в обеих группах значимо не различалось. Таким образом, применение препарата Субетта® снижало риск развития СД 2, продлевая период нормогликемии у пациентов с НТГ [44].

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ в параллельных группах по изучению эффективности и безопасности применения препарата Субетта® у пациентов с СД 2, у которых отсутствовал оптимальный гликемический контроль ($HbA_{1c}>7,0\%$) на фоне комбиниро-

³Субетта®. Инструкция по медицинскому применению препарата от 09.06.2022 ЛП-Н(000028)-(РГ-РУ). Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1c2e38fc-4204-4e5b-9839-48f134266015. Ссылка активна на 25.02.2024 [Subetta®. Instruksiiia po meditsinskomu primeneniiu preparata ot 09.06.2022 LP-N(000028)-(RG-RU). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1c2e38fc-4204-4e5b-9839-48f134266015. Accessed: 25.02.2024 (in Russian)].

рованной гипогликемической терапии (базальный инсулин + метформин и/или препарат сульфонилмочевины), продемонстрировали, что добавление препарата Субетта® к базовой терапии приводит к значимой оптимизации гликемического контроля через 12 нед применения без интенсификации инсулинотерапии [45].

В другом исследовании с участием пациентов с СД 2 изучали динамику состояния микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма с помощью лазерной доплеровской флоуметрии и лазерной флуоресцентной спектроскопии на фоне монотерапии метформином или в его комбинации с препаратом Субетта®. Через 3 мес от начала сочетанной терапии метформином и препаратом Субетта® отмечено улучшение состояния микроциркуляторно-тканевой системы, в то время как монотерапия метформином не приводила к улучшению показателей микроциркуляции и тканевого метаболизма [46].

Таким образом, препарат Субетта® можно применять как для лечения РНУО и профилактики конверсии предиабета в СД, так и для коррекции проявлений СД 2 в составе комплексной терапии³ [44, 45].

Оценка эффективности терапии РНУО

Эффективность терапии РНУО оценивают по динамике показателей ГПН каждые 6 мес и/или 1 раз в год по показателям ПГГТ или по уровню HbA_{1c}. Длительность проведения фармакотерапии определяют индивидуально. Для решения вопроса об отмене медикаментозной терапии при достижении нормализации показателей углеводного обмена следует ориентироваться на динамику массы тела и целевые значения ИМТ [13].

Сравнительная эффективность метформина и других гипогликемических препаратов как средств профилактики СД 2

Эффективность различных сахароснижающих препаратов как средств профилактики развития СД 2 у лиц с РНУО оценена в ряде клинических исследований. В частности, в метаанализе Z. Sheng и соавт. (2019 г.), включавшем 32 плацебо-контролируемых РКИ изучения эффективности различных препаратов в качестве средств профилактики развития СД 2 у лиц с предиабетом (общее число участников – 43 669 человек), подтверждено снижение риска развития СД 2 на фоне применения метформина, а при приеме метформина в сочетании с изменением образа жизни – на 27 и 38% соответственно [47]. При использовании препаратов других групп (агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, орлистата, ТЗД – глитазонов, акарбозы) также отмечено достоверное снижение риска развития СД 2. В частности, акарбоза продемонстрировала снижение риска развития СД 2 на 25% у пациентов с НТГ по сравнению с плацебо [36]. Препараты сульфонилмочевины, витамин D, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и статины не снижали риск развития СД 2 у данной категории пациентов.

В других исследованиях изучали сравнительную эффективность ряда сахароснижающих препаратов относительно их влияния на риск развития СД 2 у пациентов с предиабетом. Например, в метаанализе K. Madsen и соавт. (2019 г.), включавшем 20 РКИ с общим числом участников 6774 человека с предиабетом (сроки наблюдения – от года до 5 лет), в качестве основных показателей исходов оценивали заболеваемость СД 2, серьезные НЯ (СНЯ), качество жизни, связанное со здоровьем, и социально-экономические аспекты исследуемых методов терапии [48]. В 3 РКИ сравнивали метформин с акарбозой: частота развития

СД 2 составила 12/147 против 7/148 соответственно (относительный риск – ОР 1,72, 95% доверительный интервал – ДИ 0,72–4,14; $p=0,22$; 295 участников; 3 исследования; доказательства низкого качества); частота развития СНЯ составила 1/51 против 2/50 (101 участник; 1 исследование; доказательства очень низкого качества).

Еще в 3 РКИ, вошедших в данный метаанализ, сравнивали метформин с ТЗД: частота развития СД 2 составила 9/161 против 9/159 соответственно (ОР 0,99, 95% ДИ 0,41–2,40; $p=0,98$; 320 участников; 3 исследования; доказательства низкого качества). Частота развития СНЯ составила 3/45 против 0/41 соответственно (86 участников; 1 исследование; доказательства очень низкого качества).

В следующих 3 представленных в метаанализе РКИ сравнивали метформин в сочетании с интенсивной диетой и физическими упражнениями с идентичной интенсивной диетой и физическими упражнениями: частота развития СД 2 составила 48/166 против 53/166 (ОР 0,55, 95% ДИ 0,10–2,92; $p=0,49$; 332 участника; 2 исследования; доказательства очень низкого качества).

Результаты приведенного метаанализа свидетельствуют о том, что в отношении риска развития СД 2 у лиц с РНУО метформин не имеет достоверных преимуществ перед акарбозой и ТЗД. Метформин по сравнению с плацебо или диетой и физическими упражнениями снижает риск развития СД 2 у пациентов с предиабетом (доказательства среднего качества). Однако данных о достоверных преимуществах метформина перед интенсивной диетой и физическими упражнениями в отношении снижения риска развития СД 2 не получено (доказательства среднего качества) [48]. Аналогичным образом комбинация метформина, интенсивной диеты и физических упражнений по сравнению с интенсивной диетой и физическими упражнениями без метформина не показала достоверных преимуществ в отношении риска развития СД 2 (доказательства очень низкого качества) [48].

Сравнительный анализ эффективности препарата Субетта® и метформина у пациентов с предиабетом (РНУО)

Учитывая отсутствие в настоящее время прямых сравнительных исследований влияния метформина и препарата Субетта® на риск развития СД 2 у пациентов с РНУО, методом скорректированного непрямого сравнения результатов двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ выполнен анализ эффективности и безопасности препарата Субетта® у пациентов с НТГ [44] с результатами ряда исследований метформина, аналогичных по критериям включения и эффективности.

В исследовании препарата Субетта® у пациентов с НТГ ($n=202$) в качестве первичной конечной точки оценивали динамику уровня 2-часовой глюкозы плазмы (по результатам ПГГТ) от исходного через 12 нед терапии, в качестве вторичных конечных точек – долю (%) пациентов с 2-часовой глюкозой плазмы $<7,8$ ммоль/л через 12 нед терапии, динамику уровня ГПН от исходного через 12 нед терапии, а также динамику уровня HbA_{1c} от исходного через 12 нед терапии [44].

В рамках трехлетнего британского исследования DPP оценивали 3234 индивидуума с высоким риском развития СД 2 (имевших предиабет), получавших плацебо или метформин 850 мг 2 раза в сутки, или программу модификации образа жизни, направленную на снижение массы тела на 7% от исходной (включая 150 мин умеренной физической активности еженедельно) [7]. В качестве первичной

Таблица 2. Сравнение исследования SU-006 с исследованием DPP
Table 2. Comparison of SU-006 study with the DPP study

Критерий	Группа	Число субъектов, <i>n</i>	Начальное значение, <i>M</i> ± <i>SD</i>	Конечное значение, <i>M</i> ± <i>SD</i>	Внутригрупповое изменение и ДИ (начало-конец, <i>M</i> ± <i>SD</i>)	Межгрупповое сравнение конечных значений (Субетта® – метформин, <i>M</i> ± <i>SE</i>)	Межгрупповое сравнение изменений начало-конец (Субетта® – метформин, <i>M</i> ± <i>SE</i>)
Изменение от исходной 2-часовой глюкозы плазмы (ПГТТ) через 12 нед лечения, ммоль/л	Субетта® (12 нед)	101	9,28±0,88	7,28±2,07	1,99±2,21 [1,55–2,42]	-0,92±0,2, <i>t</i> =-4,42, <i>p</i> <0,05	1,19±0,22, <i>t</i> =5,32, <i>p</i> <0,05
	Метформин (~24 нед)	1073	9±0,94	8,2±0,94 (оценка)	0,8±1,33 [0,72–0,87] (оценка)		
Изменение от исходного ГПН через 12 нед лечения, ммоль/л	Субетта® (12 нед)	101	5,83±0,62	6,01±1,17	-0,18±1,25 [-0,43–0,07]	0,3±0,12, <i>t</i> =2,56, <i>p</i> <0,05	-0,38±0,13, <i>t</i> =3,01, <i>p</i> <0,05
	Метформин (~24 нед)	1073	5,9±0,47	5,71±0,47 (оценка)	0,2±0,66 [0,16–0,24] (оценка)		
Изменение от исходного HbA _{1c} через 12 нед лечения, %	Субетта® (12 нед)	101	5,97±0,19	5,76±0,43	0,2±0,42 [0,12–0,29]	-0,1±0,05, <i>t</i> =-2,02, <i>p</i> <0,05	0,15±0,047, <i>t</i> =3,19, <i>p</i> <0,05
	Метформин (~24 нед)	1073	5,91±0,5	5,86±0,5 (оценка)	0,05±0,71 [0,007–0,09] (оценка)		
Число событий (доля)							
Доля пациентов с 2-часовой глюкозой плазмы <7,8	Субетта® (12 нед)	92	Н.п.	60 (65,2%)	Н.п.	ОШ 3,47 [2,18–5,62], <i>p</i> <0,005 (тест Фишера), разница рисков 30,2%	Н.п.
	Метформин (~24 нед)	1073	Н.п.	376 (35%) (оценка)	Н.п.		

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: Н.п. – неприменимо, M±SD – среднее арифметическое ± стандартное отклонение (standard deviation), M±SE – среднее арифметическое ± стандартная ошибка (standard error).

конечной точки фиксировали частоту развития СД, диагностированного по результатам ПГТТ (>11,0 ммоль/л), или уровня ГПН (>7,0 ммоль/л), оцениваемых каждые 6 мес. Кроме того, оценивали динамику значений 2-часовой глюкозы (ПГТТ), уровней ГПН и HbA_{1c}, долю (%) пациентов с 2-часовой глюкозой <7,8 ммоль/л (по результатам ПГТТ); табл. 2.

При проведении межгруппового сравнения изучаемых показателей установлено, что эффективность препарата Субетта® в снижении уровня 2-часовой глюкозы (по результатам ПГТТ) и снижении уровня HbA_{1c} достоверно превышает таковую метформина. Рассчитанный на основании отношения шансов – ОШ (по доле пациентов, достигших через 12 нед лечения значений 2-часовой глюкозы <7,8 ммоль/л) риск развития диабета у пациентов с РНУО на фоне применения препарата Субетта® был в 3,47 раза ниже по сравнению с таковым на фоне приема метформина (ОШ 3,47, ДИ 2,18–5,62; p<0,005, разница рисков 30,2%); см. табл. 2.

В то же время сравнение влияния препарата Субетта® и метформина на уровень ГПН, исходя из сопоставления ди-

намики уровней ГПН исходно и через 12 нед терапии, свидетельствует в пользу большей эффективности метформина в отношении данного параметра. Конечные значения уровня ГПН в группе метформина ниже по сравнению с группой препарата Субетта® (снижение дельты значений ГПН отмечено в группе метформина, но не в группе препарата Субетта®); см. табл. 2.

В метаанализе K. Madsen и соавт. (2019 г.), включавшем 20 РКИ с общим числом участников 6774 человека с предиабетом (сроки наблюдения – от года до 5 лет), оценивали влияние различных препаратов на риск развития СД 2 [48]. Метформин изучали в 9 РКИ: в 3 – сравнение метформина с акарбозой; в 3 – сравнение метформина с ТЗД; в 3 – сравнение метформина с интенсивной диетой и физическими упражнениями. Результаты метаанализа свидетельствуют об отсутствии достоверных преимуществ метформина по сравнению с акарбозой и ТЗД в отношении риска развития СД 2 у лиц с предиабетом.

Для сравнения результатов исследования эффективности препарата Субетта® с метформином у пациентов с НТТ [44] сопоставили значения аналогичных конечных то-

Таблица 3. Сравнение исследования SU-006 с метаанализом K. Madsen и соавт. [48]
Table 3. Comparison of SU-006 study with a meta-analysis by K. Madsen и соавт. [48]

Критерий	Группа	Число субъектов, <i>n</i>	Начальное значение, <i>M</i> ± <i>SD</i>	Конечное значение, <i>M</i> ± <i>SD</i>	Внутри-групповое изменение и ДИ (начало-конец, <i>M</i> ± <i>SD</i>)	Межгрупповое сравнение конечных значений (Субетта®–метформин, <i>M</i> ± <i>SE</i>)	Межгрупповое сравнение изменений начало-конец (Субетта® – метформин, <i>M</i> ± <i>SE</i>)
Изменение от исходного 2-часовой глюкозы плазмы (ПГТТ) через 12 нед лечения, ммоль/л	Субетта® (12 нед)	101	9,28±0,88	7,28±2,07	1,99±2,21 [1,55–2,42]	-0,17±0,27, <i>t</i> =-0,62, <i>p</i> >0,1	-1,79±0,82, <i>t</i> =2,17, <i>p</i> <0,05
	Метформин (<2 лет)	135	Н.п.	7,45±2,07	0,2±4,2 [-1,35–1,75]		
Изменение от исходного ГПН через 12 нед лечения, ммоль/л	Субетта® (12 нед)	101	5,83±0,62	6,01±1,17	-0,18±1,25 [-0,43–0,07]	0,59±0,16, <i>t</i> =3,62, <i>p</i> <0,05	0,43±0,24, <i>t</i> =1,81, <i>p</i> >0,05
	Метформин (<2 лет)	221	Н.п.	5,42±1,7	0,25±1,5 [-0,15–0,65]		
Изменение от исходного HbA _{1c} через 12 нед лечения, %	Субетта® (12 нед)	101	5,97±0,19	5,76±0,43	0,2±0,42 [0,12–0,29]	0,14±0,18, <i>t</i> =0,78, <i>p</i> >0,1	-0,3±0,06, <i>t</i> =-5,28, <i>p</i> <0,05
	Метформин (<2 лет)	96	Н.п.	5,62±1,7	-0,06±0,2 [0,02–0,17]		
Число событий (доля)							
Доля пациентов с 2-часовой глюкозой плазмы <7,8 ммоль/л через 12 нед	Субетта® (12 нед)	92	Н.п.	60 (65,2%)	Н.п.	ОШ 1,4 [0,74–2,63], <i>p</i> >0,05 (тест Фишера), разницa рисков 8%	Н.п.
	Метформин (<2 лет)	96	Н.п.	55 [57%] (оценка)	Н.п.		

чек: динамику уровня 2-часовой глюкозы (по результатам ПГТТ), динамику уровня ГПН, динамику уровня HbA_{1c}, долю (%) пациентов с 2-часовой глюкозой <7,8 ммоль/л (ПГТТ); **табл. 3.**

При проведении межгруппового сравнения изучаемых показателей установлено, что эффективность препарата Субетта® в отношении таких параметров, как снижение уровня 2-часовой глюкозы (по результатам ПГТТ) и снижение уровня HbA_{1c}, превышает таковую метформина. Рассчитанный на основании ОШ (по доле пациентов, достигнувших через 12 нед лечения значений 2-часовой глюкозы <7,8 ммоль/л) риск развития СД 2 у пациентов с предиабетом статистически незначимо ниже в группе Субетта® (ОШ 1,4 [0,74, 2,63]; p>0,05, разница рисков 8%); **см. табл. 3.**

Снижение значения ГПН в динамике (через 12 нед терапии) наблюдается в группе метформина и отсутствует в группе препарата Субетта® (**см. табл. 3**).

Обсуждение

В патогенезе РНУО ведущая роль ИР, запускающей каскад метаболических нарушений, приводящих к предиабету и СД 2, не вызывает сомнений. Коррекция ИР, достигаемая немедикаментозными и фармакологическими методами, составляет основу лечения предиабета и профилактики развития СД 2. Применение в клинической практике препаратов, непосредственно влияющих на ИР, является основ-
ным способом, позволяющим предупреждать развитие СД (или отсрочить его дебют) у пациентов с РНУО.

Три препарата, применяемые в настоящее время согласно показаниям в качестве средств профилактики развития СД 2 у пациентов с предиабетом (*метформин*, *Субетта®*, *акарбоза*), принципиально различаются по механизму действия и точкам приложения в патогенезе РНУО.

Основные механизмы действия *метформина* – снижение глюконеогенеза, уменьшение продукции глюкозы печенью, стимуляция периферической утилизации глюкозы – объясняют преимущественную эффективность препарата в терапии НГН¹ [13, 23], что делает данную нишу применения метформина у пациентов с РНУО основной. Что же касается НТГ, то меньшее воздействие метформина на ИР мышечной и жировой тканей может ограничивать его эффективность у данной категории пациентов.

Акарбоза, являясь ингибитором кишечных α-глюкозидаз, задерживает расщепление полисахаридов в кишечнике, что способствует снижению уровня ППГ². Учитывая отсутствие влияния акарбозы на чувствительность тканей к инсулину и на гиперпродукцию глюкозы печенью, ее механизм предотвращения развития диабета остается не вполне ясным, несмотря на доказанную эффективность препарата как средства профилактики развития СД 2 у лиц с РНУО [36].

Резюмируя возможности метформина и акарбозы как средств профилактики развития диабета, следует отметить, что положительное влияние обоих препаратов на состояние углеводного обмена у пациентов с РНУО обусловлено снижением гликемической нагрузки на инсулин-независимые ткани.

Субетта®, принципиально отличаясь по механизму действия от метформина и акарбозы, является препаратом, непосредственно влияющим на чувствительность периферических тканей (миоцитов, адипоцитов, гепатоцитов) к инсулину. Модулирующее действие препарата Субетта® на β -субъединицу инсулинового рецептора приводит к повышению его чувствительности к инсулину, что снижает ИР и способствует интенсификации инсулинзависимого метаболизма глюкозы³ [42, 43].

Учитывая ведущую роль ИР в развитии НТГ как I этапа предиабета, а также параллельно развивающееся нарушение ранней фазы секреции инсулина (замедленный постпрандиальный инсулиновый ответ), можно предположить, что препараты, активирующие инсулиновый рецептор напрямую, являются средствами патогенетической терапии РНУО, в частности НТГ.

В проведенном сравнительном анализе влияния препарата Субетта® и метформина на параметры углеводного обмена у пациентов с предиабетом выявлены значимые различия в их действии, что подтверждает предположение о большей эффективности метформина при НГН (преимущественное влияние на ГПН), а Субетта® – при НТГ (преимущественное влияние на ППГ и HbA_{1c}), что в обоих случаях предотвращает развитие СД 2 у пациентов с РНУО, замедляя конверсию предиабета в диабет и продлевая состояние нормогликемии [7, 44].

Таким образом, выбирая лечение при предиабете, необходимо принимать во внимание подтип имеющегося у пациента РНУО: при НТГ более патогенетически обуслов-

ленным вариантом является Субетта®, а при НГН – метформин.

Учитывая доказанную взаимосвязь высоких уровней ППГ с кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью независимо от показателей ГПН, а также данные о снижении смертности при уменьшении ППГ [10, 49, 50], можно предположить, что Субетта®, нормализуя показатели ППГ и уровень HbA_{1c} у пациентов с предиабетом (НТГ), способствует снижению КВР у данной категории пациентов. Приведенная гипотеза может служить предпосылкой для проведения исследований, оценивающих влияние терапии препаратом Субетта® на риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с предиабетом и СД 2.

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. Материал подготовлен при финансовой поддержке ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»».

Funding source. This study was supported by LLC “NPF Materia Medica Holding”.

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

Disclosure of interest. The author declares that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the article publication.

Список сокращений

ГПН – глюкоза плазмы натощак
ДИ – доверительный интервал
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
КВР – кардиоваскулярный риск
НГН – нарушенная гликемия натощак
НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе
НЯ – нежелательное явление
ОР – относительный риск
ОШ – отношение шансов
ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

ППГ – постпрандиальная глюкоза/постпрандиальная гликемия
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
РНУО – раннее нарушение углеводного обмена
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СНЯ – серьезное нежелательное явление
ТЗД – тиазолидиндионы (глитазоны)
ХБП – хроническая болезнь почек
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104-12 [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104-12 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM2004116-17
2. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279-90. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60283-9
3. Souza CF, Gross JL, Gerchman F, Leitão CB. Pré-diabetes: diagnóstico, avaliação de complicações crônicas e tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012;56(5):275-84. DOI:10.1590/s0004-27302012000500001
4. Heianza Y, Arase Y, Fujihara K, et al. Screening for pre-diabetes to predict future diabetes using various cut-off points for HbA_{1c} and impaired fasting glucose: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 4 (TOPICS 4). *Diabet Med*. 2012;29(9):e279-85. DOI:10.1111/j.1464-5491.2012.03686.x
5. Mando R, Waheed M, Michel A, et al. Prediabetes as a risk factor for major adverse cardiovascular events. *Ann Med*. 2021;53(1):2090-8. DOI:10.1080/07853890.2021.2000633
6. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes – present and future perspectives. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2019;5:5. DOI:10.1186/s40842-019-0080-0
7. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403. DOI:10.1056/NEJMoa012512
8. Lee CC, Perkins BA, Kayaniyl S, et al. Peripheral Neuropathy and Nerve Dysfunction in Individuals at High Risk for Type 2 Diabetes: The PROMISE Cohort. *Diabetes Care*. 2015;38(5):793-800. DOI:10.2337/dc14-2585

9. Huang Y, Cai X, Mai W, et al. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;355:i5953. DOI:10.1136/bmj.i5953
10. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe. *Lancet*. 1999;354(9179):617-21.
11. Аметов А.С. Современные аспекты патогенеза сахарного диабета 2 типа: β -клетка, что с тобой? *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2022;11(4):8-20 [Ametov AS. Modern aspects of type 2 diabetes mellitus pathogenesis: β -cell, what's wrong with you? *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2022;11(4):8-20 (in Russian)]. DOI:10.33029/2304-9529-2022-11-4-8-20
12. International diabetes federation: IDF diabetes atlas. 10th edition, 2021. Available at: <https://diabetesatlas.org/data/en>. Accessed: 25.02.2024.
13. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Вып. 11. М. 2023 [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. II Dedova, MV Shestakovoi, Alu Maiorova. Vyp. 11. Moscow. 2023 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13042
14. Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003;26(3):725-31. DOI:10.2337/diacare.26.3.725
15. Мисникова И.В., Древал А.В., Дзедисашвили Т.Г. Выявление группы риска развития сахарного диабета 2-го типа на основе заполнения опросника FINDRISC. *Альманах клинической медицины*. 2015;(1):46-50 [Misnikova IV, Dreval AV, Dzebisashvili TG. Identification of risk groups for type 2 diabetes mellitus based on findrisc questionnaire. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;(1):46-50 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2015-1-46-50
16. Diabetes Prevention Program Research Group; Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374(9702):1677-86. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61457-4
17. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(11):866-75. DOI:10.1016/S2213-8587(15)00291-0
18. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343-50. DOI:10.1056/NEJM200105033441801
19. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006;368(9548):1673-9. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69701-8
20. Li G, Zhang P, Wang J, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(6):474-80. DOI:10.1016/S2213-8587(14)70057-9
21. Gong Q, Zhang P, Wang J, et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(6):452-61. DOI:10.1016/S2213-8587(19)30093-2
22. Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Субетта® – новый активатор рецептора инсулина. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(12):12-7 [Mkrtyumyan AM, Egshatyan LV. Subetta – a New Activator of the Insulin Receptor. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(12):12-7 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2019-15-12-12-17
23. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Мкртумян А.М., и др. Вызов современной эндокринологии: поиски комбинированной терапии в условиях инсулинорезистентности (лекция). *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2020;9(1):60-9 [Ametov AS, Demidova TYu, Mkrtyumyan AM, et al. Challenge in modern endocrinology: search for combined treatment on the back of insulin resistance (lecture). *Endocrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* = *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2020;9(1):60-9 (in Russian)]. DOI:10.33029/2304-9529-2020-9-1-60-69
24. Stumvoll M, Häring HU. Glitazones: clinical effects and molecular mechanisms. *Ann Med*. 2002;34(3):217-24.
25. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457-71. DOI:10.1056/NEJMoa072761
26. WHO Pharmaceuticals Newsletter. *Pharmaceutical Journal*. 1999;3(4). Available at: <https://www.researchgate.net/publication/316554424>. Accessed: 25.02.2024.
27. Parke-Davis. Letter to Healthcare Professionals. 1998. 28 July. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/316554424>. Accessed: 25.02.2024.
28. Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Холестатический вариант лекарственно-индуцированного поражения печени. *Качественная клиническая практика*. 2020;3:61-74 [Pereverzev AP, Ostroumova OD, Kochetkov AI. Drug-induced liver damage with cholestasis. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika* = *Good Clinical Practice*. 2020;(3):61-74 (in Russian)]. DOI:10.37489/2588-0519-2020-3-61-74
29. Cañas M. Troglitazone retiro del mercado. 2000. Available at: https://www.researchgate.net/publication/316554424_Troglitazone_retiro_del_mercado. Accessed: 25.02.2024.
30. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl. 1):S41-8. DOI:10.2337/dc23-S003
31. Аметов А.С., Прудникова М.А. Метформин пролонгированного высвобождения – новый стандарт лечения сахарного диабета 2 типа. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2015;1:19-26 [Ametov AS, Prudnikova MA. Metformin prolonged release – a new standard for the treatment of type 2 diabetes. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* = *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2015;1:19-26 (in Russian)].
32. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4774-9. DOI:10.1210/jc.2008-0772
33. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Effects of Metformin on Diabetes Prevention: Identification of Subgroups That Benefited Most in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2019;42(4):601-8. DOI:10.2337/dc18-1970
34. Аметов А.С., Барыкина И.Н., Бондарь И.А., и др. Приверженность пациентов терапии метформином пролонгированного действия (Глюкофаж® Лонг) в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017;4:52-63 [Ametov AS, Barykina IN, Bondar IA, et al. Adherence of patients to the metformin therapy with prolonged action (Glucophage® long) in real clinical practice in the Russian Federation. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* = *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2017;4:52-63 (in Russian)]. DOI:10.24411/2304-9529-2017-00054
35. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020 executive summary. *Endocr Pract*. 2020;26(1):107-39. DOI:10.4158/CS-2019-0472
36. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2072-7. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08905-5
37. Биологические лекарственные препараты, полученные на основе градуальной технологии. Общая фармакопейная статья №ОФС.1.7.0001. Дата введения 01.09.2023. Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-9/biologicheskie-lekarstvennye-preparaty-poluchennye-na-osnove-gradualnoy-tehnologii>. Ссылка активна на 25.02.2024 [Biologicheskie lekarstvennye preparaty, poluchennye na osnove gradualnoi tehnologii. Obshchaia farmakopeinaia stat'ia №ОФС.1.7.0001. Data vvedeniia 01.09.2023. Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-9/biologicheskie-lekarstvennye-preparaty-poluchennye-na-osnove-gradualnoy-tehnologii>. Accessed: 25.02.2024 (in Russian)].
38. Nicoll J, Gorbunov EA, Tarasov SA, Epstein OI. Subetta treatment increases adiponectin secretion by mature human adipocytes in vitro. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:925874. DOI:10.1155/2013/925874

39. Ouedraogo R, Wu X, Xu SQ, et al. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway. *Diabetes*. 2006;55(6):1840-6. DOI:10.2337/db05-1174
40. Goldstein BJ, Scalia RG, Ma XL. Protective vascular and myocardial effects of adiponectin. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6(1):27-35. DOI:10.1038/ncpcardio1398
41. Tao L, Gao E, Jiao X, et al. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress. *Circulation*. 2007;115(11):1408-16. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666941
42. Gorbunov EA, Nicoll J, Kachaeva EV, et al. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor β -subunit alone and in the presence of insulin. *Nutr Diabetes*. 2015;5(7):e169. DOI:10.1038/nutd.2015.20
43. Gorbunov EA, Nicoll J, Myslivets AA, et al. Subetta Enhances Sensitivity of Human Muscle Cells to Insulin. *Bull Exp Biol Med*. 2015;159(4):463-5. DOI:10.1007/s10517-015-2992-8
44. Mkrtumyan A, Ametov A, Demidova T, et al. A New Approach to Overcome Insulin Resistance in Patients with Impaired Glucose Tolerance: The Results of a Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety of Subetta. *J Clin Med*. 2022;11(5). DOI:10.3390/jcm11051390
45. Мкртумян Ф.М., Воробьев С.В., Волкова А.Р., Ворохобина Н.В. Влияние препарата Субетта на гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Фарматека*. 2020;27(12):38-48 [Mkrtumyan AM, Vorobyev SV, Volkova AR, Vorokhobina NV. Effects of Subetta® on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Farmateka*. 2020;27(12):38-48 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2020.12.38-48
46. Шинкин М.В., Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М. Использование лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии для оценки состояния микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии препаратом Субетта®. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(12):8-14 [Shinkin MV, Zvenigorodskaya LA, Mkrtumyan AM. Laser doppler flowmetry and fluorescence spectroscopy use to assess the condition of the microcirculatory bed and tissue metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus on the background of Subetta therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(12):8-14 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2020-16-12-8-14
47. Sheng Z, Cao JY, Pang YC, et al. Effects of Lifestyle Modification and Anti-diabetic Medicine on Prediabetes Progress: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:455. DOI:10.3389/fendo.2019.00455
48. Madsen KS, Chi Y, Metzendorf MI, et al. Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):CD008558. DOI:10.1002/14651858.CD008558.pub2
49. Bonora E. Postprandial peaks as a risk factor for cardiovascular disease: epidemiological perspectives. *Int J Clin Pract Suppl*. 2002;(129):5-11.
50. Ceriello A, Davidson J, Hanefeld M, et al. Postprandial hyperglycaemia and cardiovascular complications of diabetes: an update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(7):453-6. DOI:10.1016/j.numecd.2006.05.006

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

Взгляд клинициста на преимущества и противоречия новой номенклатуры стеатозной болезни печени

Ч.С. Павлов¹, Д.А. Теплюк¹, Л.Б. Лазебник², А.С. Аметов³, Е.Ю. Пашкова^{3,4}, С.М. Сороколетов^{4,5}, Ю.П. Успенский⁶, С.В. Туркина⁷, Е.В. Пономаренко^{✉8}, А.С. Маслаков⁸

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница им С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁵Международная академия фундаментального образования, Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

⁸ООО «Опелла Хелскеа», Москва, Россия

Аннотация

В сентябре 2023 г. после активной дискуссии с экспертами рабочая группа Европейской ассоциации по изучению болезней печени сформулировала предложения по изменению номенклатуры неалкогольной (метаболически-ассоциированной) жировой болезни печени. Цели пересмотра сформулированы как повышение осведомленности медицинских работников и пациентов о причинах и патогенезе заболевания, его течении, лечении и прогнозе. Сформулированы недостатки и противоречия классификации, которая применяется сегодня, такие как: стигматизация, связанная с акцентом на единственном этиологическом факторе заболевания, рассмотрением наиболее существенного фактора прогноза пациентов – кардиометаболического – и недооценкой других факторов прогрессирования заболевания, отсутствие понимания диагностической точности и места применения неинвазивных исследований, невозможность четкой формулировки критериев включения пациентов в клинические исследования и как итог – отсутствие новых, эффективных лекарственных препаратов. Термины «неалкогольная» и «жировая» решено рассматривать как потерявшие свою актуальность, в связи с чем в качестве альтернативы предложено использовать термин «стеатозная болезнь печени (steatotic liver disease – SLD)». Термины «неалкогольная жировая болезнь печени (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD)» или «метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (metabolic associated fatty liver disease – MAFLD)» заменили следующим: «ассоциированная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease – MASLD)». При ее сочетании с существенным приемом алкоголя формулируется диагноз из двух составляющих: метаболическая дисфункция (metabolic dysfunction – Met) и алкогольная болезнь печени (alcoholic liver disease – ALD) – MetALD. Основопологающим моментом в патогенезе MASLD считается наличие кардиометаболического фактора. Потребление алкоголя усугубляет воздействие кардиометаболического фактора и увеличивает риск декомпенсации поражения печени. Термин «неалкогольный стеатогепатит (nonalcoholic steatohepatitis – NASH)» заменен на «стеатогепатит, ассоциированный с метаболической дисфункцией (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis – MASH)». Принятие новой номенклатуры должно способствовать улучшению понимания патогенеза поражения печени и исходов болезни, а также внести вклад в улучшение качества диагностики и лечения.

Ключевые слова: ассоциированная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени, стеатозная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, стеатогепатит, стеатоз

Для цитирования: Павлов Ч.С., Теплюк Д.А., Лазебник Л.Б., Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Сороколетов С.М., Успенский Ю.П., Туркина С.В., Пономаренко Е.В., Маслаков А.С. Взгляд клинициста на преимущества и противоречия новой номенклатуры стеатозной болезни печени. Терапевтический архив. 2024;96(4):429–435. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202747

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Пономаренко Елизавета Викторовна – мед. советник
ООО «Опелла Хелскеа».
E-mail: elizaveta.ponomarenko@sanofi.com

Павлов Чавдар Савов – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии
Института профессионального образования, зам. дир. по
научно-организационной работе Института клинической
медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый
МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Теплюк Дарья Андреевна – ассистент каф. терапии
Института профессионального образования ФГАОУ ВО
«Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Лазебник Леонид Борисович – д-р мед. наук, проф. каф.
терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО
«Российский университет медицины»

Аметов Александр Сергеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф.
эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Пашкова Евгения Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф.
эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд.-нием
эндокринологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»

Сороколетов Сергей Михайлович – д-р мед. наук, зам. глав.
врача по мед. части ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», проф.
Международной академии фундаментального образования

✉ Elizaveta V. Ponomarenko.
E-mail: elizaveta.ponomarenko@sanofi.com;
ORCID: 0000-0002-1999-9614

Chavdar S. Pavlov. ORCID: 0000-0001-5031-9798

Daria A. Teplyuk. ORCID: 0000-0002-7628-8851

Leonid B. Lazebnik. ORCID: 0000-0001-8736-5851

Aleksandr S. Ametov. ORCID: 0000-0002-7936-7619

Evgeniia Yu. Pashkova. ORCID: 0000-0003-1949-914X

Sergey M. Sorokoletov. ORCID: 0000-0002-2637-8197

The clinician's view on the advantages and contradictions of the new nomenclature of steatotic liver disease: A review

Chavdar S. Pavlov¹, Daria A. Teplyuk¹, Leonid B. Lazebnik², Aleksandr S. Ametov³, Evgeniia Yu. Pashkova^{3,4}, Sergey M. Sorokoletov^{4,5}, Yury P. Uspenskiy⁶, Svetlana V. Turkina⁷, Elizaveta V. Ponomarenko⁸, Aleksandr S. Maslakov⁸

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Russian University Of Medicine, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁵International Academy of Main Education (IAME), Saint Petersburg, Russia;

⁶Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁷Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

⁸Opella Healthcare LLC, Moscow, Russia

Abstract

In September 2023, the European Association for the Study of the Liver (EASL) updated the disease nomenclature for non-alcoholic (metabolically associated) fatty liver disease. The goals of the revision were to increase awareness among health care professionals, civil society and patients about the disease, its course, treatment and outcomes; combating stigma; focusing on the initial etiological factor, including the main (cardiometabolic) risk of disease progression; improved diagnosis based on disease biomarkers; positive impact on the potency to search for new drugs; the ability to provide personalized medical care. The terms “non-alcoholic” and “fatty” were considered stigmatizing, and therefore, it was proposed to use the term steatotic liver disease (SLD) as the name of this nosology. The terms non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) or metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) have been replaced by the term metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). In the case of being combined with an alcohol factor, a diagnosis in which metabolic dysfunction is combined with alcoholic liver disease is referred to as MetALD. The fundamental principle in the diagnosis of MASLD is the presence of at least one of the cardiometabolic risk factors. Alcohol consumption interacts with cardiometabolic risk factors and increases the risk of SLD decompensation. The term nonalcoholic steatohepatitis (NASH), according to the new nomenclature, has been replaced by the term metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). The adoption of the new nomenclature should help to increase awareness about the disease, its course and outcomes, as well as improve the quality of diagnosis and treatment.

Keywords: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, steatotic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic associated fatty liver disease, steatohepatitis, steatosis, non-alcoholic fatty liver disease

For citation: Pavlov ChS, Teplyuk DA, Lazebnik LB, Ametov AS, Pashkova EYu, Sorokoletov SM, Uspenskiy YuP, Turkina SV, Ponomarenko EV, Maslakov AS. The clinician's view on the advantages and contradictions of the new nomenclature of steatotic liver disease: A review. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(4):429–435. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202747

Введение

Актуальность изучения неалкогольной жировой болезни печени (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD)/метаболически-ассоциированной жировой болезни печени (metabolic associated fatty liver disease – MAFLD) или, согласно последнему пересмотру номенклатуры, «ассоциированной с метаболической дисфункцией стеатозной болезни печени (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease – MASLD)» определяется высоким уровнем распространенности и значимостью исходов. Распространенность данной нозологии в общей популяции в мире достигает 33,0% [1–6], заболевание выявляется во всех возрастных группах, у лиц с ожирением частота встречаемости составляет 62–93%. В Российской Федерации это заболевание занимает лидирующую позицию в структуре заболеваний внутренних органов, в 2007 г. его распространенность у пациентов амбулаторных лечебно-профи-

лактических учреждений составляла 27%, а в 2015 г. – уже 37,3% [1]. У 90% пациентов с NAFLD имеется один компонент метаболического синдрома (МС) и более, у 30% – все составляющие МС. Данная нозологическая форма болезни представляется фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [6–8]. Частота NAFLD среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) и ожирением составляет 70–100%. С другой стороны, СД 2 или нарушение толерантности к глюкозе выявляют у 10–75% больных NAFLD, ожирение – у 30–100%, гипертриглицеридемию – у 20–92% [1]. По результатам метаанализа 129 исследований пациентов с MASLD авторы выявили значительное увеличение риска сердечно-сосудистых исходов (отношение рисков – ОР 1,43, 95% доверительный интервал – ДИ 1,27–1,60; $p < 0,01$), артериальной гипертензии (ОР 1,75, 95% ДИ 1,46–2,08; $p < 0,01$), СД (ОР 2,56, 95% ДИ 2,10–3,13; $p < 0,01$), нарушения толерантности к глюкозе и гипергликемии (ОР 1,69,

Информация об авторах / Information about the authors

Успенский Юрий Павлович – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Туркина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолГМУ

Маслаков Александр Сергеевич – мед. менеджер ООО «Опелла Хелскеа»

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

Svetlana V. Turkina. ORCID: 0000-0002-8844-2465

Aleksandr S. Maslakov. ORCID: 0000-0003-1676-3128

95% ДИ 1,22–2,35; $p < 0,01$), МС (ОР 2,57, 95% ДИ 1,13–5,85; $p = 0,02$), хронического заболевания почек (ОР 1,38, 95% ДИ 1,27–1,50; $p < 0,01$), а также всех видов онкологии (ОР 1,54, 95% ДИ 1,35–1,76; $p < 0,01$) [9]. Ожирение и MASLD признаны факторами риска гепатоцеллюлярной карциномы, и результаты недавно опубликованных метаанализов показали связь между MASLD и внутрипеченочной холангиокарциномой [10]. Данная группа пациентов имеет высокий риск развития рака внепеченочной локализации [11]. Анализ в подгруппах показал, что у пациентов с прогрессирующим течением MASLD (ОР 3,60, 95% ДИ 2,10–6,18; $p < 0,01$) отмечается более высокий риск возникновения СД, чем у пациентов с MASLD меньшей степени тяжести (ОР 1,63, 95% ДИ 1,0–2,45; $p = 0,02$) [9]. Ухудшение когнитивных функций при MASLD приводит к снижению концентрации внимания, скорости обработки информации и памяти, развитию сонливости, а также к тревоге и депрессии [12].

Эволюция номенклатуры

Первые описания накопления липидов в гепатоцитах у лиц, потребляющих излишнее количество алкогольных напитков, датируются XIX в., а термин «жирная печень» впервые использован в 1836 г. В 1839 г. предположено, что накопление жира в печени может являться причиной развития цирроза [13]. Через 40 лет отмечена более высокая частота жировой дегенерации печени у пациентов с СД и ожирением [13, 14], однако сходство гистопатологических изменений печени у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, и у больных с ожирением и/или СД описано гораздо позже – в 1950–1970 гг. [13]. Термины NAFLD и «неалкогольный стеатогепатит (nonalcoholic steatohepatitis – NASH)» для описания прогрессирующей формы жировой болезни печени, гистологически сходной с алкогольным стеатогепатитом, но отличающейся у пациентов, которые не злоупотребляли алкоголем, предложено использовать в 1980 г. [3, 15]. Стеатоз печени описан как начальная стадия с последующим развитием NASH, фиброза и неблагоприятных исходов: сердечно-сосудистых событий, цирроза или гепатоцеллюлярной карциномы, однако переход стеатоза в NASH не всегда наблюдается. В связи с этим диагноз NASH имеет важное прогностическое значение. В последующие 40 лет присутствие в определении «неалкогольная» подчеркивало этот признак как ведущий [16]. Диагностика данной нозологии основывалась на исключении других возможных причин стеатоза. Наряду с наличием избыточного количества липидов в печени критериями постановки диагноза являлись отсутствие в анамнезе хронического употребления алкоголя в токсичных дозах, а также исключение других причин жировой инфильтрации печени: гепатотропные вирусы, генетически детерминированные заболевания, лекарственно-индуцированное повреждение печени (drug-induced liver injury – DILI) и др. [1, 3, 17].

В период с 2002 по 2017 г. нашел распространение диагностический подход (диагноз путем исключения), основанный на использовании критериев исключения. Со временем эксперты начали обосновывать необходимость использования набора критериев для подтверждения данного диагноза. Предложенный подход основывался на том факте, что NAFLD является главным образом следствием системной метаболической дисфункции, в частности наличия МС [1, 3, 18–21]. Другим обстоятельством, которое необходимо учитывать при обсуждении данной нозологии, представляется многофакторность этиопатогенеза, который включает особенности питания и потребления алкоголя, нарушение целостности кишечного барьера и особенности микробиоты

кишечника, дисфункцию субклеточных структур (митохондрий, эндоплазматического ретикулума), а также нарушение обмена веществ и/или гормональные расстройства [20, 22–27]. Выдвинуты предложения по изменению термина NAFLD с заменой определения «неалкогольная» на один из вариантов, указывающих на основной вклад в поражение печени одного из перечисленных факторов патогенеза [28, 29]. В ходе международного обсуждения 2020 г. с участием экспертов из 22 стран достигнут консенсус по пересмотру определения NAFLD. По результатам пересмотра выдвинуто предложение об изменении номенклатуры и введении нового термина MAFLD вместо NAFLD, а также об изменении критериев диагностики, принимая во внимание важность метаболических факторов [30]. Указанные изменения должны были способствовать четкой оценке вклада этиологических факторов в поражении печени (особенности питания, потребление алкоголя, микробиота, генетика, эпигенетика и отдельные метаболические дисбалансы). Возникла необходимость деления пациентов на подгруппы в зависимости от основного фактора патогенеза, что важно для более корректной диагностики и лечения [13, 31].

Условиями постановки диагноза MAFLD согласно новой номенклатуре являлось наличие доказанного стеатоза печени (определенное методами визуализации, серологическим или гистологическим исследованием) [17] в сочетании с избыточной массой тела/ожирением или с СД 2. У пациента с нормальной массой тела и без СД 2 стеатоз печени должен сочетаться с наличием двух и более признаков метаболической дисфункции:

- окружность талии ≥ 102 см для мужчин белой расы, ≥ 88 см – для женщин белой расы (или ≥ 90 см – для мужчин азиатской расы, ≥ 80 см – для женщин азиатской расы);
- артериальное давление (АД) $\geq 130/85$ мм рт. ст. или прием антигипертензивной терапии;
- уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл) или проводимая гиполипидемическая терапия;
- уровень холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ≤ 1 ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин, $\leq 1,3$ ммоль/л – для женщин (50 мг/дл) или проводимая гиполипидемическая терапия;
- предиабет (сывороточный уровень глюкозы натощак 5,6–6,9 ммоль/л [100–125 мг/дл], или через 2 ч после нагрузки глюкозой 7,8–11 ммоль/л [140–199 мг/дл], или уровень гликированного гемоглобина – HbA_{1c} 5,7–6,4% [39–47 ммоль/моль]);
- индекс инсулинорезистентности (согласно гомеостатической модели оценки резистентности к инсулину – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR) $\geq 2,5$;
- уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) > 2 мг/л [30, 32].

Важной особенностью MAFLD представляется исключение факта злоупотребления гепатотоксичными дозами алкоголя, а также других этиологических вариантов хронических заболеваний печени. Простой стеатоз и NASH согласно новой номенклатуре не являлись двумя различными формами заболевания, а рассматривались как единый патологический процесс, тяжесть которого зависит от активности воспаления и стадии фиброза печени [30].

Последние изменения номенклатуры

Основными ограничениями терминов NAFLD и NASH признаны зависимость от необходимости формулировки диагноза путем исключения и использование потенциаль-

но стигматизирующих формулировок [33]. Необходимо отметить, что и у нового термина MAFLD также имеется ряд недостатков. Предпосылкой к очередному этапу пересмотра терминов послужило, в частности, отсутствие учета роли алкоголя, который ускоряет течение заболевания [34], использование в качестве критериев постановки диагноза НОМА-IR и вЧСРБ, которые часто не оцениваются в рутинной клинической практике, и отсутствие включения пациентов с нормальным индексом массы тела (ИМТ) [32]. Цель пересмотра сформулирована как повышение осведомленности медицинских работников, общества и пациентов о заболевании, его течении, лечении и исходах; борьба со стигматизацией: акцент на исходном кардио-метаболическом этиологическом факторе. Планируются более четкая оценка факторов риска прогрессирования заболевания, валидация неинвазивной диагностики заболевания, опосредованное положительное влияние на поиск новых лекарственных препаратов и возможность осуществлять персонализированную медицинскую помощь данной группе больных [34].

В июне 2023 г. Европейской ассоциацией по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver – EASL) в рамках очередного конгресса [35] и в сентябре 2023 г. во время саммита, посвященного обновлению номенклатуры NAFLD/MAFLD, обсуждены принципы применения новых терминов [34]. Всего в обсуждении приняли участие 236 экспертов из 56 стран [33]. В состав Рабочего комитета входили 34 эксперта из 7 научных сообществ, а также организаций по защите прав пациентов, отобранные с учетом численности сообществ или организаций (EASL – 29%, Американская ассоциация исследований заболеваний печени – 27%, Азиатско-Тихоокеанская ассоциация изучения печени – 13%, Латиноамериканская ассоциация по изучению печени – 12%, другие сообщества – 7%, организации по защите прав пациентов – 11%) и разделенные на 6 рабочих групп. Каждая группа рассматривала конкретный вопрос, а проекты решений в дальнейшем оценивали на основании комментариев (около 3 тыс.) в ходе четырех раундов с двумя личными встречами. Процесс пересмотра номенклатуры с использованием метода Дельфийского консенсуса, а также гибридных встреч для обеспечения точности и достоверности длился в течение 3,5 года [34]. В ходе обсуждений 61 и 66% респондентов соответственно сочли, что термины «неалкогольная» и «жировая» являются стигматизирующими [33].

Согласно принятой номенклатуре введен термин «стеатозная болезнь печени (steatotic liver disease – SLD)»; стеатоз подтверждается визуализирующими методами или биопсией, который, в свою очередь, включает MASLD и SLD, при которой метаболическая дисфункция (metabolic dysfunction – Met) сочетается с алкогольной болезнью печени (alcoholic liver disease – ALD) – MetALD. При диагностике MetALD принимается во внимание количество потребляемого этилового спирта, диапазон для которого при данном диагнозе составляет 140–210 г в неделю (20–50 г/сут) для женщин и 350–420 г в неделю (30–60 г/сут) – для мужчин. При потреблении 140 г в неделю (20 г/сут) женщинами и 350 г в неделю (30 г/сут) – мужчинами ставится диагноз MetALD с преимущественным вкладом MASLD, а при потреблении 210 г в неделю (50 г/сут) женщинами и 420 г в неделю (60 г/сут) мужчинами – MetALD с преимущественным вкладом ALD. Наряду с указанными формами существуют ALD, SLD специфической этиологии (DILI, обусловленная моногенными заболеваниями, например, дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь Вильсона, гипобеталипиро-

теинемия, врожденные нарушения метаболизма и др.), SLD смешанной этиологии (включая вирус гепатита С, нарушение питания, целиакию), а также SLD неустановленной этиологии. В соответствии с новыми подходами к диагностике основным принципом определения формы SLD является наличие или отсутствие кардиометаболического критерия [17, 33, 34]. К кардиометаболическим критериям для взрослых пациентов относятся:

- ИМТ ≥ 25 кг/м² (23 кг/м² для представителей азиатской расы), или окружность талии >94 см для мужчин, 80 см – для женщин, или значения этих показателей, скорректированные по расе/национальности;
- сывороточный уровень глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл), или через 2 ч после нагрузки глюкозой $\geq 7,8$ ммоль/л (≥ 140 мг/дл), или уровень HbA_{1c} $\geq 5,7\%$ (39 ммоль/моль), или СД 2, или проводимая терапия СД 2;
- АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. или проводимая антигипертензивная терапия;
- плазменный уровень ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл) или проводимая гиполипидемическая терапия;
- плазменный уровень ХС ЛПВП ≤ 1 ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин, $\leq 1,3$ ммоль/л для женщин (50 мг/дл) или проводимая гиполипидемическая терапия [17, 33, 34].

К кардиометаболическим критериям для детей относятся:

- ИМТ ≥ 85 процентиля в соответствии с возрастом/полем (z-показатель для ИМТ $\geq +1$), или окружность талии > 95 процентиля, или значения этих показателей, скорректированные по расе/национальности;
- сывороточный уровень глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл), или сывороточный уровень глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл), или через 2 ч после нагрузки глюкозой $\geq 7,8$ ммоль/л (140 мг/дл), или уровень HbA_{1c} $\geq 5,7\%$ (39 ммоль/л), или уже диагностированный/лечимый СД 2, или проводимая терапия СД 2;
- АД ≥ 95 процентиля в возрасте <13 лет или ≥ 130 мм рт. ст. (в зависимости от того, что ниже), в возрасте ≥ 13 лет – 130 мм рт. ст. или проводимая антигипертензивная терапия;
- плазменный уровень ТГ $\geq 1,15$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл) в возрасте <10 лет, $\geq 1,7$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл) в возрасте ≥ 10 лет или проводимая гиполипидемическая терапия;
- плазменный уровень ХС ЛПВП ≤ 1 ммоль/л (≤ 40 мг/дл) или проводимая гиполипидемическая терапия [17, 33, 34].

При наличии у пациента хотя бы одного из кардио-метаболических критериев и отсутствии других причин стеатоза ставится диагноз MASLD, при наличии других причин стеатоза – диагноз MetALD (при употреблении повышенных доз алкоголя) или MASLD другой смешанной этиологии. При отсутствии кардиометаболических критериев и наличии других причин стеатоза ставится диагноз SLD другой этиологии (например, ALD, DILI, моногенных заболеваний и др.), а при отсутствии других причин стеатоза – диагноз криптогенной SLD [17, 33, 34]. Вместо термина NASH вводится определение «ассоциированный с метаболической дисфункцией стеатогепатит (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis – MASH)» [36].

Первый опыт применения новой номенклатуры

В кросс-секционном исследовании, проведенном в 2017–2020 гг. в США с участием взрослых добровольцев ($n=3173$), оценили эпидемиологию SLD в соответствии

с новой классификацией. Стеатоз печени подтверждали методом вибрационной транзитной эластографии. SLD присутствовала у 42,1% включенных участников. Среди лиц с SLD метаболическую дисфункцию определили у 99,4%. При этом у 89,4, 7,7, 2,4, 0,4 и 0,1% диагностировали MASLD, MetALD, смешанную форму MASLD с наличием вирусной этиологии, ALD (значительное употребление алкоголя без метаболических нарушений) и криптогенную SLD соответственно. Ни у одного пациента без метаболической дисфункции не выявили значительного фиброза печени, который наблюдали у 15,2, 9,5 и 19,5% пациентов с MASLD, MetALD и смешанной формой MASLD с наличием вирусной этиологии соответственно. Исследователи заключили, что согласно критериям консенсуса примерно у 90% взрослого населения США может диагностироваться метаболическая дисфункция. Обнаружена высокая степень соответствия между MASLD и ранее предложенным определением MAFLD. Авторы пришли к выводу, что метаболическая дисфункция присутствует почти у всех пациентов с SLD в США. Изменение диагностических критериев существенно не повлияло на оценку распространенности заболевания [37].

С началом применения новой номенклатуры стал актуален вопрос о возможности интерпретации литературных данных из медицинских источников, в которых используются старые подходы к классификации. В ходе сравнительного анализа исследований с участием 1016 добровольцев без клинических симптомов поражения печени у 27,3% определили стеатоз печени по данным методов визуализации. Распространенность NAFLD, MAFLD и MASLD составила 25,7, 26,7 и 25,9% соответственно, а 89,2% пациентов соответствовали всем трем определениям. Таким образом, показана высокая частота совпадения диагнозов, отвечающих критериям трех различных классификаций [36]. Кроме того, в другом сравнительном исследовании, имеющем целью валидацию диагностических критериев (биомаркеров), установлено, что данные, полученные для NAFLD, действительны и для MASLD, и изменение номенклатуры не повлияло на результаты диагностической точности биомаркеров [36].

В ходе очередного исследования проведен анализ в когорте индийских пациентов с NAFLD ($n=1643$), из которых 170 больных имели ИМТ <23 кг/м². При указанном значении ИМТ пациентов определяли как худощавых, в то время как окружность талии >80 для мужчин и >90 см для женщин считали признаком ожирения по висцеральному типу. Из этих 170 пациентов 83,5% соответствовали определению MASLD, тогда как только 49,4% пациентов удовлетворяли критериям MAFLD с оговоркой, что данные по HOMA-IR являлись доступными только для 12,4% пациентов, тогда как данные по HbA_{1c} оказались недоступны ни для одного из пациентов. Двадцать восемь (16,5%) худощавых пациентов, не соответствующих критериям MASLD, вероятно, следовало отнести к группе больных с криптогенной SLD в соответствии с новой номенклатурой, поскольку DILI, хронический вирусный гепатит, недостаточность питания, целиакия и болезнь Вильсона у этих пациентов исключены, а другие моногенные нарушения специально не определяли. Однако вероятность этих нозологических форм болезни печени оценена как крайне маловероятная, учитывая клинические и биохимические показатели у этих пациентов. Исследователи заключили, что новая номенклатура/критерии MASLD и SLD более применимы к худощавым пациентам с NAFLD, чем ранее предложенные критерии MAFLD [32].

В ряде исследований проведен анализ влияния злоупотребления алкоголем на течение и исходы SLD. С целью оценки различий уровня смертности от всех причин среди пациентов с различными формами SLD проведено исследование NHANES III, в котором приняли участие 19 296 взрослых субъектов. Среди этих участников M. Li и соавт. (2023 г.) проанализировали данные 7980 лиц, из них у 22,2% диагностировали SLD. Среди включенных пациентов у 1437 диагностировали MASLD, у 170 – MetALD и у 66 человек – ALD с метаболической дисфункцией. У остальных участников диагностировали стеатоз, не связанный с MASLD. В течение медианного времени наблюдения 26,8 года умерли 2523 пациента. После поправки на демографические факторы установили, что ОР смертности от всех причин для пациентов с MASLD составило 1,234 (95% ДИ 1,118–1,362), для больных MetALD – 1,690 (95% ДИ 1,213–2,355), а для ALD с метаболической дисфункцией – 1,995 (95% ДИ 1,275–3,121). Пациенты с этими формами SLD имели более высокий риск смертности от всех причин по сравнению с пациентами без стеатоза печени. После поправки на демографические и другие значимые факторы, влияющие на смертность от всех причин, статистически значимый вклад зафиксирован только для MetALD (ОР 1,368, 95% ДИ 1,019–1,838) и ALD с метаболической дисфункцией (ОР 1,774, 95% ДИ 1,172–2,685) [38]. В ходе другого исследования также подтвердили, что потребление алкоголя взаимодействует с кардиометаболическими факторами риска и увеличивает риск декомпенсации SLD [36].

Обсуждение

Подводя первые итоги применения новой номенклатуры SLD, предложенной группой экспертов из международных ассоциаций по изучению печени, необходимо подчеркнуть, что удалось снять с повестки обсуждения основные противоречия использования терминов и подтвердить обоснованность отказа от применения названия «неалкогольная» в пользу «жировая» в текущей версии названия заболевания. Определение «ассоциированная с метаболической дисфункцией» закреплено в перечне терминов, в то время как определение «жировая» заменено на «стеатозная». Из сравнительного анализа использования предшествующей и последней принятой номенклатуры следует, что основным изменением являлось то, что избыточная масса тела/ожирение и СД 2 не оцениваются отдельно, а относятся к кардиометаболическим критериям наряду с окружностью талии, уровнем глюкозы натощак или через 2 ч после приема пищи, уровнем HbA_{1c}, АД, уровнями ТГ, ХС ЛПВП, наряду с проводимой терапией данных состояний или заболеваний. В то же время HOMA-IR и vCPB из списка критериев исключены. Для постановки диагноза MASLD необходимо подтверждение стеатоза печени и одного из кардиометаболических критериев. Данное изменение позволило обосновать расширение диагностических критериев включения для ряда пациентов без СД 2 с SLD и нормальным ИМТ, не отвечающих двум или более метаболическим показателям. Особое внимание уделено формированию отдельной группы пациентов, злоупотребляющих алкоголем, а также установлению количественных границ для употребляемого алкоголя. Указанное изменение имеет важное клиническое значение в связи со значительным вкладом алкоголя в течение и исходы SLD, который должным образом не учитывался предшествующей номенклатурой.

Таким образом, можно сделать вывод, что принятие новой номенклатуры SLD будет способствовать дальнейшему

изучению патогенеза поражения печени, улучшит качество диагностики и лечения пациентов, а широкое обсуждение, несомненно, повысит осведомленность медицинских работников и общества о заболевании и его течении.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Елизавета Пономаренко и Александр Маслаков являются сотрудниками компании ООО «Опелла Хелскеа». Материал подготовлен при участии ООО «Статэндокс».

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests. Elizaveta Ponomarenko and Aleksandr Maslakov are employees of Opella Healthcare LLC. The manuscript was prepared with the participation of Statendox LLC.

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 ООО «Опелла Хелскеа». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This work was supported by Opella Healthcare LLC. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Список сокращений

АД – артериальное давление
вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
ДИ – доверительный интервал
ИМТ – индекс массы тела
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
МС – метаболический синдром
ОР – отношение рисков
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
ТГ – триглицериды
ХС – холестерин
ALD (alcoholic liver disease) – алкогольная болезнь печени
DILI (drug-induced liver injury) – лекарственно-индуцированное повреждение печени
EASL (European Association for the Study of the Liver) – Европейская ассоциация по изучению болезней печени

HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности
MAFLD (metabolic associated fatty liver disease) – метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени
MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease) – ассоциированная с метаболической дисфункцией стеатотическая болезнь печени
Met (metabolic dysfunction) – метаболическая дисфункция
MetALD – метаболическая дисфункция в сочетании с алкогольной болезнью печени
NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) – неалкогольная жировая болезнь печени
NASH (nonalcoholic steatohepatitis) – неалкогольный стеатогепатит
SLD (steatotic liver disease) – стеатотическая болезнь печени

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых. Клинические рекомендации. 2022. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/748>. Ссылка активна на 19.12.2023 [Non-alcoholic fatty liver disease in adults. Clinical recommendations. 2022 (in Russian)]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/748_1 Accessed: 19.12.2023.
2. Backer S, Khanna D. The Lasting Effects of COVID-19 on the Progression of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Cureus*. 2023;15(9):45231. DOI:10.7759/cureus.45231
3. Chan W-K, Chuah K-H, Rajaram B, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): A state-of-the-art review. *J Obes Metab Syndr*. 2023;32(3):197-213. DOI:10.7570/jomes23052
4. Eskridge W, Cryer D, Gastaldelli A, Malhi H. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: The patient and physician perspective. *J Clin Med*. 2023;12(19):6216. DOI:10.3390/jcm12196216
5. Lai J, Luo L, Feng X, et al. Alterations in circulating bile acids in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomolecules*. 2023;13(9):1356. DOI:10.3390/biom13091356
6. Mellekjaer A, Kjaer M, Grønbaek H, Thomsen K. Management of cardiovascular risk in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Eur J Intern Med*. 2023;S0953-6205(23)00409-0. DOI:10.1016/j.ejim.2023.11.012
7. Platek A, Szymanska A. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease as a cardiovascular risk factor. *Clin Exp Hepatol*. 2023;9(3):187-92. DOI:10.5114/ceh.2023.130744
8. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, et al. Metabolic-dysfunction-associated steatotic liver disease – its pathophysiology, association with atherosclerosis and cardiovascular disease, and treatments. *Int J Mol Sci*. 2023;24(20):15473. DOI:10.3390/ijms242015473
9. Chan K, Ong E, Chung C, et al. Longitudinal outcomes associated with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: A meta-analysis of 129 studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(3):488-98.e14. DOI:10.1016/j.cgh.2023.09.018
10. Takahashi Y, Dungubat E, Kusano H, Fukusato T. Pathology and pathogenesis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-associated hepatic tumors. *Biomedicine*. 2023;11(10):2761. DOI:10.3390/biomedicine11102761
11. Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) как фактор риска развития злокачественных новообразований. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;3:120-7 [Krolevets TS, Livzan MA. Metabolic-associated fatty liver disease (NAFLD) as a cancer risk factor. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;3:120-7 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-211-3-120-127
12. Meroni M, Longo M, Paolini E, Dongiovanni P. A narrative review about cognitive impairment in metabolic Dysfunction-Associated liver disease (MASLD): Another matter to face through a holistic approach. *J Adv Res*. 2024;S2090-1232(24)00069-9. DOI:10.1016/j.jare.2024.02.007
13. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – заболевание XXI века. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):325-32 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YA. Metabolically associated fatty liver disease – a disease of the 21st century: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):325-32 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.5.201532
14. Connor C. Fatty infiltration of the liver and the development of cirrhosis in diabetes and chronic alcoholism. *Am J Pathol*. 1938;14(3):347-64.9.
15. Ludwig J, Viggiano T, McGill D, Oh B. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(7):434-8.

16. Fouad Y, Waked I, Bollipo S, et al. What's in a name? Renaming "NAFLD" to "MAFLD". *Liver Int.* 2020;40(6):1254-61. DOI:10.1111/liv.14478
17. Kim G-A, Moon J, Kim W. Critical appraisal of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Implication of Janus-faced modernity. *Clin Mol Hepatol.* 2023;29(4):831-43. DOI:10.3350/cmh.2023.0277
18. Rao G, Peng X, Li X, et al. Unmasking the enigma of lipid metabolism in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: from mechanism to the clinic. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1294267. DOI:10.3389/fmed.2023.1294267
19. Lim S, Kim J-W, Targher G. Links between metabolic syndrome and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2021;32(7):500-14. DOI:10.1016/j.tem.2021.04.008
20. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis E. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016;65(8):1038-48. DOI:10.1016/j.metabol.2015.12.012
21. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010;53(2):372-84. DOI:10.1016/j.jhep.2010.04.008
22. Hutchison A, Tavaglione F, Romeo S, Charlton M. Endocrine aspects of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Beyond insulin resistance. *J Hepatol.* 2023;79(6):1524-41. DOI:10.1016/j.jhep.2023.08.030
23. Shin S, Kim J, Lee J, et al. Mitochondrial quality control: its role in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Obes Metab Syndr.* 2023;32(4):289-302. DOI:10.7570/jomes23054
24. Venkatesan N, Doskey L, Malhi H. The role of endoplasmic reticulum in lipotoxicity during metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) pathogenesis. *Am J Pathol.* 2023;193(12):1887-99. DOI:10.1016/j.ajpath.2023.08.007
25. Vesković M, Šutulović N, Hrnčić D, et al. The interconnection between hepatic insulin resistance and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease – the transition from an adipocentric to liver-centric approach. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45(11):9084-102. DOI:10.3390/cimb45110570
26. Zhu B, Wei Y, Zhang M, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: ferroptosis related mechanisms and potential drugs. *Front Pharmacol.* 2023;14:1286449. DOI:10.3389/fphar.2023.1286449
27. Ziamanesh F, Mohammadi M, Ebrahimpour S, et al. Unraveling the link between insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease (or metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease): A narrative review. *J Diabetes Metab Disord.* 2023;22(2):1083-94. DOI:10.1007/s40200-023-01293-3
28. Bellentani S, Tiribelli C. Is it time to change NAFLD and NASH nomenclature? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(8):547-8. DOI:10.1016/S2468-1253(17)30146-2
29. Loria P, Lonardo A, Carulli N. Should nonalcoholic fatty liver disease be renamed? *Dig Dis.* 2005;23(1):72-82. DOI:10.1159/000084728
30. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202-9. DOI:10.1016/j.jhep.2020.03.039
31. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени. *Доктор.Ру.* 2021;20(4):33-9 [Cukanov VV, Vasyutin AV, Tonkih YL. New aspects of non-alcoholic fatty liver disease. *Doktor.Ru.* 2021;20(4):33-9 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2021-20-4-33-39
32. De A, Bhagat N, Mehta M, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) definition is better than MAFLD criteria for lean patients with NAFLD. *J Hepatol.* 2024;80(2):e61-2. DOI:10.1016/j.jhep.2023.07.031
33. Rinella M, Lazarus J, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023;78(6):1966-86. DOI:10.1097/HEP.0000000000000520
34. EASL SLD Summit 2023. EASL-The Home of Hepatology. Available at: <https://easl.eu/event/easl-sld-summit-2023/abstract-bursaries/> Accessed: 19.12.2023.
35. EASL Congress 2023. EASL-The Home of Hepatology. Available at: <https://easl.eu/event/easl-congress-2023/> Accessed: 19.12.2023.
36. AASLD. New MASLD Nomenclature. Available at: <https://www.aasld.org/new-masld-nomenclature>. Accessed: 19.12.2023.
37. Ciardullo S, Carbone M, Invernizzi P, Perseghin G. Exploring the landscape of steatotic liver disease in the general US population. *Liver Int.* 2023;43(11):2425-33. DOI:10.1111/liv.15695
38. Li M, Xie W. Are there all-cause mortality differences between metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease subtypes? *J Hepatol.* 2023;S0168-8278(23)04989-9. DOI:10.1016/j.jhep.2023.07.012

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.04.2024



OMNIDOCTOR.RU

Болезнь и смерть сэра Уильяма Ослера

Л.И. Дворецкий ✉

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

Аннотация

В статье приводятся патографические данные знаменитого врача и ученого Уильяма Ослера. Обсуждаются возможные причины его последней болезни, особенности течения, диагностические подходы и методы лечения, используемые в медицине начала XX в. По иронии судьбы Уильям Ослер оказался жертвой заболевания, изучением которого занимался практически всю жизнь, став автором одного из знаменитых афоризмов: «пневмония друг стариков».

Ключевые слова: Уильям Ослер, бронхолегочные инфекции, пневмония, плеврит, эмпиема плевры

Для цитирования: Дворецкий Л.И. Болезнь и смерть сэра Уильяма Ослера. Терапевтический архив. 2024;96(4):436–441.

DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202694

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

HISTORY OF MEDICINE

Illness and death of Sir William Osler

Leonid I. Dvoretiskii ✉

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

Abstract

The article presents the pathographic data of the famous doctor and scientist William Osler. The possible causes of his last illness, the features of the course, diagnostic approaches, and the methods of treatment used in medicine in the early twentieth century are discussed. Ironically, William Osler was a victim of a disease he studied almost all his life, becoming the author of one of his famous aphorisms: "Pneumonia is a friend of old people".

Keywords: William Osler, bronchopulmonary infections, pneumonia, pleurisy, pleural empyema

For citation: Dvoretiskii L.I. Illness and death of Sir William Osler. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(4):436–441.

DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202694

*Важнее знать, что за пациент с болезнью,
чем какая болезнь у него
Уильям Ослер*

Имя знаменитого интерниста Уильяма Ослера мало что значит для современного российского врача, за исключением, быть может, некоторых клинических симптомов, носящих его имя и услышанных будущими врачами еще в университетских клиниках. Между тем для западной медицины XIX–XX вв. имя Ослера (**рис. 1**), выдающегося врача, профессора Монреальского и Оксфордского университетов, основателя Высшей медицинской школы в Балтиморе и всемирно известного госпиталя Джона Хопкинса, звучит на такой же высокой ноте, как имена Боткина, Пирогова, Склифосовского – для русских врачей.

По окончании знаменитого Монреальского университета Мак Гилла, вписавшего в свои анналы имя еще одной знаменитости, Ослер отправляется для зарубежной стажировки в европейские клиники и лаборатории. В 1873 г., изучая в Лондонской лаборатории влияние лекарственных препаратов на лейкоциты, Ослер обратил внимание на наличие в крови особых частиц неправильной формы, лишенных ядра, которые агглютинировались при удалении их из циркуляции. Эти клетки наблюдались учеными и раньше, но никто не изучил их так подробно, как молодой канад-

ский врач, и никому не приходила мысль, что эти безъядерные пластинки фактически являются третьим видом форменных элементов крови – тромбоцитами. Ослер первым указал на возможную роль тромбоцитов в процессе тромбообразования. И только в 1882 г., после возможности окраски мазков крови профессор Туринского университета Джулио Биццочеро описал этот тип клеток, не указав на приоритет Ослера и назвав их «кровяными пластинками».

По возвращении в Монреаль в 1875 г. Ослер становится профессором кафедры внутренних болезней Монреальского университета, совмещая при этом профессорскую должность с работой терапевта и патологоанатома в Монреальской городской больнице. К монреальскому периоду жизни Ослера относятся первые серьезные научные открытия, прославившие вскоре его на весь мир:

- 1875 г. – Ослер описал поглощение частичек угля альвеолярными макрофагами у шахтеров, проложив тем самым путь к изучению пневмокониозов;
- 1876 г. – открытие нового вида простейших трематод, возбудителей так называемого филяриоза (филярия Ослера);

Информация об авторе / Information about the author

✉ Дворецкий Леонид Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: dvoretiski@mail.ru

✉ Leonid I. Dvoretiskii. E-mail: dvoretiski@mail.ru;
ORCID: 0000-0003-3186-0102

- 1885 г. – Ослер одним из первых описал клиническую картину подострого септического эндокардита и указал на появление болезненных красных узелков на коже пальцев как признак микроэмболий (узелки Ослера).

В 1884 г. Ослер занял место заведующего кафедрой клинической медицины в Пенсильванском университете (г. Филадельфия) и его приняли в Американскую ассоциацию врачей, а в 1888 г. стал первым профессором кафедры клинической медицины в созданной медицинской школе при больнице Джона Хопкинса (г. Балтимора). Это стало новой вехой в творческой жизни ученого и педагога, постепенно превратившего вместе со своими коллегами Балтиморскую медицинскую школу Джона Хопкинса в самое знаменитое и престижное медицинское учебное заведение в мире. В Балтиморе им создано знаменитое руководство по внутренней медицине («The Principles and Practice of Medicine», впервые опубликованное в 1892 г.), ставшее настольной книгой многих поколений клиницистов конца XIX – начала XX в. Эта книга многократно переиздавалась на разных языках и в 1928 г. переведена на русский язык, став достоянием русских врачей. Летом 1897 г. руководство полностью прочитал известный филантроп и бизнесмен Фредерик Гейтс и, находясь под впечатлением от этой книги, посоветовал американскому миллиардеру Джону Рокфеллеру вкладывать деньги в медицинские исследования. Так, неожиданно, руководство У. Ослера сыграло важную роль в организации в 1901 г. ныне всемирно известного Рокфеллеровского института медицинских исследований в Нью-Йорке (с 1965 г. – Рокфеллеровский Университет). В Балтиморе У. Ослер успешно продолжал свои научные исследования, среди которых наибольшее клиническое значение получили следующие:

- 1892 г. – Ослер совместно с Hurst описал заболевание, обозначенное как «слизистый колит», проявлявшийся выделением слизи (мукореи), клеточного детрита и «кишечного песка». Отмечено, что многие из этих пациентов характеризовались истерическими, ипохондрическими или депрессивными признаками и страдали абдоминальными коликами. Так положили начало изучению широко известной в наше время патологии – синдрома раздраженной кишки;
- 1892 г. – выдвинуто предположение о прямой связи некроза сердечной мышцы с поражением коронарных артерий сердца. «Знание изменений, вызываемых в миокарде заболеваниями коронарных сосудов, дает ключ к пониманию многих проблем сердечной патологии», – писал Ослер за 20 лет до работ Образцова и Стражеско;
- 1895 г. – Ослер первым указал на возможную близость ряда заболеваний, характеризующихся экссудативной эритемой и поражением внутренних органов. Позднее эти заболевания отнесены к группе коллагенозов или диффузных заболеваний соединительной ткани;
- 1897 г. – описаны клинические симптомы перемежающейся желтухи с ознобом и лихорадкой при желчно-каменной болезни;
- 1901 г. – Ослер первым описал три семьи с наличием больных с телеангиэктазиями и кровотечениями, указав на наследственный характер заболевания, описанного ранее французом М. Рандю. Через несколько лет Ф. Вебер представил описание наследственной связи между наличием телеангиэктазий и кровотечениями (болезнь Рандю–Ослера–Вебера);
- 1903 г. – вслед за Льюисом Вакесом, описавшим полицитемию (1892 г.), Ослер опубликовал статью под

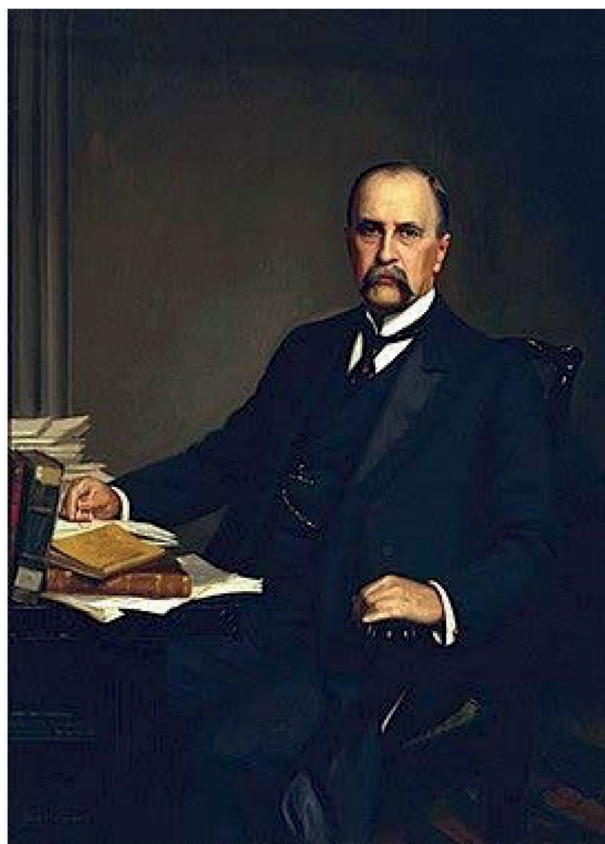


Рис. 1. Уильям Ослер (1845–1919).

Fig. 1. William Osler (1845–1919).

названием: «Хронический цианоз с полицитемией и увеличенной селезенкой: новое клиническое состояние». В западной литературе это заболевание часто обозначается как «болезнь Вакеса–Ослера».

С 1904 г. профессиональная деятельность Уильяма Ослера связана с Оксфордским университетом, куда его пригласили возглавить кафедру, чем удостоился величайшей почести, которую может заслужить человек, занимающийся медициной в Англии.

В отечественной литературе имеется недостаточная информация о жизни, профессиональной деятельности и тем более болезни и причине смерти сэра У. Ослера. Между тем болезнь знаменитых личностей представляет собой немаловажную страницу их жизни, оказывая порой существенное влияние на профессиональную творческую деятельность, качество и продолжительность жизни.

Цель статьи – знакомство современного врача-интерниста с последней болезнью знаменитого врача и ученого Уильяма Ослера на основании изложения и анализа имеющихся доступных сведений. Представленные данные о заболеваниях Ослера, в том числе о последней, ставшей для него фатальной болезни, основаны на документальных материалах (записки и письма самого Ослера, его ученика и лечащего врача доктора Александра Гибсона и даже записи медицинских сестер), воспоминаниях современников. О жизни и творчестве У. Ослера наиболее подробно рассказано в книге известного канадского нейрохирурга Харви Кушинга, ученика и сотрудника Ослера, ставшего его близким другом до самых последних дней жизни [1]. Сведения о течении последнего заболевания Ослера по-

лучены из заметок доктора А. Гибсона, представленных в виде фотокопий на страницах журнала [2] и его сообщения на заседании клуба Ослера в 1932 г. [3].

Анамнестические данные

В детском возрасте Ослер перенес тяжелый круп, в связи с чем семье пришлось отменить запланированную поездку в Дандас, Онтарио. К счастью, эта болезнь маленького Уильяма спасла семью от железнодорожной катастрофы Дежардена 19 марта 1857 г., в результате которой погибли более 100 пассажиров. Будучи студентом Монреальского университета, Ослер в возрасте 18 лет во время игры в регби получил травму голени, осложнившуюся, как считал Х. Кушинг, развитием остеомиелита, вызванного *Staphylococcus aureus* [1]. Однако в последующем Ослер не испытывал никаких проблем со стороны опорно-двигательного аппарата. В 1875 г. во время работы руководителем оспенного отделения Монреальской больницы общего профиля Ослер перенес оспу легкого течения, о чем имеется запись в его заметках, цитируемая Х. Кушингом: «Мой приступ оказался удивительно легким, всего было шестнадцать пустул, и из них только две располагались на моем лице; так что «моя красота не исчезла»» [1].

В некоторых биографических материалах об Ослере есть указание на неоднократное появление у него в возрасте 18–50 лет кожных поражений, которые расценивались как одно из проявлений кожного туберкулеза [4]. Подобные кожные изменения возникали обычно у медицинских работников, мануально контактировавших с различными источниками туберкулезной инфекции (прозекторы, лабораторные работники), и впервые описаны Лаэннеком под названием «бородавки прозектора» [5]. Известно, что Ослер произвел около 1 тыс. вскрытий в Монреале, Квебеке, Филадельфии и продолжал заниматься прозекторской деятельностью после переезда в Балтимору в больнице Джона Хопкинса [6]. Сам ученый, описывая появление у себя многочисленных кожных бородавок и их эволюцию, писал: «Я упорно воздерживался от местного лечения, чтобы наблюдать за его развитием» [7]. По свидетельству его главного биографа Х. Кушинга, собственные болезни служили Ослеру клинической моделью для изучения характера симптомов, особенностей течения заболевания, эффективности лечения, о чем он незамедлительно делал соответствующие заметки [1].

В зрелом возрасте у Ослера периодически возникали приступы почечной колики, об одном из которых сохранилось документальное подтверждение. Некий доктор Палмер Х. Футчер обнаружил в архивах своего отца Томаса Б. Футчера, скончавшегося в 1938 г., историю болезни У. Ослера, который перенес 31 декабря 1904 г. в Балтиморе приступ почечной колики. Диагноз заболевания звучал следующим образом: «Почечная колика, подагрический диатез». По-видимому, случился первый приступ почечной колики, о чем свидетельствует запись в истории болезни: «За редким исключением всегда был здоровым мужчиной. Никаких предыдущих атак, подобных нынешней, не было». А вот и описание самого приступа: «...во время чтения в библиотеке статьи “Непроходимость желчных протоков, вызванная круглыми червями”, ...у пациента возникли боли в левой поясничной области. Он сразу же направился домой, по дороге поймав такси. Боль постепенно становилась все сильнее и стала наиболее интенсивной, когда он добрался до дома. Около 6:30 вечера она была настолько сильной, что он был близок к обморочному состоянию. Он лег в постель, положил теплую грелку на левый бок и

почувствовал облегчение. Боль практически исчезла через два часа, но сохранялось чувство тяжести в левой поясничной области. Нарушения мочеиспускания не отмечались, цвет мочи не изменялся. Ан. мочи: уд. вес 1026, белок и глюкоза отсутствуют. Микроскопия осадка: цилиндры отсутствуют, эритроциты в незначительном количестве, многочисленные кристаллы оксалатов, кристаллы мочевиной кислоты отсутствуют. Заключение: наиболее вероятно, что почечная колика вызвана наличием камней» [8]. Таким образом, у Ослера диагностировали мочекаменную болезнь с развитием почечной колики, без клинико-лабораторных признаков пиелонефрита. Отсутствие кристаллов мочевиной кислоты в моче не подтверждает диагноз «подагрического диатеза», тем более что о других клинических проявлениях подагры не упоминается.

В одной из публикаций [9] приводится ссылка на появление у Ослера в 1902 г. симптомов стенокардии [10], а в другой сообщается о зловещих сновидениях Ослера, которому в 1917 г. якобы привиделось во сне вскрытие собственного тела после смерти от тяжелого приступа стенокардии [11]. Можно допустить, что подобные сновидения возникают у человека, страдающего и озабоченного заболеванием, представляющим угрозу для его жизни. Впрочем, подробные описания приступов стенокардии у Ослера в доступной биографической литературе не найдены, а Х. Кушинг в своем труде не упоминает о кардиальных проблемах Ослера. К тому же дальнейшее развитие клинических событий у него происходило не по кардиологическому сценарию.

Бронхолегочные заболевания

В патографической литературе об Ослере указывается на неоднократно возникавшие у него эпизоды бронхолегочных инфекций, некоторые из которых напоминали по своему течению пневмонию [4]. Первый эпизод, упоминаемый доктором Гибсоном без подробного описания, произошел в 1905 г. в Балтиморе [9]. В последующем имеется указание на перенесенную в декабре 1916 г. бронхолегочную инфекцию, по поводу которой больной в течение месяца находился на «домашнем режиме». В связи с этим можно предполагать наличие пневмонии, которая фигурирует как основное заболевание в перечне переносимых им бронхолегочных инфекций [4], хотя данная респираторная инфекция (пневмония?) 1916 г. не упоминается в записках доктора Гибсона. Один из эпизодов бронхолегочного заболевания (1918, Оксфорд) проявлялся, по свидетельству Гибсона, выделением «зеленоватой» мокроты, что позволяет предполагать инфекционный характер патологического процесса. Наиболее вероятно, что сэр Уильям Ослер, будучи курильщиком, страдал хроническим бронхитом с периодическими обострениями, частоту которых трудно определить. Не исключено, что его врач, А. Гибсон, указывал в своих заметках только на тяжелые обострения заболевания, возможно даже с развитием пневмонии, нарушающих состояние больного и требующих врачебной помощи [2]. Остальные же «приступы бронхита» протекали, по-видимому, относительно легко, без нарушения общего состояния и признаков дыхательной недостаточности. Об этом можно судить по упоминаниям самого Ослера, который в письме к своему другу иронизирует, что «наслаждался одним из повторяющихся приступов бронхита» и что «носил пневмококк в течение многих лет» [12].

Очередное обострение в июле 1919 г. проявлялось повышением температуры тела, кашлем с выделением ржавой мокроты, в связи с чем больной оказался вынужден несколь-

ко дней соблюдать постельный режим. Болезнь расценена самим Ослером как «анафилактический бронхиальный шок ко дню рождения» [2], что трудно поддается расшифровке и требует комментариев. Можно предполагать, что он имел в виду острый воспалительный процесс бронхиального дерева, возможно, с признаками бронхообструкции («анафилактический бронхиальный шок»), а будучи склонным к иронии и афоризмам, ассоциировал это заболевание со своим 70-летним юбилеем (12 июля 1919 г.). Однако клиническая симптоматика (тяжесть состояния, лихорадка, кашель с выделением «ржавой» мокроты) позволяла с высокой вероятностью предполагать наличие пневмонии. При анализе этого эпизода Х. Кушинг отмечает, что в своих личных заметках Ослер расценивал его как «скоропроходящий приступ бронхиальной пневмонии», после которой длительное время (в течение 4 нед) сохранялась астения (*постпневмоническая астения* – курсив наш). Кроме того, пациент потерял в массе тела около 21 фунта, однако восстановил силы во время продолжительного отпуска около 6 нед на острове Джерси в Исландии [1].

В некоторых биографических материалах об Ослере указывается на возможность наличия у него бронхоэктазов [12], которые нередко возникают у больных хроническим бронхитом и хронической обструктивной болезнью легких, особенно при далеко зашедшей стадии заболевания. Так, в одном из периодических изданий Монреальского университета Мак Гилла, альма-матер У. Ослера, публикуется высказывание доктора Фрейзера о возможном происхождении бронхоэктазов: «Вполне возможно, что у него долгое время была скрытая бронхоэктазия. Бронхоэктаз – это состояние, при котором дыхательные пути в легких постоянно повреждены и воспалены, иногда в результате перенесенной в детстве пневмонии, которая, возможно, была у Ослера. Тогда у него, возможно, развилась суперинфекция, к которой, как известно, склонны люди с бронхоэктазией. Затем инфекция, вероятно, распространилась в плевральное пространство, что проявилось симптомами его последней болезни» [13]. В то же время биографы Ослера не упоминают о постоянном выделении большого количества гнойной мокроты, что является ключевым симптомом бронхоэктазов, описанным еще Лаэннеком. Кроме того, судя по отсутствию дыхательной недостаточности и признаков бронхиальной обструкции, течение бронхолегочной патологии являлось не столь тяжелым и не достигало той стадии, при которой обычно развиваются бронхоэктазы у данной категории пациентов. Наиболее вероятно, что у Ослера имели место инфекционные обострения хронического бронхита, о чем свидетельствовало выделение «зеленой» мокроты. А утверждение самого ученого, что он «годами носил в себе пневмококк», оказалось, вероятно, не далеко от истины, поскольку *S. pneumoniae* является одним из основных этиологических агентов инфекционных обострений хронического бронхита [14].

Последняя болезнь

В конце сентября 1919 г. у Ослера, возвратившегося в Оксфорд из Эдинбурга, повысилась температура тела и начался сильный кашель, в связи с чем он находился на постельном режиме под присмотром сиделки. Внимательно наблюдая за течением своего заболевания и тщательно регистрируя симптомы, он сообщал друзьям в Балтимор о том, что у него имеется «небольшое ослабление дыхания в нижних отделах, но никаких хрипов или бронхиального дыхания». Подобная аускультативная симптоматика не позволяла говорить о развитии пневмонии. Ведущим симпто-

мом с самого начала заболевания стал приступообразный, интенсивный кашель, о чем свидетельствовали заметки самого Ослера и его медсестры. Единственным средством, приносящим облегчение, являлись инъекции препаратов опия и морфина. Обращала на себя внимание длительность течения болезни, симптомы которой сохранялись до ноября. В одной из заметок Ослер называл причиной заболевания «пневмококк 3 типа и *Moraxella catharralis*», а в другой квалифицировал свою болезнь как постгриппозную бронхопневмонию. При этом считал, что «у этих затяжных случаев гриппа в пожилом возрасте всегда есть только один конец». Затяжное течение заболевания Ослер пытался объяснить нетипичной этиологией, которая, как ему казалось, подтверждалась выделением из его мокроты в начале ноября *Hemophilus influenzae*. С позиций современной клинической микробиологии трактовка Ослером своего заболевания как гриппа, осложненного пневмонией, требует комментариев. Во времена Ослера считалось, что возбудителем гриппа является гемофильная палочка (*H. influenzae*), выделенная впервые у больного гриппом в 1889 г. русским ученым Афанасьевым, а в 1892 г. – немецким микробиологом Ричардом Пфайфером. Это ошибочное представление существовало до 1933 г., когда установили вирусную природу гриппа. Именно поэтому У. Ослер и его врач А. Гибсон, обозначавший возбудителя в своих записках как «Пфайфер» (по имени одного из первооткрывателей микроорганизма), оказались уверены после получения результатов микробиологического исследования в этиологии бронхолегочного заболевания. Кроме того, имя Ослера регулярно упоминается как одна из миллионов жертв пандемии испанского гриппа 1918–1919 гг. Однако начало его последней болезни относится к концу сентября 1919 г., когда масштабы пандемии значительно сократились. Тем не менее сам пациент и его лечащий врач продолжали считать, что речь шла о гриппе, на который несколько раз ссылались в своих заметках как на основную причину легочной инфекции, не связывая напрямую с пандемией [2]. Что касается этиологической роли *H. influenzae*, то в последующем установлено, что она является наряду с пневмококком ключевым возбудителем в развитии пневмонии и инфекционных обострений хронического бронхита. В связи с этим более корректным следовало считать, что Ослер как пациент, страдавший хроническим бронхитом, возможно, в рамках хронической обструктивной болезни легких, «носил многие годы», по его собственному выражению, не пневмококк, а гемофильную палочку. Именно *H. influenzae*, персистирующая в организме Ослера в доантибактериальную эру, являлась источником обострений хронического легочного процесса.

8 ноября 1919 г. произошло новое клиническое событие в виде повышения температуры тела, кашля, болей в грудной клетке (рис. 2). Ослер описал это событие в письме своему бывшему секретарю в Балтиморе, которое цитирует Х. Кушинг: «...Затем прошлой ночью, в одиннадцать часов, острый плеврит. Укол, а затем фейерверк, боль при кашле и глубоком вдохе, но через 12 часов начался приступ, который разорвал все плевральные прикрепления вдребезги, а вместе с ним и боль, с тех пор ни малейшего укола! но сухое трение, которое я чувствую сейчас, когда дышу, и слышу, как хрипы» [1].

В одной из записей доктора Гибсона имеется краткое резюме течения болезни в ноябре 1919 г.: «Инфлуэнца. Сэр У. Ослер. Начало болезни с простуды. Отмечался кашель, иногда в виде приступов. С левой стороны были слышны трахеальные и бронхиальные хрипы. Притупление звука

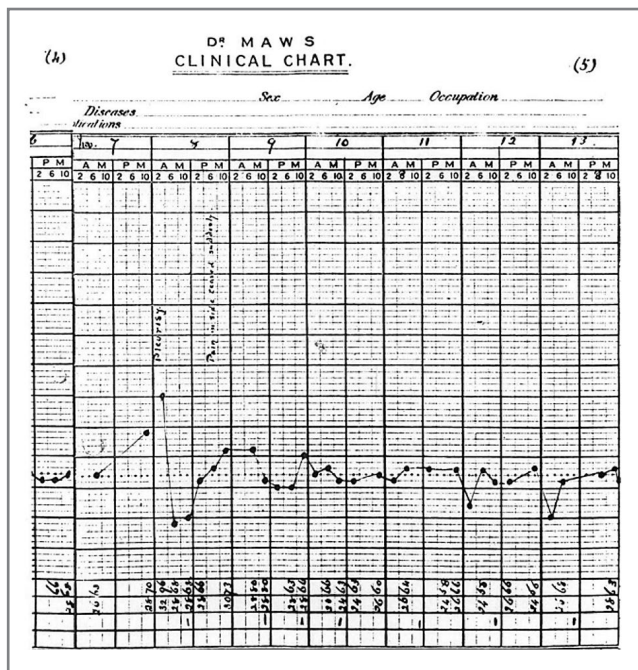


Рис. 2. Температурный лист больного У. Ослера (2-я неделя ноября 1919 г.). Пик повышения температуры зарегистрирован при развитии плеврита 8 ноября [2].

Fig. 2. Temperature sheet of the patient W. Osler (second week of November 1919). The peak of the temperature increase was recorded with the occurrence of pleurisy on November 8 [2].

и ослабление дыхания в нижних отделах левого легкого. В динамике та же картина (ослабление в нижних отделах справа) без дополнительных звуков. Ржавой мокроты не было. Пароксизмы кашля, один раз астматический кашель (ночной?), в последующем – приступообразный. После вставания больному стало лучше. 7 ноября 11.30 – тяжелая ночь из-за болей. 8 ноября – притупление звука в нижних отделах левого легкого и шум трения плевры ниже лопатки слева. 9 ноября 6.30 – приступ кашля, внезапное прекращение боли. Количество мокроты увеличилось. Притупление почти не определяется. Шум трения плевры сохраняется. 29 ноября влажные хрипы в нижних отделах с обеих сторон. Притупление звука в нижних отделах справа отсутствует. Как видно, доктор Гибсон и сам Ослер впервые указывают на появление клинических признаков плеврита (боль при глубоком вдохе, шум трения плевры), что также отмечено на температурном листе медсестры: «плеврит» ранним утром 8 ноября, а в 6 ч вечера в тот же день: «боль в боку внезапно прекратилась». Следует подчеркнуть, что наблюдение за больным осуществлялось в домашних условиях при отсутствии рентгенологического исследования и ограничивалось лишь гематологическими и микробиологическими анализами.

В начале декабря состояние Ослера значительно ухудшилось: вновь повысилась температура тела, появилась одышка (25–36 в минуту), тахикардии (70–110 уд/мин), наблюдалась потливость, рвота; 4 декабря отмечено повышение числа лейкоцитов до $27 \times 10^9/\text{л}$ при нормальных показателях гемоглобина. На основании данных физикального обследования диагностирован правосторонний плевральный выпот, в связи с чем 5 декабря произведен торакоцентез с удалением 12 унций (360 мл) прозрачной светлой жидкости, содержащей полиморфноядерные лейкоциты и

палочки Пфейфера (*H. influenzae*) [2]. На следующий день пациент провел спокойную ночь. Отмечалось неравномерное наполнение пульса и шум трения плевры в проекции правой нижней доли. Сохранение дыхательных шумов справа при аускультации свидетельствовало о незначительном количестве жидкости в плевральной полости. Над левым легким по задней поверхности выслушивались не звонкие хрипы, напоминающие крепитацию, но признаков наличия жидкости в левой плевральной области не выявлялось; 14 декабря произведен повторный торакоцентез и удалено 13 унций (390 мл) жидкости [2].

В связи с ухудшением состояния больного и возникшем предположении о наличии эмпиемы с целью осуществления доступа к карману предполагаемой междолевой эмпиемы врачи Гордон Уотсон и Артур Доддс-Паркер произвели 22 декабря резекцию (около 3 дюймов) правого IX ребра, открывшую большую полость, содержащую густую, неприятно пахнущую, окрашенную кровью жидкость. Установлено два дренажа [2]. Операция проводилась в домашних условиях, что вызвало неоднозначную оценку врачей. Однако, по мнению цитированного выше доктора Фрейзера, «...у Ослера и Гибсона не было иного выбора, кроме как прибегнуть к хирургическому вмешательству, чтобы попытаться откачать плевральный гной» [13]. Отделяемое из дренажа являлось необильным и прекратилось через 3 дня, но спустя 4 дня возникло сильное кровотечение из послеоперационной раны, послужившее непосредственной причиной смерти больного 29 декабря.

Патологоанатомическое вскрытие знаменитого пациента проводилось по просьбе самого умирающего Ослера его лечащим врачом, доктором Александром Гибсоном. Протокол вскрытия с комментариями самого Гибсона, как и приведенные материалы о течении заболевания Ослера, представлены в виде фотодокументов (заметки и письма доктора А. Гибсона) в одной из статей, касающейся его последней болезни [2]. В правой нижней доле обнаружены многочисленные небольшие абсцессы, от 5 до 2 см в диаметре, на разных стадиях развития. Многие бронхи оказались расширены, с утолщенными стенками. Из некоторых бронхов выделяется гной кремового цвета. В верхней доле правого и обеих долях левого легкого выраженной патологии не выявлено, за исключением небольшого отека. В правом главном бронхе отмечались признаки воспаления. На диафрагмальной поверхности нижней доли левого легкого обнаружен небольшой фибринозный плеврит. Легочные сосуды являлись нормальными. Не обнаружено бронхиальной карциномы, наличие которой предполагалось с учетом длительного курения Ослера [15]. Другая патология включала коронарный атеросклероз, особенно левой передней нисходящей артерии, которая кальцифицирована и стенозирована, что могло стать причиной упоминавшейся выше стенокардии. Обнаружены незначительные атеросклеротические поражения артерий почек, а в корковом веществе слева – рассеянные отложения уратов, что подтверждало клинический диагноз мочекаменной болезни, но не позволяло идентифицировать природу нефролитиаза (ураты? оксалаты? и др.). Середина правой большеберцовой кости представляла собой небольшой выступ с вышележащим шрамом, оставшимся, без сомнения, в результате старой травмы и перенесенного остеомиелита [2].

Таким образом, Уильям Ослер страдал хроническим бронхитом с наличием бронхоэктазов, проявлявшегося частыми обострениями, некоторые из которых, вероятно, осложнялись развитием пневмонии. Последнее заболевание расценивалось как пневмония, вызванная *H. influenzae*

и осложнившаяся развитием абсцессов легкого и эмпиемы плевры. Проводились дважды торакоцентезы с получением небольшого количества жидкости. Ввиду отсутствия клинического эффекта (признаки интоксикации, дыхательная недостаточность, аускультативная симптоматика, лейкоцитоз) с целью обеспечения доступа в междолевой карман эмпиемы произведена резекция ребра с установлением дренажей. Операция осложнилась развитием кровотечения из послеоперационной раны, ставшей непосредственной причиной смерти. При патологоанатомическом исследовании выявлены признаки гнойного бронхита с утолщением стенок и расширением многих бронхов (бронхоэктзы?), несколько абсцессов на разных стадиях развития в нижней доле правого легкого и наличием фибринозного плеврита на диафрагмальной поверхности левого легкого. Кроме того, выявлен морфологический субстрат ишемической болезни сердца в виде атеросклероза венечных артерий с их кальцификацией и сужением просвета. Своей головной мозг Ослер завещал Институту Вистара в Филадельфии, откуда через 40 лет мозг временно отправлен для исследования в Монреаль [16]. Результаты исследования свидетельствовали об отсутствии дегенеративных и атрофических изменений в мозгу, несмотря на атеросклероз церебральных артерий [17].

На всем протяжении своей последней болезни знаменитый врач отчетливо сознавал, что его смерть неминуе-

ма, хотя сохранял свою легендарную жизнерадостность, часто уверяя окружающих, что может еще «почувствовать запах розы над плесенью». Незадолго до кончины в беседе со своим другом, доктором А. Маллоком, дававшим советы по поводу его заболевания, Ослер в последний раз грустно пошутил: «Арчи, чудак ты старый! Я наблюдаю этот случай уже 2 месяца – жаль только, не увижу результатов вскрытия» [18]. Великий врач и ученый встретил смерть, оставаясь верным одному из своих жизненных идеалов: «Быть готовым, когда наступит день скорби и горя, встретить его с мужеством, подобающим мужчине».

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.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cushing H. The life of Sir William Osler. Oxford: Clarendon Press, 1925.
- Barondess JA. A case of empyema: notes on the last illness of Sir William Osler. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1975;86:59-72.
- Gibson AG. Osler – A Retrospect. Read before the Oxford Osler Club, 24 February, 1932. Unpublished.
- Bryan ChS. Fever, famine, and war: William Osler as an infectious diseases specialist. *Clinical Infectious Diseases.* 1996;23:1139-49. DOI:10.1093/clinids/23.5.1139
- Tigoulet F, Fournier V, Caumes E. Clinical forms of the cutaneous tuberculosis. *Bull Soc Pathol Exot.* 2003;96(5):362-7.
- Lucey BP, Grover M, Hutchins GM. Did Sir William Osler Perform an Autopsy at The Johns Hopkins Hospital? *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(2):261-4. DOI:10.5858/2008-132-261-DSWOPA
- Osler W. The anatomical tubercle. *Montreal Med J.* 1888-1889;17:418-9.
- Futcher TB. Dr. Osler renal stones. *Arch Intern Med (Chic).* 1949;84(1):40. DOI:10.1001/archinte.1949.00230010050009
- Buchanan WW. Sir William Osler (1849–1919): the early years, with special referens to his boyhood days in DUNDAS, CANADA. *Proc R Coll Physicians Edinb.* 2001;31:155-68.
- Golden RL. Sir William Osler's angina pectoris and other disorders. *Am J Cardiol.* 1987;60:175-8. DOI:10.1016/0002-9149(87)91008-3
- Roland CG. Sir William Osler's dreams and nightmares. *Bull Hist Med.* 1980;54:418-46.
- Wrong O. Osler and my father. *J R Soc Med.* 2003;96(9):462-4. DOI:10.1258/jrsm.96.9.462
- Remembering Osler's death 100 years ago. Health e-News. McGill faculty of medicine and health sciences electronic newsletter. Browse > Home, Saturday, November 6th, 2021.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020. Available at: <https://goldcopd.org>. Accessed: 16.01.2023.
- Robb-Smith AHT. Did Sir William Osler have carcinoma of the lung? Sir William Osler and the Tonypandy phenomenon (in two parts). *Chest.* 1974;66:712-6. 1975; 67:82-7.
- Feindel W. Osler's brain again. *Osler Libr Newsl.* 1990;(64):1-3.
- Mathieson G. Neuropathological Report M 187. Sir William Osler. Age 70. Brain received from Wistar Institute. Montreal Neurological Institute, Laboratory of Neuropathology, 1959.
- Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Ахманов М.С. Очерки истории медицины. СПб. 2015; с. 257-65 [Churilov LP, Stroev YuI, Ahmanov MS. Ocherki istorii meditsiny. Saint Petersburg. 2015; p. 257-65 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.01.2023



OMNIDOCTOR.RU