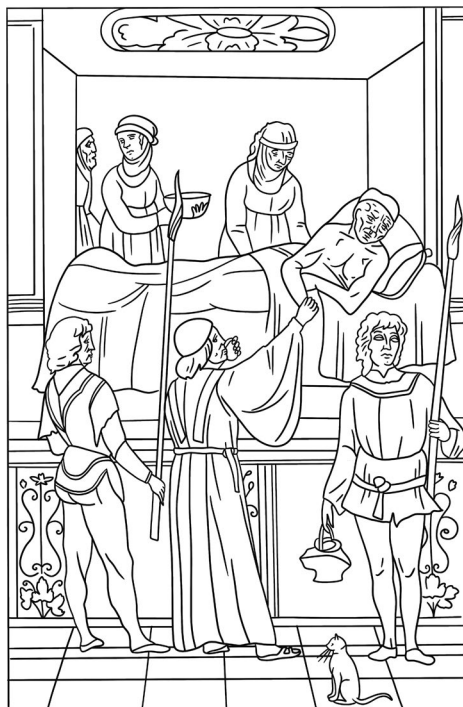


TER-ARKHIV.RU

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



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 96

—
8.2024

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:
editor@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 337)

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:
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 11 000 экз.
Свободная цена

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

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 96

8.2024

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 лечения

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),
Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),
Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), С.П. 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.) includ-
ed in the List of Leading Peer-reviewed Scientific
Journals published in the Russian Federation in which
publishing the main results of dissertation research
for scientific degrees of Candidate of Sciences and
Doctor of Sciences is recommended.

Founder: Terapevt 92

Publisher: Consilium Medicum
Publisher's address:
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:
editor@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 337)

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

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

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 96

8.2024

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*

Treatment issues

EDITORIAL BOARD

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

И.В. Маев, К.А. Великолуз
Цитомегаловирусная инфекция в гастроэнтерологии

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**А.А. Свистунов, М.А. Осадчук,
Е.Д. Миронова, Ю.С. Крылова** 
Клинико-эндоскопические, лабораторные
и иммуноморфологические показатели
в прогнозировании возникновения колоректального рака
у больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки

**Е.А. Куприянова, С.Р. Абдулхаков, Р.К. Исмагилова,
Д.Д. Сафина, А.Р. Ахтереева, Р.Р. Галимова, А.Г. Сафин,
Т.В. Григорьева, Р.А. Абдулхаков** 
Распространенность мутаций, определяющих
формирование резистентности *Helicobacter pylori*
к антибактериальным препаратам, в городе Казани

**В.А. Отделенов, Е.Б. Клейменова, М.Д. Нигматулова,
С.А. Пающик, О.Д. Духанина, Л.П. Яшина, Д.А. Сычев**
Выявление ошибок антикоагулянтной терапии
по триггерам

**Д.Н. Андреев, И.В. Маев, Д.С. Бордин, С.Р. Абдулхаков,
Р.И. Шабуров, Ф.С. Соколов**
Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной
болезни в России: метаанализ популяционных
исследований

**И.В. Маев, Г.Л. Юренев, Е.В. Баркалова, М.А. Овсепян,
Д.Н. Андреев, Р.И. Шабуров**
Персонализированная диагностика пациентов
с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
с позиций суточной рН-импедансометрии и манометрии
пищевода высокого разрешения

**А.Н. Сасунова, А.А. Гончаров, К.М. Ганпарова,
В.А. Исаков**
Взаимосвязь сахарного диабета и неалкогольной жировой
болезни печени: клинико-инструментальное парное
исследование

**С.В. Недогода, М.В. Журавлева, С.Н. Терещенко,
А.С. Саласюк, И.В. Жиров, И.Н. Барыкина, В.О. Лутова,
Е.А. Попова**
Клинико-экономический анализ применения
лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов
с хронической сердечной недостаточностью со сниженной
фракцией выброса левого желудочка в различных
подгруппах стандартной терапии в Российской
Федерации

**И.Е. Хатков, К.А. Лесько, Е.А. Дубцова, С.Г. Хомерики,
Н.С. Карнаухов, Л.В. Винокурова, Е.И. Шурьгина,
Н.В. Макаренко, Р.Е. Израйлов, И.В. Савина,
Д.А. Салимгереева, М.А. Кирюкова, Д.С. Бордин** 
Возможности постобработки результатов
мультиспиральной компьютерной томографии
в неинвазивной диагностике фиброза поджелудочной
железы

EDITORIAL ARTICLE

723 Igor V. Maev, Konstantin A. Velikolug
Cytomegalovirus infection in gastroenterology

ORIGINAL ARTICLES

**732 Andrey A. Svistunov, Mikhail A. Osadchuk,
Ekaterina D. Mironova, Iuliia S. Krylova** 
Clinical, endoscopic, laboratory and immunomorphological
parameters in predicting the occurrence of colorectal cancer
in patients with diverticular disease of the colon

**739 Elena A. Kupriyanova, Sayar R. Abdulkhakov,
Ruzilya K. Ismagilova, Dilyara D. Safina,
Alsu R. Akhtereeva, Raushania R. Galimova,
Ayrat G. Safin, Tatiana V. Grigoryeva,
Rustam A. Abdulkhakov** 
The prevalence of mutations underlying development
of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Kazan

**744 Vitaly A. Otdelenov, Elena B. Kleymenova,
Maria D. Nigmatkulova, Svetlana A. Payushchik,
Olga D. Dukhanina, Liubov P. Yashina, Dmitry A. Sychev**
Detection of anticoagulant medication errors by triggers

**751 Dmitry N. Andreev, Igor V. Maev, Dmitry S. Bordin,
Sayar R. Abdulkhakov, Rafik I. Shaburov, Philipp S. Sokolov**
Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Russia:
a meta-analysis of population-based studies

**757 Igor V. Maev, Georgy L. Yurenev, Elena V. Barkalova,
Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev, Rafik I. Shaburov**
Personalized diagnosis of patients with gastroesophageal
reflux disease using 24-hour pH-impedance testing and high-
resolution esophageal manometry

**764 Armida N. Sasunova, Alexey A. Goncharov,
Kamilat M. Gapparova, Vasily A. Isakov**
The relationship between diabetes mellitus and non-alcoholic
fatty liver disease: a clinical and instrumental paired study

**771 Sergey V. Nedogoda, Marina V. Zhuravleva,
Sergey N. Tereshchenko, Alla S. Salasyuk, Igor V. Zhirov,
Irina N. Barykina, Viktoria O. Lutova, Ekaterina A. Popova**
Clinical and economic analysis of the use of dapagliflozin
in patients with chronic heart failure with reduced left
ventricular ejection fraction in various subgroups of standard
therapy in the Russian Federation

**780 Igor E. Khatkov, Konstantin A. Lesko, Elena A. Dubtsova,
Sergey G. Khomeriki, Nikolay S. Karnaukhov,
Ludmila V. Vinokurova, Elena I. Shurygina,
Nadezhda V. Makarenko, Roman E. Izrailov,
Irina V. Savina, Diana A. Salimgereeva,
Mariia A. Kiriukova, Dmitriy S. Bordin** 
Possibilities of post-processing of multislice computed
tomography results in non-invasive diagnosis of pancreatic
fibrosis

Д.А. Иванова, Е.М. Белиловский, Е.М. Богородская, М.Н. Решетников, Д.В. Плоткин, В.Б. Авдентова
Влияние сопутствующей патологии на исходы лечения больных туберкулезом

К.В. Козлов, О.В. Мальцев, К.В. Касьяненко, В.С. Сукачев, Ю.И. Ляшенко, А.А. Косухина
Сравнительная оценка клинической эффективности применения противовирусных препаратов прямого действия у амбулаторных пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями

В.В. Цуканов, Е.В. Онучина, А.В. Васютин, Б.Б. Дамбаева, Ю.Л. Тонких, Н.В. Павлова
Эффективность рабепразола для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в рамках 7-дневного неинтервенционного исследования

ОБЗОРЫ

М.Д. Муксинова, Ю.Ф. Осмоловская, И.В. Леонтьева, М.А. Галаева, О.В. Стукалова, А.Г. Бениашвили, А.А. Сафиуллина, И.В. Жиров, С.Н. Терещенко
Синдром Барта у взрослого пациента: обзор проблемы и описание клинического случая

И.В. Меньшикова
Гиалуроновая кислота в лечении остеоартрита: инновации в инъекционной терапии

О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.Г. Чучалин
Ферритин как биомаркер старения: геропротекторные пептиды стандартизированного гидролизата плаценты человека

Е.В. Ших, Е.Д. Хайтович, Д.Н. Цветков
Экстракты лекарственных растений в гепатопротекции: антиоксидантные и иммуномодулирующие эффекты

КОНСЕНСУС

С.Н. Авдеев, Е.А. Шабанов, Л.М. Куделя, В.Д. Федотов, Е.А. Демчук, В.В. Цома, Ю.В. Богданова, Н.Д. Пономарева, О.Ю. Позднякова, И.В. Петряков
Резолюция совета экспертов по актуальным вопросам диагностики бронхиальной астмы и ХОБЛ: текущие вызовы и современные подходы к их решению

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

В.И. Бородулин, Е.Н. Банзелюк, А.В. Тополянский
Об институционализации отечественной пульмонологии: второй и третий этапы ее истории

790 Diana A. Ivanova, Evgeny M. Belilovskiy, Elena M. Bogorodskaya, Mikhail N. Reshetnikov, Dmitriy V. Plotkin, Viktoria B. Avdentova
The influence of comorbidities on treatment outcomes in patients with tuberculosis

797 Konstantin V. Kozlov, Oleg V. Maltsev, Kristina V. Kasyanenko, Vitalii S. Sukachev, Yuri I. Lyashenko, Anastasia A. Kosuhina
Comparative assessment of the clinical effectiveness of direct-acting antiviral drugs in outpatient patients with acute respiratory viral infections

804 Vladislav V. Tsukanov, Elena V. Onuchina, Alexander V. Vasyutin, Bairma B. Dambaeva, Julia L. Tonkikh, Nadezhda V. Pavlova
Efficacy of rabeprazole for the treatment of gastroesophageal reflux disease in a 7-day non-interventional trial

REVIEWS

812 Marina D. Muksinova, Yulia F. Osmolovskaya, Irina V. Leontyeva, Mareta A. Galaeva, Olga V. Stukalova, Allan G. Beniashvili, Alfiya A. Safiullina, Igor V. Zhiron, Sergey N. Tereshchenko
Barth syndrome in an adult patient: an overview of the problem and case report

820 Irina V. Menshikova
Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis: innovations in injection therapy

826 Olga A. Gromova, Ivan Iu. Torshin, Alexander G. Chuchalin
Ferritin as a biomarker of aging: geroprotective peptides of standardized human placental hydrolysate

836 Evgenia V. Shikh, Evgeniy D. Khaytovich, Dmitry N. Tsvetkov
Herbal extracts in hepatoprotection: antioxidant and immunomodulatory effects

CONSENSUS

846 Sergey N. Avdeev, Evgeny A. Shabanov, Liubov M. Kudelya, Vasily D. Fedotov, Elena A. Demchuk, Vera V. Tsoma, Yulia V. Bogdanova, Natalia D. Ponomareva, Oksana Yu. Pozdnyakova, Igor V. Petryakov
Resolution of advisory board on issues in the diagnosis of asthma and COPD: current challenges and modern approaches to their resolution

HISTORY OF MEDICINE

852 Vladimir I. Borodulin, Egor N. Banzelyuk, Aleksey V. Topolyanskiy
On the institutionalization of Russian pulmonology: the second and third stages of its history

Цитомегаловирусная инфекция в гастроэнтерологии

И.В. Маев¹, К.А. Великолуг²

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ООО «МедлайН – Сервис», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Осветить актуальность гастроинтестинальных проявлений цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), выделить основные факторы риска ее развития, а также современные тенденции в диагностике и лечении.

Основные положения. ЦМВИ является одним из самых распространенных оппортунистических заболеваний, которое характеризуется многообразием проявлений от бессимптомного течения до тяжелых генерализованных форм с поражением внутренних органов и систем организма. Распространенность ЦМВИ во всем мире составляет 20–95%. Особое внимание уделяется своевременной диагностике, лечению и профилактике ЦМВИ. «Золотым стандартом» в диагностике болезней органов пищеварения, ассоциированных с ЦМВИ, являются иммуногистохимическое исследование и обнаружение ДНК цитомегаловируса в тканях методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Несомненный интерес в диагностике ЦМВИ представляет обнаружение ДНК цитомегаловируса в кале методом цифровой ПЦР. По сравнению с количественной цифровой ПЦР обладает более высокой точностью и чувствительностью. В терапии 1-й линии препаратами выбора являются ганцикловир и валганцикловир. Для лечения пациентов с ЦМВИ, рефрактерной к одной или нескольким предшествующим терапиям, успешно применяют марибавир. Одно из перспективных направлений в лечении цитомегаловирусного колита у пациентов с язвенным колитом – трансплантация фекальной микробиоты.

Заключение. Своевременное выявление факторов риска развития ЦМВИ, внедрение инновационных методов и подходов в диагностике, использование эффективных методов лечения болезней органов пищеварения, ассоциированных с ЦМВИ, позволяют улучшить прогноз основного заболевания и снизить риск развития urgentных состояний в гастроэнтерологии.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, эпидемиология, этиология, патогенез, факторы риска, болезни органов пищеварения, клинические аспекты, диагностика, лечение, профилактика

Цитирование: Маев И.В., Великолуг К.А. Цитомегаловирусная инфекция в гастроэнтерологии. Терапевтический архив. 2024;96(8):723–731. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202814

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Этиология, патогенез, эпидемиология заболевания

Актуальной проблемой современного здравоохранения является распространенность оппортунистических инфекций среди населения. Особое внимание среди них уделяется цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ).

Европейским региональным бюро Всемирной организации здравоохранения ЦМВИ отнесена к числу болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии [1].

Заболевание впервые описал в 1881 г. немецкий патологоанатом Н. Ribbert, который впервые обнаружил цитомегалические клетки и связал их появление с компенсаторной гипертрофией почек при врожденном сифилисе, а в последующем назвал их клетками, похожими на простейших. Термин «цитомегалия» предложен в 1921 г. E. Goodpasture и F. Talbot. В 1926 г. R. Cole и A. Kuttner обосновали вирусную природу цитомегалии. В 1956 г. M. Smith и W. Rowe выделили цитомегаловирус (ЦМВ) на чувствительных клеточных культурах. Вне организма ЦМВ человека развивается в культурах человеческих фибробластов [2].

В изучении ЦМВИ значительная роль принадлежит таким известным и ведущим отечественным ученым, как В.М. Жданов, В.И. Гаврилов, С.А. Демидова и др.

По состоянию на июль 2019 г. согласно данным Международного комитета по таксономии вирусов отряд *Herpesvirales* состоит из 3 семейств: *Alloherpesviridae*, *Herpesviridae*, *Malacoherpesviridae*. Семейство *Herpesviridae*

включает 3 подсемейства: *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae*, *Gammaherpesvirinae*, а также 13 родов и 80 видов. ЦМВ представляет собой род вирусов из подсемейства *Betaherpesvirinae* семейства *Herpesviridae*. «Семьи» прошли долгий эволюционный процесс, поскольку считается, что их общий предок появился еще до дивергенции позвоночных животных от беспозвоночных около 900 млн лет назад. Длительная коэволюция объясняет высокую адаптивность ЦМВ к иммунному ответу хозяина [3–6].

Особенностями ЦМВ являются крупный геном, содержащий ДНК, возможность репликации без повреждения клетки, малая цитопатогенность в культуре ткани, медленная репликация, сравнительно низкая вирулентность, существенное подавление клеточного иммунитета. Вирионы имеют диаметр около 200 нм и представляют собой двухтяжевые молекулы ДНК, заключенные в нуклеокапсид, окруженный тегументом, покрытым липопротеидной оболочкой [7–9].

При постнатальной ЦМВИ входными воротами для возбудителя служат слизистые оболочки (СО) ротоглотки, дыхательной системы, пищеварительного и генитального трактов. После преодоления вирусом входных ворот и его локального размножения наступает кратковременная виремия, а моноциты и лимфоциты переносят вирус к различным органам [10].

При острой ЦМВИ вирус поражает преимущественно эпителиальные клетки (ЭК) легких, печени, кишечника

Информация об авторах / Information about the authors

✉Великолуг Константин Александрович – д-р мед. наук, врач-гастроэнтеролог, врач-эндоскопист высшей квалификационной категории ООО «МедлайН – Сервис». E-mail: Vel_71@mail.ru

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

✉Konstantin A. Velikolug. E-mail: Vel_71@mail.ru

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

Cytomegalovirus infection in gastroenterology

Igor V. Maev¹, Konstantin A. Velikolug²

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

²MedlayN – Service, LLC, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To highlight the relevance of gastrointestinal manifestations of cytomegalovirus infection (CMVI), to highlight the main risk factors for the development of this pathology, current trends in diagnosis and treatment.

Key points. CMVI is one of the most common opportunistic diseases, characterized by a variety of manifestations from asymptomatic to severe generalized forms affecting internal organs and body systems. The prevalence of CMVI worldwide ranges from 20 to 95%. Particular attention is paid to timely diagnosis, treatment and prevention of CMVI. The “gold standard” in the diagnosis of digestive diseases associated with CMVI is immunohistochemical examination and detection of cytomegalovirus (CMV) DNA in tissues using the polymerase chain reaction (PCR). Of undoubted interest in the diagnosis of CMV is the detection of CMV DNA in stool using digital PCR. Compared to quantitative PCR, digital PCR has higher accuracy and sensitivity. As first-line therapy, the drugs of choice are ganciclovir and valganciclovir. Maribavir has been successfully used to treat patients with CMV infection refractory to one or more previous therapies. One of the promising directions in the treatment of cytomegalovirus colitis in patients with ulcerative colitis is fecal microbiota transplantation.

Conclusion. Timely identification of risk factors for the development of CMV infection, the introduction of innovative methods and approaches in diagnosis, and the use of effective methods for treating diseases of the digestive system associated with CMV infection can improve the prognosis of the underlying disease and reduce the risk of developing urgent conditions in gastroenterology.

Keywords: cytomegalovirus infection, epidemiology, etiology, pathogenesis, risk factors, diseases of the digestive system, clinical aspects, diagnosis, treatment, prevention

For citation: Maev IV, Velikolug K.A. Cytomegalovirus infection in gastroenterology. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(8):723–731. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202814

ка, почек, мочевого пузыря, молочных и слюнных желез, генитального тракта. Поражение ЭК облегчает вирусную трансмиссию подлежащим тканям и инфицирование фибробластов. ЦМВ может инфицировать нервные клетки, клетки гладкой мускулатуры, клетки стромы костного мозга [11].

Вирус персистирует и размножается в эндотелиоцитах. Инфицированные эндотелиальные клетки крупных сосудов являются резервуарами ЦМВ и вносят свой вклад в вирулентность, передавая вирус циркулирующим моноцитам. Вирусная инфекция в микрососудах приводит к разрушению зараженных эндотелиальных клеток, их слущиванию, образованию микротромбов. ЦМВИ в микрососудах вызывает постепенное продуктивное поражение всех слоев сосудистой стенки, приводящее к склеротическим изменениям, стенозу и облитерации сосудов. Тромботические осложнения в основном представлены тромбозом легочной артерии, тромбозом глубоких вен нижних конечностей, тромбозом мезентериальных сосудов [12].

ЦМВ индуцирует хроническую латентную инфекцию. Резервуаром вирусных частиц служат моноциты, лимфоциты, эндотелиальные клетки и ЭК [13].

При иммунологических нарушениях могут происходить возобновление репликации вируса, виремия, диссеминация возбудителя, развиваться клинически выраженные заболевания. Активность вирусной репликации, риск манифестации ЦМВИ, тяжесть ее течения во многом определяет глубина иммуносупрессии, прежде всего уровень снижения количества CD4-лимфоцитов в крови [13].

На раннем этапе жизни ЦМВИ может влиять на состав бактериального кишечного микробиома и его связь с развивающейся иммунной системой [14].

Пациенты с дисфункциональным адаптивным иммунным ответом подвергаются более высокому риску развития тяжелой ЦМВИ с поражением различных органов. ЦМВИ может иметь различные клинические проявления: от лихорадки, сиалоаденита, мононуклеозоподобного синдрома, поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) до развития генерализованных форм с последовательным вовлечением в процесс всех органов и систем [2, 15].

В настоящее время в клинической практике используется понятие «цитомегаловирусная болезнь» (ЦМВБ), под которым подразумевается ЦМВИ, протекающая с поражением органов-мишеней, имеющая молекулярно-генетическое, культуральное, гистологическое и иммуногистохимическое подтверждение поражения ЦМВ определенного органа. ЦМВБ является ведущей причиной высокой заболеваемости и смертности у пациентов с синдромом приобретенного иммунного дефицита. Даже в эпоху антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированные пациенты остаются в группе риска развития ЦМВБ. У многих больных, начавших антиретровирусную терапию, дисрегуляция иммунитета приводит к развитию синдрома восстановления иммунитета, отличительным признаком которого является парадоксальное ухудшение на фоне уже ранее диагностированного инфекционного заболевания или развитие новой инфекционной патологии вскоре после начала терапии [16–21].

Актуальной проблемой остается изучение влияния ЦМВИ на пациентов, перенесших трансплантацию солидных органов. Частота развития ЦМВИ у ЦМВ-серонегативных больных, получивших трансплантат от серопозитивного донора (R-/D+), может достигать 78–88% [22, 23].

ЦМВИ может встречаться у больных с общим вариабельным иммунодефицитом, характеризующимся низким уровнем антител, особенно типов иммуноглобулинов (Ig G, M и A [24].

Факторами риска развития внутриутробной ЦМВИ являются предшествующие аборты, выкидыши, мертворождения, ранние детские смерти, юный возраст матери, наличие хронической патологии, осложненное течение настоящей беременности. Факторами риска ЦМВИ на первом году жизни у здоровых детей могут быть грудное вскармливание и этническая принадлежность родителей [14].

Факторами риска развития ЦМВИ у взрослых являются воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), стероидная терапия (СТ), химиотерапия, ВИЧ-инфекция, использование искусственной вентиляции легких, длительное пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии, трансплантация солидных органов, аллогенных гемопоэтических стволовых клеток [25–27].

По данным J. Ко и соавт. (2014 г.), независимыми факторами риска развития ЦМВИ у онкологических больных являются мужской пол, низкий индекс массы тела, лимфопения, онкогематологические заболевания, СТ, гемотранфузия [28].

Источником инфекции является только инфицированный человек. Вирус может находиться в слюне, молоке, моче, испражнениях, семенной жидкости, секрете шейки матки. Инфекция передается воздушно-капельным, контактным, половым путем. Перинатальная передача ЦМВ происходит трансплацентарно или постнатально. Возможна также передача инфекции при трансплантации органов и при переливании крови инфицированного донора. Инкубационный период длится в среднем 30–40 дней. Врожденная ЦМВИ диагностируется при наличии клинико-лабораторной картины до 21-го дня жизни [29–31].

У инфицированных ЦМВ женщин вирус выделяется с грудным молоком и обнаруживается методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в сыровотке грудного молока в 70% случаев. Вероятность постнатального инфицирования новорожденного при грудном вскармливании составляет 39–59% и возрастает при вирусной нагрузке более 7×10^3 копий/мл. После инфицирования через молоко дети выделяют вирус через 3 нед – 3 мес [32].

В настоящее время в мире отмечается рост заболеваемости ЦМВИ, что связано как с улучшением качества диагностики, так и с истинным ростом заболевания. Распространенность ЦМВИ во всем мире составляет 20–95% и зависит от возраста, социально-экономического статуса личности и региона проживания, значительно увеличивается с возрастом и существенно выше в странах третьего мира. Первичное инфицирование чаще происходит в детстве, поэтому большинство взрослого населения имеет специфические антитела IgG к ЦМВ. Будучи инфицированным, человек остается вирусоносителем в течение всей жизни, соответственно, чаще всего заболевание проявляется как латентное персистирование вируса [33]. Интересно, что в Сингапуре, который считается высокоразвитой страной, распространенность ЦМВИ у людей старше 65 лет составляет 95% [34], во Франции – 40%, в США – 42–95%. Среди серопозитивных лиц чаще всего встречаются женщины, пожилые люди, неиспаноязычные чернокожие, американцы мексиканского происхождения. Распространению инфекции способствуют неудовлетворительные условия проживания: скученность, отсутствие социально-бытовых удобств, нехватка средств гигиены, санитарии и т.д. [35, 36]. Доля серопозитивных лиц в Российской Федерации составляет 77–90%, при этом региональные различия существенны [37].

Чем выше уровень экономического благосостояния населения, тем выше средний возраст инфицирования ЦМВ и тем меньше доля инфицированных женщин детородного возраста. Так, в Центральной и Южной Америке, Индии инфицированы более 90% женщин репродуктивного возраста [32]. Среди беременных специфические антитела к ЦМВ определяются от 40% в развитых и до 100% в развивающихся странах. Активная инфекция у беременной женщины представляет опасность для плода, т.к. риск при первичном инфицировании составляет 50%, а при реактивации – 5%. Частота внутриутробной передачи ЦМВ находится в пределах 0,2–2,2%, в среднем составляя 1% в популяции [1, 7].

Клинические аспекты

ЦМВИ, сопровождающаяся поражением ЖКТ, является одной из основных причин заболеваемости и смертно-

сти у пациентов с ослабленным иммунитетом за счет реактивации латентного вируса или первичной инфекции.

Первичная ЦМВИ часто протекает бессимптомно или субклинически. При наличии симптомов у взрослых ее часто описывают как самоограничивающийся мононуклеозоподобный синдром, который характеризуется лихорадкой, сыпью и лейкоцитозом с менее выраженной шейной лимфаденопатией, чем у детей, и вызывается вирусом Эпштейна–Барр [38].

По данным исследования, проведенного M. Caplan и соавт. (2021 г.), отмечается высокая (68%) доля заболеваний ЖКТ, вызванных ЦМВ [18].

При ЦМВИ поражение верхних и нижних отделов ЖКТ наблюдается не только у иммунокомпрометированных, но и у иммунокомпетентных пациентов [39].

Из верхних отделов ЖКТ в воспалительный процесс вовлекаются среднегрудной, нижнегрудной сегменты пищевода (88%) и антральный отдел желудка (84%) [40, 41].

Клиническая картина цитомегаловирусного эзофагита (ЦМВ-эзофагита) и цитомегаловирусного гастрита (ЦМВ-гастрита) весьма разнообразна, вариабельна и зависит от локализации и тяжести поражения. По данным H. Wang и соавт. (2016 г.), одинофагия, дисфагия (44%) и боль в надчревной области (31%) являлись наиболее частыми симптомами у больных с ЦМВ-эзофагитом [41], в то время как согласно другим данным [42] боль в надчревной области отмечалась в 39% случаев, желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) – в 20%, тошнота и рвота – в 13%. Бессимптомное течение заболевания наблюдалось в 7% случаев. У больных с ЦМВ-эзофагитом острая почечная недостаточность и госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии являются предикторами внутрибольничной смертности [43].

D. Murakami и соавт. (2021 г.) зарегистрирован первый случай ЦМВ-эзофагита, возникшего при поверхностном умеренно дифференцированном плоскоклеточном раке пищевода у иммунокомпетентного пациента [44].

Эндоскопическая картина поражения верхних отделов ЖКТ может быть неспецифичной: от незначительно воспаленной СО до эрозий и язв. Язвы могут быть одиночными или множественными, поверхностными или глубокими. При ЦМВ-эзофагите чаще всего встречаются язвы (88%), тогда как ЦМВ-гастрите изъязвления встречаются только в 18% случаев [40, 42]. Несмотря на локализацию в ЖКТ, эрозии и язвы являются, как правило, множественными. Обширные и глубокие изъязвления могут привести к таким серьезным осложнениям, как перфорация и массивное ЖКК [15, 26, 45, 46].

Язвы желудка при ЦМВИ могут быть ошибочно приняты за злокачественное новообразование. По данным компьютерной томографии может быть утолщение стенки желудка и увеличение забрюшинных лимфатических узлов. Иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) биоптатов язвы с использованием моноклональных антител к ЦМВ повышает чувствительность гистологического исследования (ГИ) для проведения дифференциальной диагностики ЦМВ-гастрита с лимфомой и раком желудка. Ранняя диагностика позволяет избежать ненужного хирургического лечения и химиолучевой терапии [47].

Цитомегаловирусный энтерит (ЦМВ-энтерит) – редкое заболевание с высоким уровнем смертности, которое встречается не только у лиц с иммуносупрессией, но и у иммунокомпетентных пациентов. Несмотря на развитие эндоскопической службы, возможности капсульной эндоскопии, одно- и двухбаллонной энтероскопии, диагностика

Таблица 1. Характеристики диагностических тестов на ЦМВ-колит (адапт. из [74, 75])
Table 1. Characteristics of diagnostic tests for CMV colitis (adapted from [74, 75])

Диагностический тест	Плюсы	Минусы	Чувствительность, %	Специфичность, %
Определение низкоавидных специфических антител класса IgG	Помогает выявить пациентов с риском развития ЦМВ-колита	Системный тест, не предоставляющий информацию о заболеваниях кишечника	98–100	96–99
Определение антигенемии ЦМВ pp65	Выполнение занимает короткое время (24 ч). Является полезным для прогнозирования клинического течения ЦМВ-колита	Системный тест, не предоставляющий информацию о заболеваниях кишечника	47–67	82–90
Обнаружение ДНК ЦМВ в цельной крови методом ПЦР	Неинвазивный метод (эндоскопическое исследование не требуется)	Порогового значения для диагностики пока нет	44	88
Обнаружение ДНК ЦМВ в тканях методом ПЦР	Очень высокая чувствительность к ЦМВ	Минимальная стоимость пока не ясна. Еще не определены ценность и клиническое значение данного метода	65–100	40–100
Обнаружение ДНК ЦМВ в кале методом ПЦР	Неинвазивный метод (эндоскопическое исследование не требуется). Возможна количественная оценка	Маленький опыт работы с методом	83	93
Вирусологический метод	Высокая чувствительность и специфичность	Длительный срок выполнения (2–4 нед)	45–78	89–100
ГИ. Окраска гематоксилином и эозином	Высокоспецифичен, доказывает наличие заболевания ТК	Инвазивный. Кропотливый. Требуется несколько образцов тканей и опытный патологоанатом	10–87	92–100
ИГХИ	Высокая специфичность, доказывает наличие заболевания ТК. Более чувствителен, чем ГИ	Инвазивный. Длительный срок выполнения (3–5 дней). Требуется несколько образцов тканей и опытный патологоанатом	93	92–100

ЦМВ-энтерита затруднена из-за общего тяжелого состояния больных, различных клинических проявлений (КП) заболевания, высокой стоимости эндоскопических исследований [48, 49].

Пациенты с ЦМФ-энтеритом часто страдают от диареи и генерализованных болей [48, 50, 51].

Р. Уей и соавт. за 2000–2021 г. проведено ретроспективное когортное исследование с целью определения факторов риска развития ЦМВ-энтерита, его КП, прогностических факторов внутрибольничной смертности. По результатам исследования к факторам риска развития ЦМВ-энтерита отнесены лучевая терапия, наличие сопутствующих заболеваний (пневмонии, хронических заболеваний почек), цитомегаловирусного колита (ЦМВ-колита), СТ, иммунодефицита, хронической почечной недостаточности. Основными КП ЦМВ-энтерита были ЖКК (72,2%), боли в животе (55,6%) и лихорадка (33,3%). По результатам эндоскопических исследований язвы выявлены в 72,2% случаев. Высокие уровни С-реактивного белка и лучевая терапия являлись независимыми прогностическими факторами внутрибольничной смертности. У пациентов с ЦМВ-энтеритом показатель летальности был высоким (23,3%). Время с момента госпитализации пациента до постановки диагноза составило 3 нед [52, 53].

ЦМВ-колит часто наблюдается у пациентов с иммунодефицитными состояниями. Факторами риска развития ЦМВ-колита являются ВИЧ-инфекция, трансплантация солидных органов, лимфопения, СТ, гемотрансфузия. Клинические симптомы ЦМВ-колита не специфичны. Наиболее часто встречаются гематохезия, диарея, боль в животе, лихорадка, снижение массы тела [50].

Впервые развитие ЦМВИ на фоне ВЗК описали Powell и соавт. (1961 г.) [Цит. по: 54]. Среди пациентов с ВЗК ЦМВИ чаще встречается при язвенном колите (ЯК), чем при болезни Крона (БК) [55]. По некоторым данным, доля серопозитивных лиц с БК достигает 70%, однако ЦМВБ редко встречается при БК [56].

Исследование, проведенное S. Hendler и соавт. (2020 г.), показало, что распространенность ЦМВИ среди больных с ЯК в 1998–2014 гг. выросла с 1,4 до 6,3 на 1000 госпитализаций по поводу ЯК [57].

При ВЗК клинические симптомы ЦМФ-колита могут имитировать обострение ВЗК (боль в животе, анорексия, недомогание, тошнота, рвота, диарея, кровотечение) и по-

тенциально (около 1% случаев) вызвать перфорацию толстой кишки (ТК) [58].

ЦМВИ увеличивает риск госпитализации пациентов в 8,2 раза в связи с обострением ЯК [59, 60].

Использование иммунодепрессантов в лечении ЯК увеличивает риск развития не только ЦМВИ, но и других оппортунистических инфекций, в частности пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii* [61].

Снижение уровня Ig (G, M, A) тесно связано с рефрактерной ЦМВИ. Риск заражения ЦМВИ у пациентов с ЯК снижается на 80,8% при каждом повышении уровня эозинофилов в периферической крови на $0,1 \times 10^9/\text{л}$. Коррекция эозинопении и гипои иммуноглобулинемии может предотвратить развитие ЦМВИ у пациентов с ЯК [62].

У ЦМВИ отсутствуют патогномичные эндоскопические симптомы. Эндоскопическая картина при ЦМВ-колите не специфична. Распространенность изъязвлений СО высокая – 70–80% [63, 64]. Эндоскопическая картина при ЦМВ-колите может напоминать изменения при псевдомембранозном колите, ЯК и БК. Иногда ЦМВ-колит ошибочно принимают за злокачественное новообразование прямой кишки или ТК [65, 66].

По данным С. Zhang и соавт. (2016 г.), риск внутрибольничной смертности при ВЗК в сочетании с ЦМВБ был в 7 раз выше по сравнению с пациентами с ВЗК без ЦМВБ. Данная ассоциация если и существует, то не предполагает причинно-следственной связи, т.е. ЦМВБ может быть маркером только тяжелой формы заболевания или рефрактерного ЯК, а не его триггером [67].

Цитомегаловирусный гепатит (ЦМВ-гепатит) может встречаться не только у иммунокомпрометированных лиц, но и у иммунокомпетентных больных. В зависимости от времени инфицирования ЦМВ выделяют врожденный и приобретенный гепатит [68]. Поражение печени – характерный признак врожденной ЦМВИ, что встречается у 40–63,3% больных [69].

Врожденный ЦМВ-гепатит всегда развивается как первично-хронический процесс. В этиологической структуре неонатальных гепатитов цитомегаловирусная этиология составляет до 40% [70].

Приобретенный ЦМВ-гепатит может протекать в форме острой инфекции в рамках мононуклеозоподобного синдрома, а также как самостоятельное заболевание, заканчиваясь выздоровлением с полным восстановлением функционального состояния печени или первично-хроническим процессом [70].

Изменения со стороны печени, характерные для ЦМВИ, включают холангит, гепатит, внутридольковый холестаз, цирроз печени (ЦП). На первом месте среди всех ЦП инфекционной природы у детей старше 1 мес жизни находятся ЦП, связанные с ЦМВИ [69, 71].

Патогенез ЦМВ-гепатита до настоящего времени не до конца ясен. Считается, что ЦМВ поражает желчные протоки с развитием холестатического гепатита. Однако обнаружено, что вирус оказывает и прямое цитопатическое действие непосредственно на паренхиму печени. В патогенезе изолированного ЦМВ-гепатита нельзя исключить и роль различных генотипов ЦМВ, а также полиморфизма генов-кандидатов главного комплекса гистосовместимости (HLA-системы) на хромосоме 6 восприимчивого индивидуума [72, 73].

Диагностика

Учитывая невысокую специфичность клинической картины заболевания, решающая роль в выявлении ЦМВ принадлежит лабораторной диагностике, основанной на

различных методах обнаружения возбудителя (табл. 1). В диагностике важно не просто выявить наличие вируса в организме пациента, но и уточнить его этиологическую роль в развитии заболевания. Материалом для исследования могут быть смыв из носоглотки, слюна, моча, спинномозговая жидкость, кровь, биопсийный материал.

С помощью гистологических и иммуногистохимических методов могут быть выявлены антигены ЦМВ, а также цитопатические изменения в образцах тканей, характерные для ЦМВИ. ЦМВИ может быть диагностирован при ГИ биоптата язвы или нескольких биоптатов СО. Обнаружение в биопсийном материале специфических цитомегалических клеток на фоне лимфогистиоцитарной инфильтрации стромы позволяет установить диагноз ЦМВИ без применения других методов диагностики. Микроскопически такие клетки увеличены, округлены и характеризуются наличием базофильных внутриядерных и/или эозинофильных цитоплазматических телец, образуя так называемый совиный глаз. Характерные морфологические изменения позволяют применять ГИ в диагностике ЦМВБ. Однако ГИ с окраской гематоксилином и эозином имеет более низкую чувствительность по сравнению с ИГХИ и ПЦР (qPCR) в реальном времени [76].

Иммуногистохимическое исследование проводят в основном на образцах тканей и (или) биологических жидкостей, используя, как правило, замороженные срезы образцов биопсийной ткани и (или) центрифугирование клеток на предметном стекле, затем наносят моно- или поликлональные антитела против антигенов ЦМВ и далее визуализируют с помощью стандартных методик (иммуноферментной, иммунофлуоресцентной) [77].

Вирусологический метод остается «золотым стандартом» в диагностике ЦМВИ и основан на выращивании вирусов – возбудителей – в культурах клеток. В настоящее время приведенный метод считается высокоспецифичным и достоверным, однако он оказался малоприменимым в практической деятельности вследствие его высокой стоимости, большой трудоемкости и длительности исследования. Так, вследствие медленного цитопатического действия возбудителя для получения окончательных результатов требуется 2–4 нед. Кроме того, он не дает возможности дифференцировать первичное инфицирование от повторного.

В качестве ускоренных методов диагностики используют методы обнаружения антигенов ЦМВ, иммуноферментный анализ, метод иммунной флуоресценции и ПЦР.

Методы обнаружения антигенов ЦМВ позволяют выявить вирусные белки непосредственно в лейкоцитах периферической крови. Для их обнаружения используют моноклональные антитела, меченные флюорохромом. Традиционно определяют белок pp65 (UL83). Достоинствами метода являются его высокая чувствительность, специфичность и скорость получения результата, а также возможность использования при отсутствии специализированной лаборатории [78]. По данным L. Kredel и соавт. (2019 г.), метод определения ранних белков репликации ЦМВ (pp65) может давать высокий уровень ложноотрицательных результатов [79].

Иммуноферментный анализ используется для определения антител к ЦМВ классов IgM и G с оценкой уровня их авидности. Авидность является косвенным признаком функциональной активности антител. В острый период развития инфекции на 5–7-е сутки сначала образуются специфические IgM, а чуть позже, через 10–14 дней, – специфические низкоавидные IgG. Показатель индекса авидности IgG анти-ЦМВ, превышающий 50–60%, свидетельствует

о наличии в сыворотке высокоавидных антител – маркеров перенесенной в прошлом инфекции или персистирующей инфекции, что позволяет исключить первичное инфицирование ЦМВ в течение последних 3–4 мес. Высокоавидные антитела класса IgG сохраняются пожизненно. О реактивации ЦМВ судят по появлению IgM анти-ЦМВ. Согласно рекомендациям Европейской организации по борьбе с БК и колитом (European Crohn's and Colitis Organization – ECCO) по профилактике, диагностике и лечению инфекций при ВЗК необходимо определять титр специфических антител класса IgG до начала или во время лечения иммунодепрессантами, чтобы выявить пациентов, находящихся в группе риска развития первичной ЦМВИ или реактивации ЦМВИ [80].

В последнее время лидирующее место в диагностике ЦМВИ принадлежит методу ПЦР, который используют для выявления и определения количества ДНК ЦМВ в разных биологических жидкостях и тканях пациента [81].

Обнаружение ДНК ЦМВ в ткани ТК методом ПЦР у больных с ЯК демонстрирует высокую чувствительность (92–96,7%) и специфичность (93–98,7%). Данный метод может быть полезным для диагностики ЦМВИ при подозрении на нее при отрицательных результатах ИГХИ [82].

ECCO рекомендует диагностировать ЦМВ-колит у пациентов с ВЗК обнаружением ДНК ЦМВ в тканях методом ПЦР [83]. Несмотря на высокую чувствительность к ЦМВ, еще не определены ценность и клиническое значение данного метода. Один из источников разногласий связан с разницей между свежими тканями и фиксированными в формалине парафинизированными образцами при проведении ПЦР. Свежую ткань часто трудно получить в клинической практике. А. Mills и соавт. (2013 г.) показывают, что выделение ДНК ЦМВ из парафинизированных образцов методом ПЦР дополняет ИГХИ [84].

М. Suárez-Lledó и соавт. (2019 г.) [85] проводили исследование, целью которого стало сравнение количественной ПЦР и ИГХИ в диагностике ЦМВИ при поражении ЖКТ. Исследовано 186 эндоскопических биоптатов из разных отделов ЖКТ у 123 пациентов после аллогенной трансплантации стволовых клеток. На основании полученных результатов выработан следующий алгоритм ведения больных:

1) если вирусная нагрузка в тканях >10 тыс. копий/мг независимо от результата обнаружения ДНК ЦМВ в цельной крови методом ПЦР, данное состояние рассматривается как ЦМВБ;

2) если вирусная нагрузка в ткани <10 тыс. копий/мг и ДНК ЦМВ в цельной крови обнаружена, данное состояние рассматривается как ЦМВИ, соответственно, рекомендуется проводить превентивную терапию. Если через 7–10 дней после противовирусного лечения клинические симптомы со стороны ЖКТ сохраняются, рекомендовано повторное эндоскопическое исследование с биопсией;

3) если вирусная нагрузка в ткани <10 тыс. копий/мг и ДНК ЦМВ в цельной крови не обнаружена, рекомендована выжидательная тактика по принципу «поживем – увидим». Если в течение 7–10 дней сохраняются клинические симптомы со стороны ЖКТ, рекомендовано повторное эндоскопическое исследование с биопсией.

В диагностике ЦМВИ у пациентов с ВЗК высокую точность продемонстрировала ПЦР при исследовании кала на ДНК ЦМВ. Чувствительность, специфичность и точность выявления ДНК ЦМВ в стуле составили 67–83, 93–96 и 90% соответственно [86].

В последнее время для обнаружения ЦМВ в кале используют цифровую ПЦР (dPCR), представляющую собой биотехнологическое усовершенствование обычных мето-

дов ПЦР, которые могут быть использованы для прямого количественного определения и клональной амплификации цепей нуклеиновых кислот, включая ДНК, кДНК или РНК. По сравнению с количественной цифровой ПЦР обладает более высокой точностью и чувствительностью [87].

Лечение

На протяжении десятилетий основными лекарственными препаратами с прямым противовирусным действием для лечения ЦМВИ у пациентов с ослабленным иммунитетом являются ганцикловир (одобренный в 1988 г.) и валганцикловир (одобренный в 2001 г.). Противовирусный эффект ганцикловира связан с образованием ганцикло-виртрифосфата и конкурентного ингибирования ДНК-полимеразы, а также прямого встраивания в вирусную ДНК, что препятствует репликации вируса. Валганцикловир является пролекарством, которое под действием кишечных ферментов метаболизируется с образованием ганцикловира [88]. Пероральная биодоступность ганцикловира составляет 6–9%, поэтому его не рекомендуется принимать перорально. Пероральная биодоступность валганцикловира составляет 61% [2].

Согласно рекомендациям ECCO необходимо проводить лечение ганцикловиром с возможным переходом на валганцикловир в качестве терапии 1-й линии. Рекомендации предполагают, что через 3–5 дней внутривенного введения ганцикловира возможен переход на пероральный валганцикловир в течение оставшейся части 2–3-недельного курса [89].

Ганцикловир назначают пациентам с тяжелой формой ЦМВИ из расчета 5 мг/кг 2 раза в сутки. Валганцикловир, назначаемый в дозе 900 мг 2 раза в сутки, эффективен у пациентов с ЦМВИ легкой и средней степени тяжести [16].

Оптимальная продолжительность лечения должна определяться ежедневным вирусологическим мониторингом и клиническим ответом. Минимальная продолжительность терапии составляет 2 нед.

Побочные действия ганцикловира, такие как нейтропения, тромбоцитопения, нарушение функции почек, могут осложнить лечение. В подобных ситуациях требуется мультидисциплинарный подход, подразумевающий в том числе взаимодействие с врачами-инфекционистами. В случаях непереносимости ганцикловира или при развитии у пациента к нему резистентности показано применение фоскарнета (одобренного в 1991 г.) и цидофовира (одобренного в 1993 г.). Фоскарнет вводят внутривенно из расчета 90 мг/кг 2 раза в сутки в течение 2–3 нед. Цидофовир назначают из расчета 5 мг/кг 1 раз в неделю в течение 2 нед. Фоскарнет и цидофовир не подходят для профилактики ЦМВИ из-за внутривенного введения и нефротоксичности [50].

Новым препаратом для лечения взрослых и детей с ЦМВИ является марибавир – безопасная альтернатива для лечения пациентов с ЦМВИ, рефрактерной к одной или нескольким предшествующим терапиям, включая лечение ганцикловиром, валганцикловиром, цидофовиром у взрослых, перенесших трансплантацию гемопоэтических клеток или пересадку солидных органов. Марибавир успешно применяют в качестве спасительной терапии у пациентов с рефрактерной (резистентной) ЦМВИ. В то же время широкое его использование приведет к увеличению штаммов ЦМВ, устойчивых к марибавиру, соответственно, данный препарат следует применять в разумных пределах [16].

В лечении ЦМВИ в комплексе с противовирусными препаратами применяют интерфероны Виферон (альфа 2b) и их индукторы (интерферон-α), иммуностимуляторы (мегломина акридонат, тилорон, Анаферон

детский), иммуноглобулин человека или антицитомегаловирусный, интерлейкин-2 [7].

В настоящее время новым, но достаточно эффективным и безопасным методом лечения ЦМВ-колита у пациентов с ЯК является трансплантация фекальной микробиоты [90, 91].

Таким образом, исследование данной актуальной проблемы и использование различных современных подходов, рекомендуемых ЕССО, позволяют успешно проводить противовирусную терапию.

Профилактика

В настоящее время ЦМВИ является одной из важных проблем здравоохранения, что обусловлено многообразием клинических форм болезни с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем организма. Приведенное обстоятельство требует внедрения интегративной модели работы специалистов различного профиля, в которой особое внимание уделяется диспансеризации лиц, входящих в группы риска.

Для предотвращения ЦМВИ используют 2 основные стратегии: универсальную профилактику и превентивную терапию, обе из которых эффективны в профилактике данной инфекции [16].

Профилактика направлена на предотвращение внутриутробного инфицирования и включает обследование женщин, назначение иммунокорригирующей терапии до беременности. Пассивную иммунизацию осуществляют гипериммуноглобулином. Активную иммунизацию планируют с помощью вакцин, которые разработаны и проходят клинические исследования [7].

Заключение

Во многих странах мира ЦМВИ, несмотря на достигнутые успехи в лечении, представляет серьезную социальную проблему из-за высокой смертности, которая чаще всего встречается среди лиц с иммунодефицитными состояниями.

Своевременное выявление факторов риска развития ЦМВИ, внедрение инновационных методов и подходов в диагностике, использование эффективных методов лечения болезней органов пищеварения, ассоциированных с ЦМВИ, позволяют улучшить прогноз основного заболевания и снизить риск развития urgentных состояний в гастроэнтерологии.

В решении рассматриваемой проблемы необходима слаженная работа междисциплинарной команды специалистов, что позволяет активно внедрять пациент-ориентированные технологии, а также способствует повышению качества их взаимодействия в процессах диагностики и лечения больных с ЦМВИ.

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

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

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

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

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

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

Список сокращений

БК – болезнь Крона
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ГИ – гистологическое исследование
ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИГХИ – иммуногистохимическое исследование
КП – клиническое проявление
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СО – слизистая оболочка
СТ – стероидная терапия
ТК – толстая кишка
ЦМВ – цитомегаловирус
ЦМВБ – цитомегаловирусная болезнь

ЦМВ-гастрит – цитомегаловирусный гастрит
ЦМВ-гепатит – цитомегаловирусный гепатит
ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция
ЦМВ-колит – цитомегаловирусный колит
ЦМВ-эзофагит – цитомегаловирусный эзофагит
ЦМВ-энтерит – цитомегаловирусный энтерит
ЦП – цирроз печени
ЭК – эпителиальные клетки
ЯК – язвенный колит
ЕССО (European Crohn's and Colitis Organization) – Европейская организация по борьбе с болезнью Крона и колитом
Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol*. 2018;42(3):149–54. DOI:10.1053/j.sempri.2018.02.002
2. Fakhreddine AY, Frenette CT, Konijeti GG. A Practical Review of Cytomegalovirus in Gastroenterology and Hepatology. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:6156581. DOI:10.1155/2019/6156581
3. Das S, Pellett PE. Spatial relationships between markers for secretory and endosomal machinery in human cytomegalovirus-infected cells versus those in uninfected cells. *J Virol*. 2011;85(12):5864–79. DOI:10.1128/JVI.00155-11
4. Ibanez CE, Schrier R, Ghazal P, et al. Human cytomegalovirus productively infects primary differentiated macrophages. *J Virol*. 1991;65(12):6581–8. DOI:10.1128/JVI.65.12.6581-6588.1991
5. Myerson D, Hackman RC, Nelson JA, et al. Widespread presence of histologically occult cytomegalovirus. *Hum Pathol*. 1984;15(5):430–9. DOI:10.1016/s0046-8177(84)80076-3
6. Sinzger C, Kahl M, Laib K, et al. Tropism of human cytomegalovirus for endothelial cells is determined by a post-entry step dependent on efficient translocation to the nucleus. *J Gen Virol*. 2000;81(Pt.12):3021–35. DOI:10.1099/0022-1317-81-12-3021
7. Клиническое руководство по инфекционным болезням. Под ред. А.В. Горелова. М.: Медкорпес, 2020 [Klinicheskoe rukovodstvo po infektsionnym bolezniyam. Pod red. AV Gorelova. Moscow: Medkogress, 2020 (in Russian)].

8. Collins-McMillen D, Buehler J, Peppenelli M, Goodrum F. Molecular Determinants and the Regulation of Human Cytomegalovirus Latency and Reactivation. *Viruses*. 2018;10(8). DOI:10.3390/v10080444
9. Poole EL, Nevels MM. Editorial: Cytomegalovirus Pathogenesis and Host Interactions. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:711551. DOI:10.3389/fcimb.2021.711551
10. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007;17(4):253-76. DOI:10.1002/rmv.535
11. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(6):e177-88. DOI:10.1016/S1473-3099(17)30143-3
12. Kamatani K, Kenzaka T, Sugimoto R, et al. Multiple thrombosis associated with Cytomegalovirus enterocolitis in an immunocompetent patient: a case report. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):530. DOI:10.1186/s12879-021-06230-4
13. Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(12):725-38. DOI:10.1016/S1473-3099(04)01202-2
14. Simmons KE. Early-life Human Cytomegalovirus Infections in Canadians: Implications for a Healthy Development. A Thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of master of science in The Faculty of Graduate and Postdoctoral Studies (Pathology and Laboratory Medicine). Vancouver: University of British Columbia, 2019.
15. Safdar A, Armstrong D. Cytomegalovirus. In: Principles and Practice of Transplant Infectious Diseases. USA. 2019; p. 611-42. DOI:10.1007/978-1-4939-9034-4_37
16. Torre-Cisneros J, Humar A. Prevention and Treatment of CMV Infection (and Other Herpes Viruses). *Infectious Diseases in Solid-Organ Transplant*. 2019; p. 65-80. DOI:10.1007/978-3-030-15394-6_6
17. Sun L, Chen JM, Yang K, et al. Cytomegalovirus cell tropism and clinicopathological characteristics in gastrointestinal tract of patients with HIV/AIDS. *Diagn Pathol*. 2022;17(1):9. DOI:10.1186/s13000-022-01193-9
18. Caplan MR, Wilson EMP, Schechter M, et al. High prevalence of gastrointestinal manifestations among Cytomegalovirus end-organ disease in the combination antiretroviral era. *J Virus Erad*. 2021;7(3):100052. DOI:10.1016/j.jve.2021.100052
19. Nangle S, Mitra S, Roskos S, Havlichek D. Cytomegalovirus infection in immunocompetent adults: Is observation still the best strategy? *IDCases*. 2018;14:e00442. DOI:10.1016/j.idcr.2018.e00442
20. Rafailidis PI, Mourtoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virol J*. 2008;5:47. DOI:10.1186/1743-422X-5-47
21. Zhang Z, Liu X, Sang L, et al. Cytomegalovirus reactivation in immunocompetent mechanical ventilation patients: a prospective observational study. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1026. DOI:10.1186/s12879-021-06698-0
22. Lautenschlager I, Halme L, Höckerstedt K, et al. Cytomegalovirus infection of the liver transplant: virological, histological, immunological, and clinical observations. *Transpl Infect Dis*. 2006;8(1):21-30. DOI:10.1111/j.1399-3062.2006.00122.x
23. Paya CV, Marin E, Keating M, et al. Solid organ transplantation: results and implications of acyclovir use in liver transplants. *J Med Virol*. 1993;Suppl. 1:123-7. DOI:10.1002/jmv.1890410524
24. Kathi P, Tama M, Reddy V, et al. Acute Gastrointestinal Bleeding Due to Cytomegalovirus Colitis in a Patient with Common Variable Immunodeficiency. *ACG Case Rep J*. 2018;5:e40. DOI:10.14309/crj.2018.40
25. Maiorana A, Baccarini P, Foroni M, et al. Human cytomegalovirus infection of the gastrointestinal tract in apparently immunocompetent patients. *Hum Pathol*. 2003;34(12):1331-6. DOI:10.1016/j.humpath.2003.08.005
26. Marques S, Carmo J, Pinto D, et al. Cytomegalovirus Disease of the Upper Gastrointestinal Tract: A 10-Year Retrospective Study. *GE Port J Gastroenterol*. 2017;24(6):262-8. DOI:10.1159/000479232
27. Mohanlal RD, Karstaedt A. Cytomegalovirus infection of the gastrointestinal tract in Soweto, South Africa: A look back at the clinical and histological features over 8 years. *J Infect Dis Epidemiol*. 2017;3:038. DOI:10.23937/2474-3658/1510038
28. Ko JH, Peck KR, Lee WJ, et al. Risk factors for cytomegalovirus gastrointestinal diseases in adult patients with cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(10):1847-53. DOI:10.1007/s10096-014-2107-x
29. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):38. DOI:10.1186/s13052-017-0358-8
30. Ahmad S, Mahalik SK, Pati AB, et al. Sigmoid Colonic Stricture Mimicking Hirschsprung Disease in a Cytomegalovirus Positive Immunocompetent Infant. *Indian J Pediatr*. 2021;88(7):724. DOI:10.1007/s12098-021-03730-8
31. Zadrazil Z. Human Cytomegalovirus as a driving force towards Immunosenescence. Doctoral thesis, Nanyang Technological University. Singapore. 2018. DOI:10.32657/10356/73417
32. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Ch. 23. Cytomegalovirus. Eds. JS Remington, JO Klein. Elsevier. 2011; p. 708-75.
33. Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(12):759-73. DOI:10.1038/s41579-021-00582-z
34. Hadrup SR, Strindhall J, Kollgaard T, et al. Longitudinal studies of clonally expanded CD8 T cells reveal a repertoire shrinkage predicting mortality and an increased number of dysfunctional cytomegalovirus-specific T cells in the very elderly. *J Immunol*. 2006;176(4):2645-53. DOI:10.4049/jimmunol.176.4.2645
35. Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988-2004. *Clin Infect Dis*. 2010;50(11):1439-47. DOI:10.1086/652438
36. Jentzer A, Veyrard P, Roblin X, et al. Cytomegalovirus and Inflammatory Bowel Diseases (IBD) with a Special Focus on the Link with Ulcerative Colitis (UC). *Microorganisms*. 2020;8(7). DOI:10.3390/microorganisms8071078
37. Аглымова Т.А., Хаертынова И.М., Нугманов Р.Т., Князева О.Ю. Популяционные аспекты эпидемиологии герпесвирусных инфекций в крупном промышленном городе. *Практическая медицина*. 2017;4:56-62 [Aglyamova TA, Khaertynova IM, Nugmanov RT, Knyazeva OYu. Population aspects of the epidemiology of herpes viral infections in a large industrial city. *Practical Medicine*. 2017;4:56-62 (in Russian)].
38. Nolan N, Halai UA, Regunath H, et al. Primary cytomegalovirus infection in immunocompetent adults in the United States – A case series. *IDCases*. 2017;10:123-6. DOI:10.1016/j.idcr.2017.10.008
39. Hwang JB, Park MH, Lee BY, et al. Clinical quiz. Cytomegalovirus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42:607-8.
40. Reggiani Bonetti L, Losi L, Di Gregorio C, et al. Cytomegalovirus infection of the upper gastrointestinal tract: a clinical and pathological study of 30 cases. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(10):1228-35. DOI:10.3109/00365521.2011.594083
41. Wang HW, Kuo CJ, Lin WR, et al. The clinical characteristics and manifestations of cytomegalovirus esophagitis. *Dis Esophagus*. 2016;29(4):392-9. DOI:10.1111/dote.12340
42. Péter A, Telkes G, Varga M, et al. Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus infection of upper gastrointestinal tract in solid organ transplant recipients: Hungarian single-center experience. *Clin Transplant*. 2004;18(5):580-4. DOI:10.1111/j.1399-0012.2004.00230.x
43. Yeh PJ, Wu RC, Chen CM, et al. Risk Factors, Clinical and Endoscopic Features, and Clinical Outcomes in Patients with Cytomegalovirus Esophagitis. *J Clin Med*. 2022;11(6). DOI:10.3390/jcm11061583
44. Murakami D, Harada H, Yamato M, Amano Y. Cytomegalovirus-associated esophagitis on early esophageal cancer in immunocompetent host: a case report. *Gut Pathog*. 2021;13(1):24. DOI:10.1186/s13099-021-00418-4
45. Ozaki T, Yamashita H, Kaneko S, et al. Cytomegalovirus disease of the upper gastrointestinal tract in patients with rheumatic diseases: a case series and literature review. *Clin Rheumatol*. 2013;32(11):1683-90. DOI:10.1007/s10067-013-2363-7
46. Matsumura S, Murao M, Ueda T, Suzuki K. Giant gastric ulcer caused by cytomegalovirus in immunocompetent adult. *Dig Liver Dis*. 2023;55(10):1436-8. DOI:10.1016/j.dld.2023.07.020
47. Xiong X, Liu F, Zhao W, et al. Cytomegalovirus infective gastritis in an immunocompetent host misdiagnosed as malignancy on upper gastrointestinal endoscopy: a case report and review of literature. *Hum Pathol*. 2019;92:107-12. DOI:10.1016/j.humpath.2018.12.005
48. Karigane D, Takaya S, Seki Y, et al. Cytomegalovirus enteritis in immunocompetent subjects: a case report and review of the literature. *J Infect Chemother*. 2014;20(5):325-9. DOI:10.1016/j.jiac.2013.12.004
49. You DM, Johnson MD. Cytomegalovirus infection and the gastrointestinal tract. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14(4):334-42. DOI:10.1007/s11894-012-0266-4
50. Drjagunovs I, Laivacuma S, Zeltiņa I, Derovs A. A quick guide to diagnosis and treatment of cytomegalovirus infection in the gut: current dilemmas. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences Section B. Natural Exact and Applied Sciences*. 2022;76(5-6):585-94 (in Russian)]. DOI:10.2478/prolas-2022-0091
51. Yasuoka K, Fujikawa H, Shibasaki S. Cytomegalovirus enteritis: a surprising cause of severe diarrhoea and protein-losing gastroenteropathy in an intensive care patient. *BMJ Case Rep*. 2022;15(4). DOI:10.1136/bcr-2022-249258
52. Yeh PJ, Chiu CT, Lai MW, et al. Clinical manifestations, risk factors, and prognostic factors of cytomegalovirus enteritis. *Gut Pathog*. 2021;13(1):53. DOI:10.1186/s13099-021-00450-4
53. Yeh PJ, Wu RC, Chiu CT, et al. Cytomegalovirus Diseases of the Gastrointestinal Tract. *Viruses*. 2022;14(2). DOI:10.3390/v14020352
54. Lawlor G, Moss AC. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander? *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(9):1620-7. DOI:10.1002/ibd.21275
55. Yerushalmy-Feler A, Padlipsky J, Cohen S. Diagnosis and Management of CMV Colitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2019;21(2):5. DOI:10.1007/s11908-019-0664-y
56. Kim CH, Bahng S, Kang KJ, et al. Cytomegalovirus colitis in patients without inflammatory bowel disease: a single center study. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(11):1295-301. DOI:10.3109/00365521.2010.499962

57. Hendler SA, Barber GE, Okafor PN, et al. Cytomegalovirus infection is associated with worse outcomes in inflammatory bowel disease hospitalizations nationwide. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35(5):897-903. DOI:10.1007/s00384-020-03536-8
58. Bontà J, Zeitz J, Frei P, et al. Cytomegalovirus disease in inflammatory bowel disease: epidemiology and disease characteristics in a large single-centre experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(11):1329-34. DOI:10.1097/MEG.0000000000000716
59. Matsumoto S, Yoshida Y. What are the factors that affect hospitalization and surgery for aggravation of ulcerative colitis? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(3):282-7. DOI:10.1097/MEG.0000000000000028
60. Park SH, Yang SK, Hong SM, et al. Severe disease activity and cytomegalovirus colitis are predictive of a nonresponse to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2013;58(12):3592-9. DOI:10.1007/s10620-013-2828-1
61. Watanabe Y, Hayashi K, Terai S. A Rare Case of Ulcerative Colitis with Severe Pneumocystis jirovecii Pneumonia and Cytomegalovirus Colitis: A Case Report and Literature Review. *Intern Med.* 2022;61(3):339-44. DOI:10.2169/internalmedicine.7953-21
62. Yang H, Wu K, Zhang H, et al. IgA, albumin, and eosinopenia as early indicators of cytomegalovirus infection in patients with acute ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):294. DOI:10.1186/s12876-020-01434-5
63. Ko JH, Peck KR, Lee WJ, et al. Clinical presentation and risk factors for cytomegalovirus colitis in immunocompetent adult patients. *Clin Infect Dis.* 2015;60(6):e20-6. DOI:10.1093/cid/ciu969
64. Matsuda K, Ono S, Ishikawa M, et al. Cecum ulcer is a reliable endoscopic finding in cytomegalovirus colitis concomitant with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2018;97(5):877-83. DOI:10.1007/s00277-018-3241-9
65. Chidlovskii E, Deroux A, Bernard S, Couturier P. Cytomegalovirus colitis mimicking rectal carcinoma in an immunocompetent elderly woman. *BMJ Case Rep.* 2016;2016. DOI:10.1136/bcr-2016-214694
66. Jacob S, Zayyani NR. Cytomegalovirus colitis masquerading as rectal malignancy in an immunocompetent patient. *Indian J Pathol Microbiol.* 2015;58(1):80-2. DOI:10.4103/0377-4929.151195
67. Zhang C, Krishna SG, Hinton A, et al. Cytomegalovirus-Related Hospitalization Is Associated With Adverse Outcomes and Increased Health-Care Resource Utilization in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7(3):e150. DOI:10.1038/ctg.2016.10
68. Da Cunha T, Wu GY. Cytomegalovirus Hepatitis in Immunocompetent and Immunocompromised Hosts. *J Clin Transl Hepatol.* 2021;9(1):106-15. DOI:10.14218/JCTH.2020.00088
69. Bilavsky E, Schwarz M, Bar-Sever Z, et al. Hepatic involvement in congenital cytomegalovirus infection – infrequent yet significant. *J Viral Hepat.* 2015;22(9):763-8. DOI:10.1111/jvh.12374
70. Tezer H, Kanik Yüsek S, Gülhan B, et al. Cytomegalovirus hepatitis in 49 pediatric patients with normal immunity. *Turk J Med Sci.* 2016;46(6):1629-33. DOI:10.3906/sag-1507-161
71. Noor A, Panwala A, Forouhar F, Wu GY. Hepatitis caused by herpes viruses: A review. *J Dig Dis.* 2018;19(8):446-55. DOI:10.1111/1751-2980.12640
72. Bentata-Pessayre M, Beaugrand M, Callard P, et al. Granulomatous hepatitis in cytomegalovirus infection in healthy adults. *Ann Med Interne (Paris).* 1987;138(5):353-7 (in French).
73. Ziemann M, Thiele T. Transfusion-transmitted CMV infection – current knowledge and future perspectives. *Transfus Med.* 2017;27(4):238-48. DOI:10.1111/tme.12437
74. Römkens TE, Bulte GJ, Nissen LH, et al. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1321-30. DOI:10.3748/wjg.v22.i3.1321
75. Park SC, Jeon YM, Jeon YT. Approach to cytomegalovirus infections in patients with ulcerative colitis. *Korean J Intern Med.* 2017;32(3):383-92. DOI:10.3904/kjim.2017.087
76. Tandon P, James P, Cordeiro E, et al. Diagnostic Accuracy of Blood-Based Tests and Histopathology for Cytomegalovirus Reactivation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(4):551-60. DOI:10.1097/MIB.0000000000001073
77. Seo TH, Kim JH, Ko SY, et al. Cytomegalovirus colitis in immunocompetent patients: a clinical and endoscopic study. *Hepatogastroenterology.* 2012;59(119):2137-41. DOI:10.5754/hge10825
78. Bek B, Boeckh M, Lepenies J, et al. High-level sensitivity of quantitative pp65 cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay for diagnosis of CMV disease in AIDS patients and follow-up. *J Clin Microbiol.* 1996;34(2):457-9. DOI:10.1128/jcm.34.2.457-459.1996
79. Kredel LI, Mundt P, van Riesen L, et al. Accuracy of diagnostic tests and a new algorithm for diagnosing cytomegalovirus colitis in inflammatory bowel diseases: a diagnostic study. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34(2):229-37. DOI:10.1007/s00384-018-3170-z
80. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2021;15(6):879-913. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjab052
81. Tsuchido Y, Nagao M, Matsuura M, et al. Real-time quantitative PCR analysis of endoscopic biopsies for diagnosing CMV gastrointestinal disease in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic accuracy study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(12):2389-96. DOI:10.1007/s10096-018-3387-3
82. Yadegarynia D, Tehrani S, Roohi M, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis: a prospective cross-sectional study in Tehran, Iran. *Iran J Microbiol.* 2018;10(5):342-7.
83. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8(6):443-68. DOI:10.1016/j.crohns.2013.12.013
84. Mills AM, Guo FP, Copland AP, et al. A comparison of CMV detection in gastrointestinal mucosal biopsies using immunohistochemistry and PCR performed on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(7):995-1000. DOI:10.1097/PAS.0b013e31827fcc33
85. Suárez-Lledó M, Marcos MÁ, Cuatrecasas M, et al. Quantitative PCR Is Faster, More Objective, and More Reliable Than Immunohistochemistry for the Diagnosis of Cytomegalovirus Gastrointestinal Disease in Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(11):2281-6. DOI:10.1016/j.bbmt.2019.07.016
86. Ganzenmueller T, Kluba J, Becker JU, et al. Detection of Cytomegalovirus (CMV) by Real-Time PCR in Fecal Samples for the Non-Invasive Diagnosis of CMV Intestinal Disease. *J Clin Virol.* 2014;61:517-22.
87. Gu J, Ji H, Liu T, et al. Detection of cytomegalovirus (CMV) by digital PCR in stool samples for the non-invasive diagnosis of CMV gastroenteritis. *Virol J.* 2022;19(1):183. DOI:10.1186/s12985-022-01913-z
88. Ligat G, Cazal R, Hantz S, Alain S. The human cytomegalovirus terminase complex as an antiviral target: a close-up view. *FEMS Microbiol Rev.* 2018;42(2):137-45. DOI:10.1093/femsre/fuy004
89. Pillet S, Pozzetto B, Jarlot C, et al. Management of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis.* 2012;44(7):541-8. DOI:10.1016/j.dld.2012.03.018
90. Chan S, Isbel NM, Hawley CM, et al. Infectious Complications Following Kidney Transplantation – A Focus on Hepatitis C Infection, Cytomegalovirus Infection and Novel Developments in the Gut Microbiota. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(10). DOI:10.3390/medicina55100672
91. Karolewska-Bochenek K, Lazowska-Przeorek I, Grziesowski P, et al. Faecal Microbiota Transfer – a new concept for treating cytomegalovirus colitis in children with ulcerative colitis. *Ann Agric Environ Med.* 2021;28(1):56-60. DOI:10.26444/aaem/118189

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.05.2024



OMNIDOCTOR.RU

Клинико-эндоскопические, лабораторные и иммуноморфологические показатели в прогнозировании возникновения колоректального рака у больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки

А.А. Свистунов¹, М.А. Осадчук^{✉1}, Е.Д. Миронова¹, Ю.С. Крылова^{2,3}

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

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Определить роль клинико-эндоскопических, лабораторных и иммуноморфологических показателей в прогнозировании возникновения и течения колоректального рака (КРР) у больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки (ДБТК).

Материалы и методы. Обследованы 175 человек с ДБТК. Больные разделены на 3 группы: 1-я группа – 85 пациентов с ДБТК; 2-я группа – 45 пациентов с ДБТК в сочетании с аденоматозными полипами (АП); 3-я группа – 45 с ДБТК с установленным КРР (I или II стадии). Группу контроля составили 30 практически здоровых человек. Больные и здоровые обследованы по единой программе, включающей клинические, лабораторные, инструментальные и иммуноморфологические методы [использование первичных антител к p53 (mAb clone DO-7 product no. PA0057, Leica Biosystems, Leica Bond III) и Ki-67 (Ab16667, Abcam, UK)] исследования.

Результаты. У пациентов с ДБТК и КРР запор встречался чаще, чем у пациентов с ДБТК и ДБТК с АП ($p < 0,05$). У пациентов с ДБТК и колоректальной неоплазией чаще верифицировали положительную реакцию на скрытую кровь в кале по сравнению с группой с ДБТК ($p < 0,05$). Показатели содержания глюкозы и холестерина в плазме крови, а также индекса массы тела у больных с ДБТК в сочетании с АП и КРР оказались выше, чем у лиц с ДБТК ($p < 0,05$). У пациентов с ДБТК в сочетании с АП и КРР определялся достоверно более высокий уровень экспрессии Ki-67 и p53 по сравнению с пациентами с ДБТК без колоректальной неоплазии ($p < 0,05$). При этом у пациентов с ДБТК в сочетании с КРР уровень экспрессии Ki-67 и p53 оказался выше, чем у пациентов с ДБТК, имеющих АП ($p < 0,05$).

Заключение. У пациентов с ДБТК в сочетании с АП и КРР определялись более высокие показатели глюкозы, холестерина в плазме крови, а также индекса массы тела по сравнению с группой больных с ДБТК ($p < 0,05$). При этом результаты определения Ki-67 и p53 в слизистой оболочке толстого кишечника необходимо рассматривать как важные прогностические маркеры развития КРР у пациентов с ДБТК.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь, толстый кишечник, Ki-67, p53, колоректальный рак, аденоматозный полип

Для цитирования: Свистунов А.А., Осадчук М.А., Миронова Е.Д., Крылова Ю.С. Клинико-эндоскопические, лабораторные и иммуноморфологические показатели в прогнозировании возникновения колоректального рака у больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки. Терапевтический архив. 2024;96(8):732–738. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202818

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Дивертикулярная болезнь толстой кишки (ДБТК) по распространенности занимает лидирующие позиции среди гастроэнтерологических заболеваний [1]. Статистические данные свидетельствуют о том, что ДБТК встречается у 10% лиц моложе 40 лет, у 30% – в возрасте до 60 и у 50–70% – старше 80 лет. Только в США ежегодно по поводу ДБТК за амбулаторной помощью обращаются 1 920 970 пациентов, а в отделение неотложной помощи поступают 371 742 человека [2]. При этом расходы системы здравоохранения, связанные с ДБТК, достигают 5,5 млрд дол. США [2].

В последние годы появляется все больше научных данных, подтверждающих наличие тесной взаимосвязи между ДБТК и колоректальным раком (КРР) [3], распространенность которого согласно оценкам экспертов вырастет к 2035 г. на 60%, а число новых случаев увеличится до 2,5 млн [4, 5]. Так, в когортном исследовании, включающем 445 456 взрослых датчан, показало, что у пациентов с ДБТК за 18-летний период наблюдения риск развития рака толстой кишки оказался на 120% выше, чем у пациентов без ДБТК [6]. Подобная тенденция отмечена и в ряде других обсервационных иссле-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Осадчук Михаил Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru

Свистунов Андрей Алексеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., первый проректор ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Миронова Екатерина Дмитриевна – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Крылова Юлия Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. патологической анатомии с патологоанатомическим отделением ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», ст. науч. сотр. ФГБУ СПб НИИФ

✉Mikhail A. Osadchuk. E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802

Andrey A. Svistunov. ORCID: 0000-0003-1592-5703

Ekaterina D. Mironova. ORCID: 0000-0003-3268-2408

Iuliia S. Krylova. ORCID: 0000-0002-8698-7904

Clinical, endoscopic, laboratory and immunomorphological parameters in predicting the occurrence of colorectal cancer in patients with diverticular disease of the colon

Andrey A. Svistunov¹, Mikhail A. Osadchuk², Ekaterina D. Mironova¹, Iuliia S. Krylova^{2,3}

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

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To define the role of clinical, endoscopic, laboratory and immunomorphological parameters in predicting the occurrence and course of colorectal cancer (CRC) in patients with diverticular disease of the colon (DDC).

Materials and methods. One hundred and seventy five people with DDC were examined, divided into 3 groups: group 1 – 85 patients with DDC; group 2 – 45 with DDC in combination with adenomatous polyps (AP); 3rd group – 45 with DDC with established CRC (I or II stage). The control group consisted of 30 practically healthy people. Patients and healthy people were examined according to a single program: clinical, laboratory, instrumental data and immunomorphological research methods [use of primary antibodies to p53 (mAb clone DO-7 product no. PA0057, Leica Biosystems, Leica Bond III) and Ki-67 (Ab16667, Abcam, UK)].

Results. Among the main complaints in patients with DDC and CRC, constipation was more common than in patients with DDC and DDC with AP ($p<0.05$). In patients with DDC and colorectal neoplasia, a positive reaction to occult blood in the feces was more often verified, compared with the group with DDC ($p<0.05$). Higher levels of glucose and cholesterol in blood plasma, as well as body mass index were found in patients with DDC with AP and CRC, compared with the DDC group ($p<0.05$). A higher level of expression of Ki-67 and p53 was found in patients with DDC combined with AP and CRC, compared with patients with DDC without colorectal neoplasia ($p<0.05$). At the same time, in patients with DDC with CRC, the expression level of Ki-67 and p53 was higher than in patients with DDC with AP ($p<0.05$).

Conclusion. In patients with DDC combined with AP and CRC, higher levels of glucose, plasma cholesterol, as well as body mass index were observed compared to the group of patients with DDC alone ($p<0.05$). Of note, the results of the determination of Ki-67 and p53 in the mucous membrane of the colon should be considered important prognostic markers for the development of CRC in patients with DDC.

Keywords: diverticular disease, large intestine, Ki-67, p53, colorectal cancer, adenomatous polyp

For citation: Svistunov AA, Osadchuk MA, Mironova ED, Krylova IuS. Clinical, endoscopic, laboratory and immunomorphological parameters in predicting the occurrence of colorectal cancer in patients with diverticular disease of the colon. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(8):732–738. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202818

дований [7–11]. Данную ассоциацию можно объяснить наличием нескольких общих факторов риска, включая пожилой возраст, диету с низким содержанием клетчатки и богатую насыщенными жирами, избыточную массу тела, медленный транзит каловых масс, который увеличивает внутрипросветное давление и способствует формированию грыжевого выпячивания в стенке толстой кишки [12–14]. При этом следует подчеркнуть, что хронический системный воспалительный процесс низкой степени выраженности (инфламмаж) также, по-видимому, вносит значительный вклад в развитие как ДБТК, так и КРР, поскольку увеличивает риск злокачественной трансформации [15–18]. Это тем более важно, так как старение сопровождается хроническим системным воспалительным процессом низкой степени выраженности. В литературе приводятся данные, что стареющие клетки секретируют стимулирующие опухоль воспалительные белки, так называемые факторы секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (Senescence-associated secretory phenotype), которые включают интерлейкины (ИЛ)-6 и ИЛ-8 [19, 20]. В связи с этим наибольший интерес представляет изучение показателей дисрегуляции клеточной пролиферации, которая сопровождается окислительным стрессом и приводит к генетическим изменениям в клетках слизистой оболочки толстой кишки с последующими гистологическими изменениями [21, 22]. При этом высокая экспрессия p53 и Ki-67 [23–26] выступает независимым прогностическим маркером в диагностике и прогнозировании течения КРР [27, 28]. Так, p53 является фактором транскрипции и отвечает за регуляцию генов, контролирует клеточный цикл и апоптоз, в то время как Ki-67 является маркером пролиферативной активности опухолевой клетки.

Цель исследования – детализация роли клинико-эндоскопических, лабораторных и иммуноморфологических показателей в прогнозировании возникновения и течения КРР у больных с ДБТК.

Материалы и методы

В исследование включены 175 человек с ДБТК. Больные разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 85 пациентов с ДБТК; 2-ю группу – 45 с ДБТК в сочетании с аденоматозными полипами (АП); 3-ю группу – 45 с ДБТК с установленным КРР (I или II стадий). Группу контроля составили 30 практически здоровых человек без колоректальной патологии.

Все пациенты обследованы в соответствии с поставленной целью и задачами настоящей работы по единой программе, включающей клинические (анамнез и объективный статус), лабораторные (общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, С-реактивный белок, анализ кала на скрытую кровь), инструментальные (колоноскопия) и иммуноморфологические [использование первичных антител к p53 (mAb clone DO-7 product no. PA0057, Leica Biosystems, Leica Bond III) и Ki-67 (Ab16667, Abcam, UK)] методы исследования.

Постановка диагноза ДБТК осуществлялась на основании клинических рекомендаций по ДБТК, разработанных Российской гастроэнтерологической ассоциацией и Ассоциацией колопроктологов России (2021 г.) [29].

Постановка диагноза КРР базировалась на основании клинических рекомендаций по злокачественным новообразованиям ободочной кишки, разработанных Ассоциацией онкологов России, Общероссийской общественной организацией «Российское общество клинической онкологии», Российским обществом специалистов по КРР и Общероссийской общественной организацией «Ассоциация колопроктологов России» (2022 г.) [30].

Морфологический материал забирался из средней трети сигмовидной кишки. Забор биопсийного материала, а также прижизненные патологоанатомические исследования осуществлялись в соответствии с приказом Минздрава России от 24.06.2016 №179н «О правилах про-

Таблица 1. Анализ степени выраженности клинических проявлений в исследуемых группах
Table 1. Analysis of the severity of clinical manifestations in the study groups

Клинические проявления, абс. (%)	ДБТК (n=85)	ДБТК +АП (n=45)	ДБТК+КРР (n=45)
Боли по ходу толстого кишечника	64 (75,3)	35 (77,7)	36 (80)
Чувство неполного опорожнения кишечника после дефекации	53 (62,3)	27 (60)	28 (62,2)
Метеоризм	63 (74,1)	32 (71,1)	32 (71,1)
Запор	36 (42,4)* **	27 (60)^	36 (80)
Диарея	15 (17,6)	7 (15,5)	6 (13,3)

* $p<0,05$ между группами ДБТК и ДБТК с АП; ** $p<0,05$ между группами ДБТК и ДБТК с КРР; ^ $p<0,05$ между группами ДБТК с АП и ДБТК с КРР.

ведения патологоанатомических исследований». Для верификации экспрессии использовались первичные антитела к p53 (mAb clone DO-7 product no. PA0057, Leica Biosystems, Leica Bond III) и Ki-67 (Ab16667, Abcam, UK). Определяли следующие показатели: количество иммунопозитивных клеток; количество всех клеток в поле зрения; площадь поля зрения (содержащая железистые структуры) с расчетом конечных показателей – % иммунопозитивных клеток на 1 мм² (% иммунопозитивных клеток вычислялся как отношение количества иммунопозитивных клеток к количеству всех клеток). Полученные микропрепараты сканировали с применением сканера препаратов Leica Aperio AT2 с последующим анализом с использованием программного обеспечения Aperio ImageScore как отношение количества иммунопозитивных клеток к количеству всех клеток.

Статистический анализ проводился в соответствии с поставленной целью. Для оценки нормальности распределения переменных использовался критерий Шапиро–Уилка. В случае подтвержденного нормального распределения совокупностей способом оценки статистической значимости различий между средними величинами использовался *t*-критерий Стьюдента для несвязанных выборок. В случаях, когда распределение хотя бы одной из совокупностей не являлось нормальным, для сравнения использовался метод непараметрического анализа *U*-критерий Манна–Уитни. Для проведения статистического анализа использовалась программа SPSS 22.0 (SPSS Inc, США) для Windows (Microsoft Corporation, США), причем $p<0,05$ считался статистически значимым.

Результаты

Основными жалобами пациентов с ДБТК вне зависимости от наличия или отсутствия кишечной неоплазии являлись боль по ходу толстого кишечника, чувство неполного опорожнения после дефекации, метеоризм и запор. При этом у пациентов всех групп чаще встречался запор по сравнению с диареей (табл. 1). Важно отметить, что у пациентов с ДБТК и КРР запор диагностировался значительно чаще, чем у пациентов с ДБТК и ДБТК с АП ($p<0,05$). В то же время у пациентов с ДБТК с АП распространенность

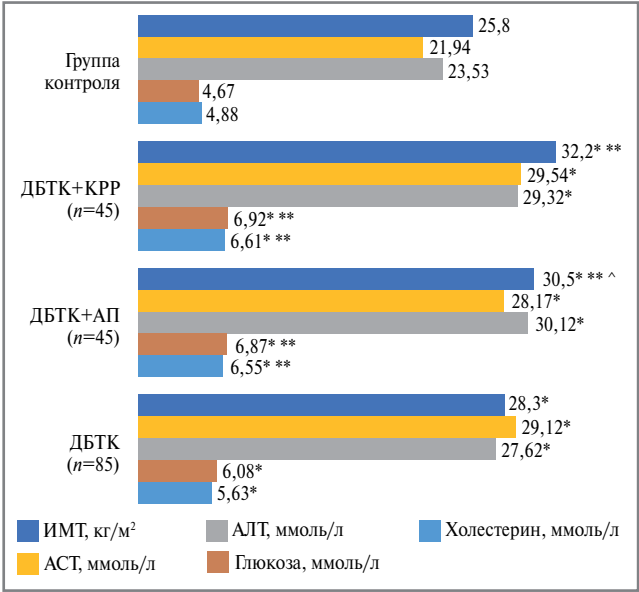


Рис. 1. Лабораторные и антропометрические показатели в исследуемых группах.

Примечание. АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза; ^ $p<0,05$ с группой с ДБТК с КРР; здесь и далее в табл. 2: * $p<0,05$ с группой контроля; ** $p<0,05$ с группой с ДБТК.

Fig. 1. Laboratory and anthropometric parameters in the study groups.

запора оказалась выше по сравнению с группой с ДБТК ($p<0,05$).

Статистический анализ дает основание сделать вывод о том, что у пациентов с ДБТК и колоректальной неоплазией значительно чаще определялась положительная реакция на скрытую кровь в кале по сравнению с группой с ДБТК. Так, у пациентов с ДБТК положительная реакция на скрытую кровь в кале обнаружена только у 2,4%, в то время как у пациентов с ДБТК и АП – у 13,3% и с КРР – у 31,1% ($p<0,05$). При этом у представителей группы с КРР статистически значимо чаще подтверждалось наличие крови в кале по сравнению с группой больных с АП ($p<0,05$).

Полученные нами результаты свидетельствуют о более высоких показателях уровней глюкозы и холестерина в плазме крови, а также индекса массы тела (ИМТ) у пациентов с ДБТК с АП и КРР по сравнению с группой с ДБТК ($p<0,05$). При этом у пациентов с ДБТК данные значения оказались выше, чем у представителей группы контроля ($p<0,05$); **рис. 1**.

Анализ полученных данных дает основание сделать заключение о высоком уровне экспрессии Ki-67 и p53 у пациентов с ДБТК в сочетании с АП и КРР по сравнению с пациентами с ДБТК без колоректальной неоплазии ($p<0,05$). При этом у пациентов с ДБТК с КРР уровень экспрессии Ki-67 и p53 оказался выше, чем у пациентов с ДБТК в сочетании с АП ($p<0,05$). В то же время у лиц с ДБТК экспрессия Ki-67 и p53 оказалась выше, чем у группы контроля ($p<0,05$); **табл. 2, рис. 2, 3**.

Обсуждение

Важно отметить, что у пациентов с ДБТК с кишечной неоплазией отмечались более высокие значения глюкозы и холестерина плазмы крови, а также ИМТ, которые являются

Таблица 2. Процент иммунопозитивных клеток p53 и Ki-67 в слизистой оболочке толстого кишечника на 1 мм²
Table 2. Percentage of immunopositive p53 and Ki-67 cells in the mucous membrane of the colon per 1 mm²

	ДБТК (n=85)	ДБТК+АП (n=45)	ДБТК+КРР (n=45)	Группа контроля (n=30)
p53	34,66* ^	41,13* **	59,34* ** ^	22,47^
Ki-67	5,92* ^	8,02* **	16,27* **^	3,16^

^p<0,05 с группой с ДБТК с АП.

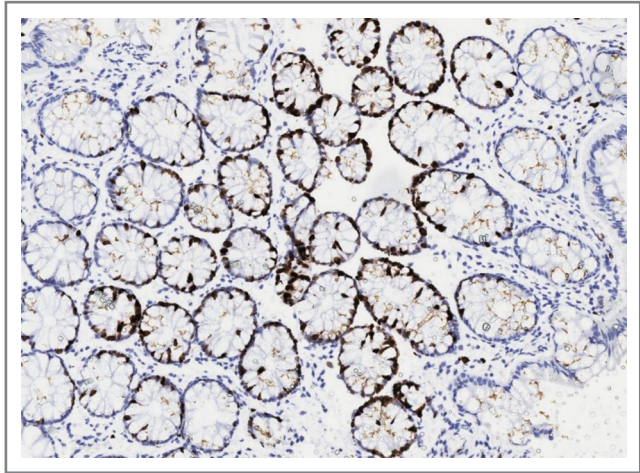


Рис. 2. При ДБТК и КРР 17,47% Ki-67 иммунопозитивных клеток в поле зрения, в слизистой оболочке толстого кишечника на 1 мм². ×20.

Fig. 2. In a patient with diverticular disease of the colon and colorectal cancer, there are 17.47% of Ki-67 immunopositive cells per field of view, in the mucous membrane of the colon per 1 mm². ×20 magnification.

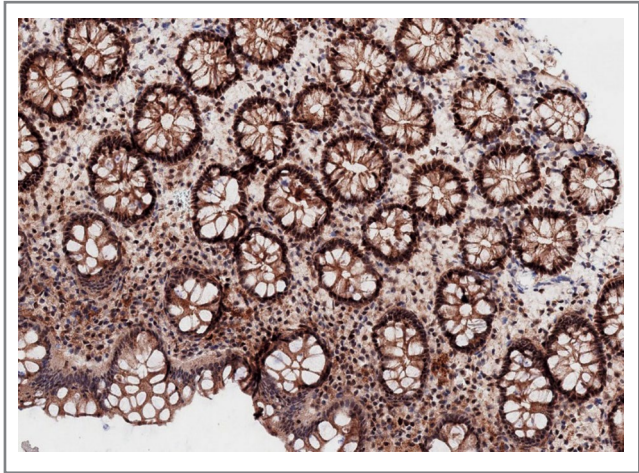


Рис. 3. При ДБТК и КРР 60,31% p53 иммунопозитивных клеток в поле зрения, в слизистой оболочке толстого кишечника на 1 мм². ×20.

Fig. 3. In a patient with diverticular disease of the colon and colorectal cancer, there are 60.31% of p53 immunopositive cells per field of view, in the mucous membrane of the colon per 1 mm². ×20 magnification.

независимыми предикторами повышенного риска развития КРР. Ожирение – также один из факторов риска развития ДБТК, поскольку ранее установлена связь между ИМТ и дивертикулезом [31]. С одной стороны, сниженная моторная функция кишечника, один из ключевых компонентов патогенеза ДБТК, сопровождается увеличением времени кишечного транзита и стимулированием реабсорбции кишечного холестерина с последующим повышением уровня липидов в плазме крови [32, 33]. С другой стороны, ранее установлено, что лица с хроническими запорами более подвержены развитию кишечной неоплазии, в том числе КРР, чем соответствующие пациенты без хронических запоров [34]. Известно, что наличие хронического запора способствует развитию дисбиоза кишечной микробиоты и повреждению толстой кишки. В свою очередь дисбиоз кишечника может привести к повышению его проницаемости с последующим влиянием на иммунные функции хозяина, сопровождающиеся повышенными уровнями GM-CSF, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-22 и ИЛ-23 [35] с формированием хронического воспаления, которое играет ключевую роль в онкогенезе [19].

Полученные нами данные свидетельствуют о прогностической значимости Ki-67 и p53 в слизистой оболочке толстого кишечника у пациентов с ДБТК в диагностике кишечной неоплазии, в том числе КРР. Настоящие результаты находят подтверждение и в более ранних исследованиях, где установлено, что иммуногистохимические маркеры

пролиферации и апоптоза p53 и Ki-67 имеют высокую диагностическую значимость при КРР [36]. При этом появляются все больше данных, подтверждающих участие Ki-67 и p53 в патогенезе метаболических нарушений [37–40].

Известно, что пролиферация и контроль клеточного цикла относятся к центральным механизмам, отвечающим за развитие онкологического процесса. Предшественниками почти всех sporadических случаев КРР являются коло ректальные аденомы, которые развиваются в соответствии с последовательностью аденома – аденокарцинома [41–43]. При этом происходят потеря функции гена *adenomatous polyposis coli* во время развития аденомы, затем мутации в других генах-супрессорах опухоли или онкогенах, включая TP53 (ген опухолевого супрессора TP53, а белок p53 является продуктом гена-супрессора опухоли TP53), KRAS – представитель белков семейства Ras, которые кодируют малые G-белки, что приводит к инициации, продвижению и прогрессированию КРР [44, 45]. Потеря функции гена *adenomatous polyposis coli* вызывает опухоль-индуцированное воспаление, которое приводит к разрушению кишечного эпителиального барьера, активации миелоидных клеток, синтезирующих ИЛ-23, и экспансии Т-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-17, проживающих в опухоли, тем самым стимулируя пролиферацию ранних предшественников опухоли и вызывая рост аденомы. Белок-супрессор опухолей p53, являясь «хранителем генома», представляет

собой фактор транскрипции, который регулирует большое количество разнообразных нижестоящих генов, индуцирует остановку клеточного цикла для облегчения механизмов репарации при повреждении ДНК, регулирует старение и апоптоз в условиях клеточного стресса. Нарушение регуляции гена-супрессора опухоли p53 является одним из наиболее частых событий, способствующих развитию КРР [46, 47]. Сверхэкспрессия p53 – синоним мутации гена p53, которая встречается более чем в 50% опухолей человека, в том числе в 40–50% случаев sporadического КРР [48–51]. Систематический обзор показал, что изменение продукции p53 при КРР оказывает неблагоприятное влияние на исход заболевания и связано с развитием рецидивов онкологического процесса [52]. В последние годы некоторые низкомолекулярные соединения интенсивно исследовались на предмет реактивации и восстановления p53 посредством разных механизмов. Эти многообещающие соединения проходят клинические исследования и могут быть одобрены для лечения пациентов с КРР в ближайшем будущем. С другой стороны, помимо явных реакций на стресс активность p53 отражает функции, способствующие нормальному метаболическому гомеостазу. В более ранних публикациях описывается взаимосвязь p53 с увеличением массы тела [53]. Установлено, что у мышей переизбыток и ожирение приводят к активации p53 в жировой ткани, печени, мышцах и других органах [54]. Кроме того, p53 индуцируется в эндотелиальных клетках в ответ на высококалорийную диету, что в этой модели усугубляет увеличение массы тела и резистентность к инсулину [55]. Другой ключевой путь, на который влияет p53, – метаболизм липидов, где p53 способствует переключению с анаболизма на катаболизм липидов [40]. Различные гены, непосредственно участвующие в окислении жирных кислот, могут регулироваться p53, включая три карнитин-ацил-трансферазы CROT, CPTA1 и CPT1C [56, 57].

Известно, что Ki-67 представляет собой ядерный антиген, который экспрессируется в пролиферирующих клетках от G1 до M-фазы клеточного цикла [58]. Экспрессия Ki-67 отражает долю роста клеточных популяций, в том числе согласно результатам многочисленных предыдущих исследований может служить прогностическим или предиктивным биомаркером для различных типов опухолей. В ряде ранее проведенных исследований и метаанализов продемонстрировано, что высокий уровень экспрессии Ki-67 связан с неблагоприятной общей выживаемостью у лиц с КРР и, следовательно, может использоваться в качестве ценного маркера прогноза исходов онкологического

процесса [27, 59–64]. Так, метаанализ, в который включено 34 исследования и в общей сложности 6180 пациентов с КРР, подтвердил, что повышенная экспрессия Ki-67 связана с неблагоприятными прогнозом [59]. Важно отметить, что уровень экспрессии Ki-67 имеет положительную ассоциацию с высокими значениями ИМТ и диабетом [37, 38].

Заключение

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что Ki-67 и p53 в слизистой оболочке толстого кишечника необходимо рассматривать как прогностические маркеры развития КРР у пациентов с ДБТК. Требуется дополнительные исследования, которые помогут установить взаимосвязь между данными факторами пролиферации, хроническим воспалением в кишечнике и метаболическими нарушениями у пациентов с ДБТК и при наличии у них новообразований.

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

АП – аденоматозный полип

ДБТК – дивертикулярная болезнь толстой кишки

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

КРР – колоректальный рак

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Böhm SK. Risk Factors for Diverticulosis, Diverticulitis, Diverticular Perforation, and Bleeding: A Plea for More Subtle History Taking. *Viszeralmedizin*. 2015;31(2):84–94. DOI:10.1159/000381867
2. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156(1):254–72.e11. DOI:10.1053/j.gastro.2018.08.063
3. Tursi A, Scarpignato C, Strate LL, et al. Colonic diverticular disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):20. DOI:10.1038/s41572-020-0153-5
4. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683–91. DOI:10.1136/gutjnl-2015-310912
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. DOI:10.3322/caac.21492
6. Mortensen LQ, Burcharth J, Andresen K, et al. An 18-Year Nationwide Cohort Study on The Association Between Diverticulitis and Colon Cancer. *Ann Surg*. 2017;265(5):954–9. DOI:10.1097/SLA.0000000000001794

7. Zhang Y, Zhang H, Zhu J, et al. Association between diverticular disease and colorectal cancer: a bidirectional mendelian randomization study. *BMC Cancer*. 2023;23:137. DOI:10.1186/s12885-023-10606-x
8. Stefánsson T, Ekbom A, Sparén P, Pahlman L. Association between sigmoid diverticulitis and left-sided colon cancer: a nested, population-based, case control study. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(8):743-7. DOI:10.1080/00365520410003272
9. Viscido A, Ciccone F, Vernia F, et al. Association of Colonic Diverticula with Colorectal Adenomas and Cancer. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(2):108. DOI:10.3390/medicina57020108
10. Meyer J, Buchs NC, Ris F. Risk of colorectal cancer in patients with diverticular disease. *World J Clin Oncol*. 2018;9(6):119-22. DOI:10.5306/wjco.v9.i6.119
11. Koo CH, Chang JHE, Syn NL, et al. Systematic Review and Meta-analysis on Colorectal Cancer Findings on Colonic Evaluation After CT-Confirmed Acute Diverticulitis. *Dis Colon Rectum*. 2020;63(5):701-9. DOI:10.1097/DCR.0000000000001664
12. Aldoori WH, Giovannucci EL, Rockett HR, et al. A prospective study of dietary fiber types and symptomatic diverticular disease in men. *J Nutr*. 1998;128(4):714-9. DOI:10.1093/jn/128.4.714
13. Sandler RS, Lyles CM, Peipins LA, et al. Diet and risk of colorectal adenomas: macronutrients, cholesterol, and fiber. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(11):884-91. DOI:10.1093/jnci/85.11.884
14. Lee HJ, Park SJ, Cheon JH, et al. The relationship between diverticulosis and colorectal neoplasia: A meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216380. DOI:10.1371/journal.pone.0216380
15. Erlinger TP, Platz EA, Rifai N, Helzlsouer KJ. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. *JAMA*. 2004;291(5):585-90. DOI:10.1001/jama.291.5.585
16. Breynaert C, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G. Dysplasia and colorectal cancer in inflammatory bowel disease: a result of inflammation or an intrinsic risk? *Acta Gastroenterol Belg*. 2008;71(4):367-72.
17. Wang K, Karin M. Tumor-Elicited Inflammation and Colorectal Cancer. *Adv Cancer Res*. 2015;128:173-96. DOI:10.1016/bs.acr.2015.04.014
18. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Маев И.В., и др. Фармакотерапия воспалительных заболеваний кишечника: управление эффективностью и безопасностью. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):841-52 [Bakulin IG, Skalinskaya MI, Maev IV, et al. Pharmacotherapy of inflammatory bowel diseases: efficacy performance and safety management. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(8):841-52 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200982
19. Hibino S, Kawazoe T, Kasahara H, et al. Inflammation-Induced Tumorigenesis and Metastasis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5421. DOI:10.3390/ijms22115421
20. Faget DV, Ren Q, Stewart SA. Unmasking senescence: context-dependent effects of SASP in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(8):439-53. DOI:10.1038/s41568-019-0156-2
21. Risio M, Coverlizza S, Ferrari A, et al. Immunohistochemical study of epithelial cell proliferation in hyperplastic polyps, adenomas, and adenocarcinomas of the large bowel. *Gastroenterology*. 1988;94(4):899-906. DOI:10.1016/0016-5085(88)90545-8
22. Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1807-16. DOI:10.1053/j.gastro.2011.01.057
23. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, et al. Epithelial cell proliferation of the colonic mucosa in different degrees of colonic diverticular disease. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(4):306-11. DOI:10.1097/01.mcg.0000210093.54425.72
24. Morini S, Hassan C, Zullo A, et al. Epithelial cell proliferation of the colonic mucosa in diverticular disease: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(11):1385-90. DOI:10.1111/j.1365-2036.2005.02492.x
25. Осадчук М.А., Свистунов А.А., Золотовицкая А.М., и др. Дивертикулярная болезнь толстой кишки и ее ассоциация с полипами и колоректальным раком: клинико-инструментальное и иммуноморфологическое исследование. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):52-7 [Osadchuk MA, Svistunov AA, Zolotovickaya AM, et al. Diverticular disease of the colon and its association with polyps and colorectal cancer: a clinical, instrumental and immunomorphological study. *Medical News of the North Caucasus*. 2020;15(1):52-7 (in Russian)]. DOI:10.14300/mnnc.2020.15011
26. Осадчук М.А., Свистунов А.А., Золотовицкая А.М., и др. Прогнозирование течения дивертикулярной болезни толстого кишечника при ее сочетании с аденоматозными полипами и раком кишечника в контексте клинко-инструментальных данных и экспрессии Ki-67 и α -SMA в слизистой оболочке кишечника. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(4):609-14 [Osadchuk MA, Svistunov AA, Zolotovickaya AM, et al. Prediction of the course of diverticular disease in its combination with adenomatous polyps and colorectal cancer in the context of clinical and instrumental data and expression of Ki-67 and α -SMA in the intesti. *Medical News of the North Caucasus*. 2019;14(4):609-14 (in Russian)]. DOI:10.14300/mnnc.2019.14152
27. Melling N, Kowitz CM, Simon R, et al. High Ki67 expression is an independent good prognostic marker in colorectal cancer. *J Clin Pathol*. 2016;69(3):209-14. DOI:10.1136/jclinpath-2015-202985
28. Lumachi F, Orlando R, Marino F, et al. Expression of p53 and Ki-67 as prognostic factors for survival of men with colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2012;32(9):3965-7.
29. Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов России. Клинические рекомендации. Дивертикулярная болезнь. Режим доступа: <https://policlinic-fts.ru/upload/docs21/kr179-divertikulyarnaya-bolezn.pdf>. Ссылка активна на 14.01.2024 [Russian Gastroenterological Association, Association of Coloproctologists of Russia. Clinical guidelines. Diverticular disease. Available at: <https://policlinic-fts.ru/upload/docs21/kr179-divertikulyarnaya-bolezn.pdf>. Accessed: 14.01.2024 (in Russian)].
30. Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Российское общество специалистов по колоректальному раку, Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России». Клинические рекомендации. Злокачественное новообразование ободочной кишки. 2022 [Association of Oncologists of Russia, All-Russian Public Organization "Russian Society of Clinical Oncology", Russian Society of Colorectal Cancer Specialists, All-Russian Public Organization "Association of Coloproctologists of Russia." Clinical guidelines. Malignant neoplasm of the colon. 2022 (in Russian)].
31. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):954-62 [Andreev DN, Kucheryavii YuA. Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(8):954-62 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200983
32. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Факторы, способствующие образованию желчных камней, и их взаимодействие. *Терапевтический архив*. 2010;82(1):8-11 [Vahrushev YaM, Khokhlacheva NA. Factors contributing to gallstone formation and their interaction. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2010;82(1):8-11 (in Russian)].
33. Свистунов А.А., Осадчук М.А., Миронова Е.Д., и др. Роль основных факторов риска и эндокринных клеток антрального отдела желудка, продуцирующих мотилин, в возникновении желчнокаменной болезни. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):194-9 [Svistunov AA, Osadchuk MA, Mironova ED, et al. The role of the main risk factors and endocrine cells of the antrum of the stomach producing motilin in the occurrence of cholelithiasis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(2):194-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.02.201370
34. Guérin A, Mody R, Fok B, et al. Risk of developing colorectal cancer and benign colorectal neoplasm in patients with chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(1):83-92. DOI:10.1111/apt.12789
35. Lin X, Liu Y, Ma L, et al. Constipation induced gut microbiota dysbiosis exacerbates experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6 mice. *J Transl Med*. 2021;19:317. DOI:10.1186/s12967-021-02995-z
36. Belt EJT, Brosens RPM, Delis-van Diemen PM, et al. Cell cycle proteins predict recurrence in stage II and III colon cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19 Suppl. 3:S682-92. DOI:10.1245/s10434-012-2216-7
37. Sancakli Usta C, Turan G, Hocaoglu M, et al. Differential Expressions of Ki-67, Bcl-2, and Apoptosis Index in Endometrial Cells of Women With and Without Type II Diabetes Mellitus and Their Correlation with Clinicopathological Variables. *Reprod Sci*. 2021;28(5):1447-56. DOI:10.1007/s43032-020-00423-z
38. Yan X, Gao Z, Zhou Y, et al. Expressions of IGF-1R and Ki-67 in breast cancer patients with diabetes mellitus and an analysis of biological characteristics. *Pak J Med Sci*. 2022;38(1):281-6. DOI:10.12669/pjms.38.1.4718

39. Minamino T, Orimo M, Shimizu I, et al. A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. *Nat Med*. 2009;15(9):1082-7. DOI:10.1038/nm.2014
40. Goldstein I, Rotter V. Regulation of lipid metabolism by p53 – fighting two villains with one sword. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(11):567-75. DOI:10.1016/j.tem.2012.06.007
41. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJC. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg*. 2002;89(7):845-60. DOI:10.1046/j.1365-2168.2002.02120.x
42. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(5):53-74 [Ivashkin VT, Mayev IV, Kaprin AD, et al. Early Detection of Oncological Diseases of the Digestive System (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for Primary Care Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(5):53-74 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74
43. Хатьков И.Е., Каграманова А.В., Захаржевская Н.Б., и др. Современные принципы скрининга, диагностики и терапии колоректального рака. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):90-6 [Khat'kov IE, Kagramanova AV, Zakharzhevskaja NB, et al. Current principles in the screening, diagnosis, and therapy of colorectal cancer. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(2):90-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688290-96
44. Schell MJ, Yang M, Teer JK, et al. A multigene mutation classification of 468 colorectal cancers reveals a prognostic role for APC. *Nat Commun*. 2016;7:11743. DOI:10.1038/ncomms11743
45. Itatani Y, Yamamoto T, Zhong C, et al. Suppressing neutrophil-dependent angiogenesis abrogates resistance to anti-VEGF antibody in a genetic model of colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(35):21598-608. DOI:10.1073/pnas.2008112117
46. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature*. 1992;358(6381):15-6. DOI:10.1038/358015a0
47. Li XL, Zhou J, Chen ZR, Chng WJ. p53 mutations in colorectal cancer-molecular pathogenesis and pharmacological reactivation. *World J Gastroenterol*. 2015;21(1):84-93. DOI:10.3748/wjg.v21.i1.84
48. Baas IO, Mulder JW, Offerhaus GJ, et al. An evaluation of six antibodies for immunohistochemistry of mutant p53 gene product in archival colorectal neoplasms. *J Pathol*. 1994;172(1):5-12. DOI:10.1002/path.1711720104
49. Rodrigues NR, Rowan A, Smith ME, et al. p53 mutations in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(19):7555-9. DOI:10.1073/pnas.87.19.7555
50. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science*. 1991;253(5015):49-53. DOI:10.1126/science.1905840
51. Takayama T, Miyanishi K, Hayashi T, et al. Colorectal cancer: genetics of development and metastasis. *J Gastroenterol*. 2006;41(3):185-92. DOI:10.1007/s00535-006-1801-6
52. Munro AJ, Lain S, Lane DP. P53 abnormalities and outcomes in colorectal cancer: a systematic review. *Br J Cancer*. 2005;92(3):434-44. DOI:10.1038/sj.bjc.6602358
53. Labuschagne CF, Zani F, Vousden KH. Control of metabolism by p53 – Cancer and beyond. *Biochim Biophys Acta*. 2018;1870(1):32-42. DOI:10.1016/j.bbcan.2018.06.001
54. Homayounfar R, Jeddi-Tehrani M, Cheraghpour M, et al. Relationship of p53 accumulation in peripheral tissues of high-fat diet-induced obese rats with decrease in metabolic and oncogenic signaling of insulin. *Gen Comp Endocrinol*. 2015;214:134-9. DOI:10.1016/j.ygcen.2014.06.029
55. Yokoyama M, Okada S, Nakagomi A, et al. Inhibition of endothelial p53 improves metabolic abnormalities related to dietary obesity. *Cell Rep*. 2014;7(5):1691-703. DOI:10.1016/j.celrep.2014.04.046
56. Zaugg K, Yao Y, Reilly PT, et al. Carnitine palmitoyltransferase 1C promotes cell survival and tumor growth under conditions of metabolic stress. *Genes Dev*. 2011;25(10):1041-51. DOI:10.1101/gad.1987211
57. Goldstein I, Ezra O, Rivlin N, et al. p53, a novel regulator of lipid metabolism pathways. *J Hepatol*. 2012;56(3):656-62. DOI:10.1016/j.jhep.2011.08.022
58. Schwab U, Stein H, Gerdes J, et al. Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cells. *Nature*. 1982;299(5878):65-7. DOI:10.1038/299065a0
59. Luo ZW, Zhu MG, Zhang ZQ, et al. Increased expression of Ki-67 is a poor prognostic marker for colorectal cancer patients: a meta analysis. *BMC Cancer*. 2019;19:123. DOI:10.1186/s12885-019-5324-y
60. Li P, Xiao ZT, Braciak TA, et al. Association between Ki67 Index and Clinicopathological Features in Colorectal Cancer. *Oncol Res Treat*. 2016;39(11):696-702. DOI:10.1159/000450623
61. Menon SS, Guruvayoorappan C, Sakthivel KM, Rasmi RR. Ki-67 protein as a tumour proliferation marker. *Clin Chim Acta*. 2019;491:39-45. DOI:10.1016/j.cca.2019.01.011
62. Li LT, Jiang G, Chen Q, Zheng JN. Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (review). *Mol Med Rep*. 2015;11(3):1566-72. DOI:10.3892/mmr.2014.2914
63. Lei HT, Yan S, He YH, et al. Ki67 testing in the clinical management of patients with non-metastatic colorectal cancer: Detecting the optimal cut-off value based on the Restricted Cubic Spline model. *Oncol Lett*. 2022;24(6):420. DOI:10.3892/ol.2022.13540
64. Fodor IK, Hutchins GG, Espiritu C, et al. Prognostic and predictive significance of proliferation in 867 colorectal cancers. *J Clin Pathol*. 2012;65(11):989-95. DOI:10.1136/jclinpath-2012-200911

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.09.2023

Распространенность мутаций, определяющих формирование резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам, в городе Казани

Е.А. Куприянова¹, С.Р. Абдулхаков^{✉1,2}, Р.К. Исмагилова¹, Д.Д. Сафина¹, А.Р. Ахтереева^{1,2}, Р.Р. Галимова¹, А.Г. Сафин¹, Т.В. Григорьева¹, Р.А. Абдулхаков²

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

Аннотация

Обоснование. Одной из основных причин снижения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* является резистентность штаммов *H. pylori* к антибактериальным препаратам.

Цель. Изучение распространенности резистентных к кларитромицину и левофлоксацину штаммов *H. pylori* среди пациентов с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта в г. Казани.

Материалы и методы. В исследование включены 203 пациента с симптомами диспепсии, проходившие эзофагогастродуоденоскопию в Медико-санитарной части ФГАОУ ВО КФУ (г. Казань, Россия) в 2019–2021 гг. Выделение ДНК из биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка выполняли с помощью наборов PureLink Genomic DNA Mini Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Полимеразную цепную реакцию проводили с использованием праймеров, специфичных для V-региона гена 23S и участка гена *gyrA*, кодирующего субъединицу А ДНК-гиразы. Секвенирование полученных фрагментов ДНК осуществляли на анализаторе 3730 DNA Analyzer. Полученные последовательности обработаны для поиска точечных мутаций, ответственных за формирование резистентности *H. pylori* к кларитромицину (мутации A2143G, A2142G и A2142C193) и левофлоксацину (мутации в гене *gyrA* ДНК-гиразы).

Результаты. Инфекция *H. pylori* при анализе методом полимеразной цепной реакции в биоптате обнаружена в 47,78% случаев. Доля штаммов *H. pylori* с наличием мутаций, определяющих формирование резистентности к кларитромицину, составила 17,53%: вариант мутации A2144G выявлен в 16 (16,49%), A2143G – в 1 (1,03%) из 97 образцов. Аминокислотные замены в гене *gyrA* обнаружены в 12 (12,37%) из 97 образцов. У 2 штаммов *H. pylori* (2,06%) обнаружена двойная резистентность к кларитромицину и фторхинолонам.

Заключение. В Казани наблюдается высокая встречаемость мутаций, лежащих в основе формирования резистентности *H. pylori* к кларитромицину и левофлоксацину.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, резистентность к антибиотикам, кларитромицин, левофлоксацин, молекулярно-генетический метод

Для цитирования: Куприянова Е.А., Абдулхаков С.Р., Исмагилова Р.К., Сафина Д.Д., Ахтереева А.Р., Галимова Р.Р., Сафин А.Г., Григорьева Т.В., Абдулхаков Р.А. Распространенность мутаций, определяющих формирование резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам, в городе Казани. Терапевтический архив. 2024;96(8):739–743. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202813

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Несмотря на тенденции к снижению распространенности инфекции *Helicobacter pylori* в мире за период с 2011 по 2022 г. [1], 4,4 млрд человек продолжают оставаться инфицированными этой бактерией [2]. Распространенность *H. pylori* в Российской Федерации также продолжает снижаться и, по последним данным, составляет примерно 38,8% у лиц без предшествующей эрадикационной терапии (ЭТ) [3].

В соответствии с международными и российскими консенсусными документами проведение ЭТ *H. pylori* абсолютно показано пациентам с рядом гастроэнтерологических заболеваний, таких как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, атрофический гастрит,

MALT-ома (mucosa-associated lymphoid tissue), состояние после резекции желудка по поводу рака, гастропатия, индуцированная приемом нестероидных противовоспалительных средств, а также в ряде других случаев [4–6].

Учитывая, что колонизация *H. pylori* поддерживает воспалительную инфильтрацию слизистой оболочки (СО) желудка, а ассоциированное с бактерией воспаление приводит к развитию атрофии, *H. pylori*-ассоциированный гастрит рассматривается в качестве предракового состояния [4, 7–9]. Эрадикация *H. pylori*, проведенная до возникновения атрофических изменений СО желудка и кишечной метаплазии, позволяет не только снизить риск развития рака желудка, но в определенных случаях может

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Абдулхаков Сайяр Рустамович** – канд. мед. наук, доц., зав. каф. внутренних болезней, ст. науч. сотр. Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ, доц. каф. поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: sayarabdul@yandex.ru

Куприянова Елена Андреевна – науч. сотр. научно-исследовательской лаб. «Мультиомиксные технологии живых систем» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ

Исмагилова Рузилья Камилевна – науч. сотр. научно-исследовательской лаб. «Генетика микроорганизмов» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ

Сафина Диляра Дамировна – канд. мед. наук, ст. преп. каф. внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ

✉ **Sayar R. Abdulkhakov.** ORCID: 0000-0001-9542-3580

Elena A. Kupriyanova. ORCID: 0000-0002-9185-4217

Ruzilya K. Ismagilova. ORCID: 0000-0002-0811-8498

Dilyara D. Safina. ORCID: 0000-0002-5985-3089

The prevalence of mutations underlying development of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Kazan

Elena A. Kupriyanova¹, Sayar R. Abdulkhakov^{✉1,2}, Ruzilya K. Ismagilova¹, Dilyara D. Safina¹, Alsu R. Akhtereeva^{1,2}, Raushania R. Galimova¹, Ayrat G. Safin¹, Tatiana V. Grigoryeva¹, Rustam A. Abdulkhakov²

¹Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Background. One of the reasons for the decrease of *Helicobacter pylori* eradication effectiveness is its resistance to antibiotics.

Aim. To examine the prevalence of *H. pylori* point mutations responsible for clarithromycin and levofloxacin resistance among the patients with upper gastrointestinal (GI) tract disorders in Kazan.

Materials and methods. The study included 203 patients with symptoms of dyspepsia who underwent upper GI endoscopy at the University Hospital of Kazan Federal University (Kazan, Russia) in 2019–2021. DNA isolation from gastric antrum mucosal biopsies was performed using PureLink Genomic DNA Mini Kits (Thermo Fisher Scientific, USA). Polymerase chain reaction was performed using primers specific for the V-region of the 23S gene and the A subunit DNA gyrase encoding *gyrA* gene region. The sequencing of obtained DNA fragments was performed on 3730 DNA Analyzer. The sequences were searched for point mutations responsible for *H. pylori* resistance to clarithromycin (A2143G, A2142G and A2142C193 mutations) and levofloxacin (mutations of the *gyrA* gene).

Results. *H. pylori* was detected in 47.78% of biopsy specimens using polymerase chain reaction. The proportion of *H. pylori* strains with mutations leading to clarithromycin resistance was 17.53%. Amino acid substitutions in the *gyrA* gene were found in 12.37% of samples. In case of two *H. pylori* strains (2.06%), dual resistance to clarithromycin and levofloxacin was found.

Conclusion. So high incidence of mutations underlying the development of *H. pylori* resistance to clarithromycin and levofloxacin was observed among examined patients in Kazan.

Keywords: *Helicobacter pylori*, resistance to antibiotics, clarithromycin, levofloxacin, molecular testing

For citation: Kupriyanova EA, Abdulkhakov SR, Ismagilova RK, Safina DD, Akhtereeva AR, Galimova RR, Safin AG, Grigoryeva TV, Abdulkhakov RA. The prevalence of mutations underlying development of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Kazan. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(8):739–743. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202813

способствовать обратному развитию атрофии СО как тела, так и антрального отдела желудка при отсутствии кишечной метаплазии, которая является необратимой [4, 10–13].

Таким образом, в настоящее время есть существенные аргументы в пользу необходимости проведения ЭТ с позиции канцеропревенции. Это положение отражено в совместных Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых (2022 г.), в которых указано, что проведение ЭТ с целью профилактики рака желудка рекомендуется всем лицам с наличием инфекции *H. pylori* при отсутствии противопоказаний [5].

Однако в последние годы частота успешной эрадикации *H. pylori* продолжает снижаться. Основной проблемой в лечении *H. pylori* является неуклонно растущая во мно-

гих странах резистентность штаммов *H. pylori* к антибактериальным препаратам (АБП), входящим в состав схем ЭТ, в первую очередь к кларитромицину [14–16].

Уровень резистентности *H. pylori* к АБП колеблется в разных странах в довольно широких пределах. Многоцентровое исследование, проведенное F. Megraud и соавт. в 2018 г. в 18 странах Европы, показало, что уровень резистентности к кларитромицину составил 21,4%, метронидазолу – 38,9%, левофлоксацину – 15,8%. Резистентность штаммов *H. pylori* к кларитромицину и левофлоксацину была значительно выше в странах Западной, Центральной и Южной Европы по сравнению со странами Северной Европы [17].

Согласно метаанализу A. Savoldi и соавт. (2018 г.), в большинстве стран мира резистентность к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину составила 15% и выше, за исключением Америки и региона Юго-Восточной Азии, где резистентность к кларитромицину сохранялась на уровне 10% [18]. Исследование, проведенное в Китае в 2022 г., показало высокий уровень резистентности к клари-

Информация об авторах / Information about the authors

Ахтереева Алсу Рафгатовна – ст. преп. каф. биохимии, биотехнологии и фармакологии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ, ассистент каф. пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»

Галимова Раушания Ринафовна – студентка Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ

Сафин Айрат Габбасович – зав. эндоскопическим отделением Медико-санитарной части ФГАОУ ВО КФУ

Григорьева Татьяна Владимировна – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. научно-исследовательской лаб. «Генетика микроорганизмов» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ

Абдулхакوف Рустам Аббасович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»

Alsu R. Akhtereeva. ORCID: 0000-0001-9463-9144

Raushania R. Galimova. ORCID: 0009-0006-1643-6310

Ayrat G. Safin. ORCID: 0009-0000-2364-1175

Tatiana V. Grigoryeva. ORCID: 0000-0001-5314-7012

Rustam A. Abdulkhakov. ORCID: 0000-0002-1509-6776

Таблица 1. Олигонуклеотиды, использованные в исследовании**Table 1. Oligonucleotides used in the study**

Названия праймеров	Последовательность
C11	gcgttggaattgaagcccgagtaaac
C12	gagcatcgctgggtagcacaca
Flu_F	atgagcgtgatcatagggcg
Flu_R	acccgccttgccataaatga

тромицину, метронидазолу и левофлоксацину – 16,1, 65,2 и 34,8% соответственно [19]. Аналогично высокие уровни резистентности зафиксированы в Южной Корее, где устойчивость *H. pylori* к кларитромицину составила 17,8%, и Японии – 38,5% [20].

В Российской Федерации, по данным метаанализа, включившего исследования, проведенные в отдельных городах в период с 2011 по 2020 г., обобщенный показатель резистентности *H. pylori* к кларитромицину составил приблизительно 10,39%: 13,53% при оценке исследований, выполненных с применением молекулярно-генетических методов (МГМ), и 8,73% – при использовании бактериологических методов (БЛМ); резистентность *H. pylori* к левофлоксацину – 20% [21].

В Казани на протяжении последних более чем 15 лет наблюдается постепенный рост резистентности *H. pylori* к АБП. Так, в 2005 г. по результатам БЛМ исследования уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину составил 3,5% [22], в 2010–2011 гг. – 12,9% при исследовании МГМ [23].

Учитывая продолжающийся рост резистентности к АБП, в консенсусе Маастрихт VI рекомендуется использование молекулярных методов диагностики: полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, полногеномного секвенирования и цифровой ПЦР для выявления мутаций *H. pylori*, лежащих в основе формирования устойчивости бактерии к АБП: кларитромицину, левофлоксацину, рифампицину и тетрациклину. Проведение теста на чувствительность к кларитромицину с помощью молекулярных или БЛМ рекомендуется перед назначением любой схемы терапии, содержащей кларитромицин, в случае их доступности в регионе [4, 5, 24].

Цель исследования – изучение распространенности резистентных к кларитромицину и левофлоксацину штаммов *H. pylori* среди пациентов с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта в г. Казани.

Материалы и методы

В исследование включены 203 пациента с симптомами диспепсии, проходившие эзофагогастродуоденоскопию в Медико-санитарной части ФГАОУ ВО КФУ (г. Казань, Россия) в 2019–2021 гг. (70 пациентов – в 2019 г., 66 пациентов – в 2020 г. и 67 пациентов – в 2021 г.). Для анализа использованы биоптаты СО антрального отдела желудка.

Образцы биопсии подвергались гомогенизированию на приборе FastPrep24 (MP Biomedicals, США); затем ДНК выделяли с помощью набора PureLink Genomic DNA Mini Kit (Thermo Fisher Scientific, США) согласно протоколу для тканей, прилагаемому производителем.

Наличие резистентности *H. pylori* к кларитромицину предполагали в случае мутаций A2143G, A2142G и A2142C193 в гене, кодирующем рибосомную РНК (рРНК) [25]. Наличие точечных мутаций в гене *gyrA* ДНК-гиразы рассматривали в

качестве возможной причины формирования устойчивости бактерии к левофлоксацину [26, 27].

Амплификацию искомым фрагментов проводили с использованием DreamTaq ДНК-полимеразы (Thermo Fisher Scientific, США). Олигонуклеотиды, использованные в работе, представлены в табл. 1. Праймеры C11 и C12, разработанные для определения устойчивости к кларитромицину, амплифицируют V участок гена 23S. Праймеры Flu_R и Flu_F на устойчивость к фторхинолонам амплифицируют участок гена *gyrA*, кодирующий субъединицу А ДНК-гиразы.

Электрофоретическое разделение ПЦР продуктов проводили в 1,5% агарозном геле. После электрофореза продукты нужной длины вырезали из агарозного геля и подвергали очистке с помощью набора Cleanup Mini («Евроген», Россия) согласно протоколу производителя.

Секвенирование очищенных и подготовленных фрагментов ДНК производили методом Сэнгера на приборе 3730 DNA Analyzer (Applied Biosystems, США). Полученные в ходе секвенирования последовательности анализировали в программе Sequence Scanner. Таксономический статус полученных последовательностей определяли в программе BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). В качестве референса при обработке данных использовали последовательности гена 23S рРНК *H. pylori*, изолята CLON120 (LC170597.1) и субъединицы А гена *gyrA* *H. pylori* штамма AB40 (KM186671.1). Выравнивание последовательностей ДНК производили с помощью программы для множественного выравнивания Clustal Omega (<http://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalo/>).

Результаты

Инфекция *H. pylori* при анализе методом ПЦР в биоптате обнаружена в 47,78% случаев (97 из 203 образцов), причем результаты практически не отличались при анализе биообразцов, собранных в 2019, 2020 и 2021 гг.: 47,14% (33/70 пациентов) в 2019 г., 48,48% (32/66 пациентов) в 2020 г. и 47,76% (32/67 пациентов) в 2021 г.

Доля штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину, составила 17,53% (17 из 97 *H. pylori*-позитивных пациентов) на основании обнаружения характерных точечных мутаций гена 23S рРНК: A2144G и A2143G. Вариант мутации A2144G выявлен в 16 (16,49%) из 97 образцов, A2143G – в 1 (1,03%) случае.

Резистентность к фторхинолонам связана с обнаружением несинонимичных мутаций в гене *gyrA*. Аминокислотные замены в гене *gyrA* выявлены в 12,37% ($n=12$) из 97 *H. pylori*-положительных образцов. Наиболее часто наблюдались варианты замен в позициях 91 (D91G) и 87 (N87I) гена *gyrA*. Варианты N87I и D91G аминокислотных замен найдены в 10,30% (10 из 97) и 2,06% (2 из 97) случаев соответственно. Кроме этого, у 2 штаммов *H. pylori* (2,06%) обнаружена двойная резистентность к кларитромицину и фторхинолонам – варианты A2144G/D91G и A2144G/N87K.

По сравнению с результатами анализа штаммов *H. pylori*, выделенных из образцов СО антрального отдела желудка пациентов, обследованных в 2012–2014 гг., в 2019–2021 гг. выявлено увеличение доли изолятов *H. pylori*, имеющих мутации. Так, среди 225 взрослых пациентов (71 мужчины и 154 женщин) со средним возрастом $45,31 \pm 17,1$ года, обследованных в 2012–2014 гг., *H. pylori* методом ПЦР в биоптате получен у 128 (56,9%) человек. Мутация (A2143G) в гене 23S рРНК, лежащая в основе формирования резистентности *H. pylori* к кларитромицину, обнаружена у 12 из 120 обследованных пациентов, что составило 10%. Мутации A2142G, T2717C не выявлены ни в одном случае.

Таким образом, наблюдается тенденция к снижению распространенности *H. pylori* в Казани за период с 2010 по 2021 г. (67,3% – в 2010–2011 гг. [23], 56,9% – в 2012–2014 гг. и 47,78% – в 2019–2021 гг.). В то же время мы обнаружили значительный рост доли штаммов *H. pylori* с наличием точечных мутаций, определяющих формирование резистентности бактерии к кларитромицину: с 12,9% в 2010–2011 гг. [23] и незначительным снижением доли штаммов с наличием мутаций до 10% в 2013–2014 гг. до 17,53% – в 2019–2021 гг., что, несомненно, должно учитываться при выборе схем ЭТ.

Рекомендации консенсуса Маастрихт VI предполагают возможность индивидуализированной терапии, назначаемой с учетом определения чувствительности *H. pylori* к АБП, в частности к кларитромицину, с помощью МГМ или БЛМ [4, 24]. Причем результаты МГМ исследования обладают высокой диагностической ценностью и идентичны бактериологическим подходам к оценке резистентности *H. pylori* (чувствительность и специфичность МГМ по сравнению с БЛМ составили 100%, в отношении резистентности к левофлоксацину – 93 и 92% соответственно) [28].

Однако с учетом низкой доступности определения точечных мутаций в клинической практике такой подход к выбору схемы ЭТ представляется не вполне приемлемым в большинстве регионов. Другой подход к выбору схемы 1-й линии ЭТ – эмпирический – основан на данных о локальной резистентности *H. pylori* к кларитромицину или эффективности определенных схем эрадикации в регионе [4, 24].

По данным опубликованного в 2020 г. метаанализа, обобщенный показатель резистентности к кларитромицину в России составлял 10,39% [21], что подтверждает возможность назначения кларитромицина в схемах ЭТ 1-й линии. Тем не менее при любом варианте эмпирического подхода необходимо ориентироваться на схемы, обеспечивающие высокий (более 90%) уровень эрадикации, в том числе в случае резистентных к кларитромицину штаммов. Результаты анализа данных Европейского регистра по изучению *H. pylori* (European registry on *H. pylori* management – Hp-EuReg) продемонстрировали недостаточную эффективность стандартной тройной терапии в России, которая составила 80% [29]. Не достигающие рекомендованных значений результаты эрадикации при использовании стандартной тройной терапии получены и при анализе данных пациентов, внесенных в регистр с 2013 по 2019 г. в Москве и Казани [30, 31]. В качестве альтернативной схемы может быть рекомендована стандартная тройная терапия, усиленная добавлением препарата висмута трикалия дицитрата, которая позволяет существенно повысить эффективность эрадикации *H. pylori* [30, 32, 33].

Несомненно, продолжающийся рост резистентности бактерии *H. pylori* к АБП со временем может привести к

снижению эффективности используемых в настоящее время схем ЭТ. В связи с этим регулярное мониторинговое исследование эффективности применяемых режимов эрадикации и использование подходов, позволяющих повысить эффективность ЭТ, очевидно, должно быть дополнением к стандартной ЭТ, особенно при невозможности использования МГМ или БЛМ выявления резистентных штаммов *H. pylori* [5, 30, 34].

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

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

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

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

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства ФГАОУ ВО КФУ (ПРИОРИТЕТ-2030) и субсидии, выделенной ФГАОУ ВО КФУ на выполнение государственного задания в сфере научной деятельности (№ 49 от 27.06.2024 FZSM-2023-0013).

Funding source. The study was supported by the Strategic Academic Leadership Program of Kazan (Volga region) Federal University (PRIORITY-2030) and a subsidy allocated by Kazan (Volga region) Federal University for the implementation of a State Assignment for the research (No. 49, 27.06.2024 FZSM-2023-0013).

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (протокол №49 от 27.06.2024). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Kazan (Volga region) Federal University (protocol №49 of 27.06.2024). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

АБП – антибактериальный препарат

БЛМ – бактериологический метод

МГМ – молекулярно-генетический метод

ПЦР – полимеразная цепная реакция

pPHK – рибосомная PHK

СО – слизистая оболочка

ЭТ – эрадикационная терапия

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Li Y, Choi H, Leung K, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(6):553–64. DOI:10.1016/S2468-1253(23)00070-5
- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420–9. DOI:10.1053/j.gastro.2017.04.022
- Bordin D, Morozov S, Plavnik R, et al. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in Russia: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022;27(5):e12924. DOI:10.1111/hel.12924
- Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al.; European *Helicobacter* and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;8:gutjnl-2022-327745. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327745

5. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72-93 [Ivashkin VT, Lapina TL, Maev IV, et al. Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* Diagnostics and Treatment in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72-93 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93
6. Katelaris P, Hunt R, Bazzoli F, et al. Helicobacter pylori World Gastroenterology Organization Global Guideline. *J Clin Gastroenterol*. 2023;57(2):111-26. DOI:10.1097/MCG.0000000000001719
7. Rugge M, Genta RM, Graham DY, et al. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. *Gut*. 2016;65(5):721-5. DOI:10.1136/gutjnl-2015-310846
8. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al.; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309252
9. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(5):53-74 [Ivashkin VT, Mayev IV, Kaprin AD, et al. Early Detection of Oncological Diseases of the Digestive System (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for Primary Care Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(5):53-74 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74
10. Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2014;348:g3174. DOI:10.1136/bmj.g3174
11. Wang J, Xu L, Shi R, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after Helicobacter pylori eradication: A meta-analysis. *Digestion*. 2011;83(4):253-60. DOI:10.1159/000280318
12. Kong YJ, Yi HG, Dai JC, Wei MX. Histological changes of gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5903-11. DOI:10.3748/wjg.v20.i19.5903
13. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, et al. The long-term impact of Helicobacter pylori eradication on gastric histology: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2007;12 (Suppl. 2):32-8. DOI:10.1111/j.1523-5378.2007.00563.x
14. Сафина Д.Д., Абдулхаков С.Р., Абдулхаков Р.А. Эрадикационная терапия Helicobacter pylori: настоящее и будущее. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;135(11):84-93 [Safina DD, Abdulkhakov SR, Abdulkhakov RA. Eradication therapy of Helicobacter pylori: Present and future. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;135(11):84-93 (in Russian)].
15. Mégraud F. Antibiotic resistance is the key element in treatment of Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1300-2. DOI:10.1053/j.gastro.2018.10.012
16. Boyanova L, Hadzhiyski P, Gergova R, Markovska R. Evolution of Helicobacter pylori resistance to antibiotics: A topic of increasing concern. *Antibiotics*. 2023;12(2):332. DOI:10.3390/antibiotics12020332
17. Megraud F, Bruyndonckx R, Coenen S, et al.; European Helicobacter pylori Antimicrobial Susceptibility Testing Working Group. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut*. 2021;70(10):1815-22. DOI:10.1136/gutjnl-2021-324032
18. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, et al. Prevalence of antibiotic resistance in Helicobacter pylori: A systematic review and meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1372-82.e17. DOI:10.1053/j.gastro.2018.07.007
19. Liu Y, Wang S, Yang F, et al. Antimicrobial resistance patterns and genetic elements associated with the antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains from Shanghai. *Gut Pathog*. 2022;14(1):14. DOI:10.1186/s13099-022-00488-y
20. Cho JH, Jin SY. Current guidelines for Helicobacter pylori treatment in East Asia 2022: Differences among China, Japan, and South Korea. *World J Clin Cases*. 2022;10(19):6349-59. DOI:10.12998/wjcc.v10.i19.6349
21. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность Helicobacter pylori в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив*. 2020;92(11):24-30 [Andreev DN, Maev IV, Kucheryavyy YA. Helicobacter pylori resistance in the Russian Federation: A meta-analysis of studies over the past 10 years. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(11):24-30 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.11.000795
22. Исаева Г.Ш., Поздеев О.К., Муффер К. Чувствительность клинических изолятов Helicobacter pylori к антибактериальным препаратам. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2005;7(2):30-31 [Isaeva GS, Pozdeev OK, Mufer K. Sensitivity of clinical isolates of Helicobacter pylori to antibacterial drugs. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;7(2):30-31 (in Russian)].
23. Абдулхаков Р.А., Абузарова Э.Р., Абдулхаков С.Р., и др. Резистентность Helicobacter pylori к кларитромицину в Казани. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;8:24-9 [Abdulkhakov RA, Abuzarova ER, Abdulkhakov SR, et al. Helicobacter pylori resistance to clarithromycin in Kazan. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;8:24-9 (in Russian)].
24. Бордин Д.С., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., и др. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;205(9): 5-21 [Bordin DS, Livzan MA, Osipenko MF, et al. Key Consensus Provisions Maastricht VI. *Experimental and Clinical gastroenterology*. 2022;205(9):5-21 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21
25. Hu Y, Zhang M, Lu B, Dai J. Helicobacter pylori and antibiotic resistance, a continuing and intractable problem. *Helicobacter*. 2016;21(5):349-63. DOI:10.1111/hel.12299
26. Egli K, Wagner K, Keller PM, et al. Comparison of the Diagnostic Performance of qPCR, Sanger Sequencing, and Whole-Genome Sequencing in Determining Clarithromycin and Levofloxacin Resistance in Helicobacter pylori. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:596371. DOI:10.3389/fcimb.2020.596371
27. Zamani M, Rahbar A, Shokri-Shirvani J. Resistance of Helicobacter pylori to furazolidone and levofloxacin: A viewpoint. *World J Gastroenterol*. 2017;23(37):6920-2. DOI:10.3748/wjg.v23.i37.6920
28. Цапкова Л.А., Полякова В.В., Бодунова Н.А., и др. Возможности молекулярно-генетического метода выявления резистентности к кларитромицину и левофлоксацину у Helicobacter pylori. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(42):16-21 [Tsapkova LA, Polyakova VV, Bodunova NA, et al. Possibilities of a molecular genetic method for detecting resistance to clarithromycin and levofloxacin in Helicobacter pylori. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(42):16-21 (in Russian)].
29. Nyssen OP, Vaira D, Tepes B, et al.; Hp-EuReg Investigators. Room for Improvement in the Treatment of Helicobacter pylori Infection: Lessons from the European Registry on H. pylori Management (Hp-EuReg). *J Clin Gastroenterol*. 2022;56(2):e98-108. DOI:10.1097/MCG.0000000000001482
30. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Эмбутниекс Ю.В., и др. Европейский регистр Helicobacter pylori (Hp-EuReg) как инструмент для оценки и улучшения клинической практики в Москве. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):12-8 [Bordin DS, Voynovan IN, Embutnieks YV, et al. European registry on Helicobacter pylori management (Hp-EuReg) as a tool to evaluate and improve clinical practice in Moscow. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(2):12-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.02.000567
31. Абдулхаков С.Р., Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., и др. Европейский регистр ведения инфекции Helicobacter pylori: особенности диагностики и лечения в Казани. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):52-9 [Abdulkhakov SR, Bordin DS, Abdulkhakov RA, et al. European Registry on the management of Helicobacter pylori infection: features of diagnosis and treatment in Kazan. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(2):52-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.08.000758
32. McNicholl AG, Bordin DS, Lucendo A, et al. Combination of bismuth and standard triple therapy eradicates Helicobacter pylori infection in more than 90% of patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1):89-98. DOI:10.1016/j.cgh.2019.03.048
33. Сафина Д.Д., Абдулхаков С.Р., Маркелова М.И., и др. Эрадикационная терапия Helicobacter pylori и микробиота кишечника у пациентов с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Вестник современной клинической медицины*. 2020;13(1):46-53 [Safina DD, Abdulkhakov SR, Markelova MI, et al. Helicobacter pylori eradication therapy and gut microbiota composition in patients with various diseases of upper gastrointestinal tract. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2020;13(1):46-53 (in Russian)]. DOI:10.202969/VSKM202013(1)46-53
34. Ивашкин В.Т., Ульянин А.И., Маев И.В., и др. Современные подходы к проведению эрадикационной терапии *H. pylori* у взрослых (обзор литературы и резолюция Экспертного совета). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):7-19 [Ivashkin VT, Ulyanin AI, Mayev IV, et al. Modern approaches to *H. pylori* eradication therapy in adults (literature review and Resolution of Experts Council). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):7-19 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-6-7-19

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.06.2023

Выявление ошибок антикоагулянтной терапии по триггерам

В.А. Отделенов^{✉1,2}, Е.Б. Клейменова^{1,2}, М.Д. Нигматкулова³, С.А. Паюшик²,
О.Д. Духанина^{1,4}, А.П. Яшина², Д.А. Сычев¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова», Москва, Россия;

³Многопрофильный медицинский центр Центрального банка Российской Федерации, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Антикоагулянты (АК) – препараты высокого риска, неправильное применение которых может приводить к развитию кровотечений и тромбозов. В основе предотвратимых осложнений антикоагулянтной терапии лежат лекарственные ошибки. Выявление и анализ ошибок применения АК позволяет выявить слабые места в системе лекарственной безопасности медицинских организаций.

Цель. Разработать эффективный метод систематического выявления ошибок применения АК для последующего изучения, анализа и разработки эффективных мер по повышению безопасности пациентов.

Материалы и методы. Исследование проведено в многопрофильном стационаре на 4924 пациентах, госпитализированных в 2019–2021 гг. и получавших АК. По лабораторным триггерам (международное нормализованное отношение ≥ 4 , сывороточный креатинин ≥ 133 мкмоль/л и скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м²) выявлено 4304 случая. Объединение лабораторных триггеров с данными пациентов, принимающих АК, позволило разработать комбинированные триггеры. Все выявленные по комбинированным триггерам случаи проанализированы двумя клиническими фармакологами, проведена согласованная оценка корректности тактики терапии АК и возможных лекарственных ошибок. Триггер считали положительным при выявлении дефекта применения АК в истории болезни, отобранной по данному триггеру.

Результаты. По комбинированным триггерам выявлены 253 пациента с возможными ошибками применения АК (5,3% всех пациентов, принимавших АК). Применение комбинированных триггеров позволило уменьшить количество случаев, подлежащих аудиту, на 97,3%. Ошибки применения выявлены у 137 пациентов. Положительная прогностическая ценность отдельных комбинированных триггеров варьировала от 0 до 63,9%. Совокупная положительная прогностическая ценность используемых в нашем исследовании триггеров составила 54,2%. Дефекты применения АК наблюдались у 2,8% пациентов, которым назначались парентеральные и пероральные АК.

Заключение. Представлен метод систематического выявления ошибок применения АК в сплошной выборке госпитализированных пациентов, позволяющий выявить типичные ошибки применения АК для последующего анализа и разработки мер по снижению риска предотвратимого вреда при применении АК.

Ключевые слова: триггеры, ошибки применения лекарственных препаратов, препараты высокого риска, антикоагулянты, неблагоприятные события, нежелательные реакции

Для цитирования: Отделенов В.А., Клейменова Е.Б., Нигматкулова М.Д., Паюшик С.А., Духанина О.Д., Яшина А.П., Сычев Д.А. Выявление ошибок антикоагулянтной терапии по триггерам. Терапевтический архив. 2024;96(8):744–750. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202817 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Проведение лекарственной терапии сопровождается риском развития нежелательных реакций (НР), неблагоприятных событий (НС) и неэффективности фармакотерапии, что может нанести вред здоровью пациента. Выявление, изучение и анализ событий, которые привели или могли привести к нанесению вреда здоровью пациентов, позволяют разрабатывать эффективные меры повышения безопасности пациентов при оказании медицинской помощи [1].

В соответствии с Приказом Росздравнадзора от 15.02.2017 №1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» наиболее серьезные НР регистрируются в автоматизированной информационной системе «Фармаконадзор» путем заполнения и отправки извещений о НР или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата. Такой метод выявления и реги-

страции НР известен как метод спонтанных сообщений. Эффективность данного метода в медицинской организации ограничена рядом психологических и организационных факторов: страх наказания со стороны руководства, страх порицания, изменения отношения коллег, нежелание признавать свои ошибки в случае потенциально предотвратимых НС, трудности в выявлении подозреваемого лекарственного препарата, недоступность бланков извещений о НР на рабочем месте врача.

Перспективным методом выявления НР и НС, дополняющим традиционный метод спонтанных сообщений, представляется метод триггеров. Он основан на поиске триггеров возможных НР и НС в случайно отобранных историях болезни с дальнейшим аудитом медицинской документации в случае нахождения триггера [2–4]. Коли-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Отделенов Виталий Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО, нач. отд. рациональной фармакотерапии и анализа лекарственного обеспечения ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова». E-mail: vitotd@yandex.ru

Клейменова Елена Борисовна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зам. дир. по качеству медицинской помощи и информационным технологиям ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова»

Нигматкулова Мария Дмитриевна – врач – клинический фармаколог Многопрофильного медицинского центра Центрального банка РФ

✉Vitaly A. Otdelenov. E-mail: vitotd@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0623-7263

Elena B. Kleymenova. ORCID: 0000-0002-8745-6195

Maria D. Nigmatkulova. ORCID: 0000-0001-8840-4904

Detection of anticoagulant medication errors by triggers

Vitaly A. Otdelenov^{1,2}, Elena B. Kleymenova^{1,2}, Maria D. Nigmatkulova³, Svetlana A. Payushchik², Olga D. Dukhanina^{1,4}, Liubov P. Yashina², Dmitry A. Sychev¹

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

²Priorov National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia;

³General Medical Center of the Central Bank of Russia, Moscow, Russia;

⁴City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia

Abstract

Background. Medication errors can cause preventable adverse events. For example, inappropriate use of anticoagulants (AC) can result in bleeding and thromboembolic complications. Detection and analysis of AC medication errors allow to reveal deficiencies in the safety systems in healthcare organizations.

Aim. The study was aimed to develop a method of systematic detection of anticoagulant medication errors for consequent audit, analysis and development of medication safety improvement measures.

Materials and methods. The study was conducted in the multidisciplinary hospital and included 4924 patients admitted from January 2019 to December 2021 who received AC. Three laboratory triggers (international normalized ratio ≥ 4 , serum creatinine $\geq 133 \mu\text{mol/l}$, and glomerulofiltration rate $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) helped to reveal 4304 cases. Their matching with patient's data helped to develop combined triggers. Two clinical pharmacologists reviewed all cases identified by combined triggers for checking medication errors. The trigger was considered positive when anticoagulant medication error was detected in the history selected by combined trigger.

Results. Of the 4924 patients 253 (5.3%) were selected by combined triggers. Combined trigger allowed to reduce the amount of medical health records audit by 97.3%. Medication errors were detected in 137 patients. Positive predictive value of selected combined triggers varied from 0 to 63.9%. Aggregated positive predictive value of all combined triggers amounted to 54.2%. AC medication errors were detected in 2.8% patients.

Conclusion. Method of systematic detection of AC medication errors using combined triggers in all hospitalized patients receiving AC allowed to reveal typical medication errors for consequent analysis and elaboration of measures to reduce preventable patient harm in healthcare settings.

Keywords: triggers, medication errors, high-risk medications, anticoagulants, adverse events, adverse reactions

For citation: Otdelenov VA, Kleymenova EB, Nigmatkulova MD, Payushchik SA, Dukhanina OD, Yashina LP, Sychev DA. Detection of anticoagulant medication errors by triggers. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(8):744–750. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202817

чество выявляемых НР при применении метода триггеров в 10 раз превышает количество НР, выявляемых традиционным методом спонтанных сообщений [5]. Следует отметить, что данный метод позволяет выявлять как потенциально предотвратимые НС, так и потенциально не предотвратимые НР.

Наиболее частой причиной предотвратимого вреда здоровью пациента в результате НС при применении лекарственных препаратов являются ошибки применения лекарств (лекарственные ошибки) [6]. Лекарственные ошибки приводят к увеличению финансовых затрат на лечение. По данным систематического обзора E. Walsh и соавт., средние затраты, связанные с устранением последствий лекарственных ошибок, составляют от 2,58 до 111 727,08 евро [7]. Некоторые группы препаратов обладают повышенным риском причинения вреда здоровью пациентов, особенно при применении с нарушением инструкции по медицинскому применению, – препараты высокого риска или высокой настороженности (high-risk, high-alert medications) [8, 9]. Примером группы препаратов высокого риска являются антикоагулянты (АК), непра-

вильное применение которых может приводить к развитию кровотечений и тромбозов. Кровотечения у госпитализированных пациентов, принимающих АК, наблюдаются в 7,2% случаев [10]. Частота малых кровотечений на амбулаторном этапе у пациентов, принимающих прямые оральные АК для профилактики инсульта и системных эмболий при фибрилляции предсердий, достигает 19,2 на 100 пациенто-лет наблюдения [11].

Основной потенциально предотвратимых кровотечений и тромботических осложнений при антикоагулянтной терапии являются лекарственные ошибки. Повышенные риски кровотечений или тромбозов при неправильном применении АК зачастую реализуются после выписки из стационара на амбулаторный этап лечения и ускользают от внимания лечащих врачей в стационаре. Лекарственные ошибки при применении прямых пероральных АК (ПОАК) наблюдаются у 5,3–37,3% пациентов. В 78% случаев ошибки происходят на этапе назначения АК [12]. Половина пациентов с фибрилляцией предсердий, госпитализированных с кардиоэмболическим инсультом, не получали корректную дозу ПОАК перед госпитализацией [13].

Информация об авторах / Information about the authors

Паюшик Светлана Александровна – канд. мед. наук, нач. организационно-методического отд. ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова»

Духанина Ольга Дмитриевна – аналитик отд. координации научной деятельности РМАНПО, врач – клинический фармаколог ГБУЗ «ГКБ №52»

Яшина Любовь Петровна – канд. биол. наук, аналитик ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова»

Сычев Дмитрий Алексеевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и терапии, ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО

Svetlana A. Payushchik. ORCID: 0000-0002-7350-0423

Olga D. Dukhanina. ORCID: 0000-0002-0125-4606

Liubov P. Yashina. ORCID: 0000-0003-1357-0056

Dmitry A. Sychev. ORCID: 0000-0002-4496-3680

Ошибки применения лекарств могут выявляться как случайно в процессе клинической практики, так и путем целенаправленного аудита медицинской документации. В некоторых медицинских организациях существуют системы добровольного или обязательного информирования о лекарственных ошибках [14, 15]. Эффективность подобных систем выявления лекарственных ошибок достаточно низкая. По данным Института совершенствования здравоохранения (США), в отчеты безопасности пациентов включают лишь 10–20% фактических ошибок [2]. Сбор и анализ информации о лекарственных ошибках позволяет выявлять существующие недостатки сложившихся систем применения лекарств и разрабатывать эффективные методы снижения риска вреда здоровью пациента, связанного с потенциально предотвратимыми НС.

Цель работы – разработать эффективный метод систематического выявления ошибок применения АК для последующего изучения, анализа и разработки эффективных мер по повышению безопасности пациентов.

Материалы и методы

Исследование выполнено в условиях многопрофильного 270-коечного стационара (Многопрофильный медицинский центр Банка России, г. Москва). В исследование включены все госпитализированные пациенты, которым назначались АК за период с 1 января 2019 по 31 декабря 2021 г. ($n=4924$; табл. 1). В отчет медицинской информационной системы включалась информация о половой принадлежности и возрасте пациента, отделении, из которого пациент выписан, дозе и кратности применения АК и тексте заключительного диагноза.

Из лабораторной информационной системы за аналогичный период получен отчет со списком пациентов, имеющих один из следующих лабораторных триггеров: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м², оцененной по формуле Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), сывороточный креатинин ≥ 133 мкмоль/л, международное нормализованное отношение (МНО) ≥ 4 . Из группы пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² выделена группа пациентов с СКФ < 15 мл/мин/1,73 м².

Лабораторные триггеры включают пациентов, как получающих АК, так и не получающих АК. Для повышения специфичности триггеров и снижения количества историй болезни, подлежащих аудиту по триггерам, следует комбинировать пороговые значения лабораторных показателей с данными о пациентах, принимающих АК, т.е. использовать комбинацию нескольких признаков – комбинированные триггеры (табл. 2). Разработка комбинированных триггеров основана на положениях инструкции по медицинскому применению, клинических рекомендаций и локальных протоколов безопасного применения препаратов высокого риска.

Например, наличие пороговых лабораторных значений у пациентов, получающих АК.

Все выявленные по комбинированным триггерам случаи проанализированы двумя клиническими фармакологами, проведена согласованная оценка корректности тактики лекарственной терапии и возможных лекарственных ошибок. Триггер считали положительным при выявлении дефекта применения АК в истории болезни, отобранной по данному триггеру.

Статистическая обработка результатов

Количественные признаки оценивались с использованием методов описательной статистики: комплексно оценивался характер распределения количественных данных в группах выборки, при нормальном распределении рас-

считывалось выборочное среднее и стандартное отклонение, при распределении, отличающемся от нормального, рассчитывали медиану и 1 и 3-й квартили. Качественные признаки представлены в виде долей.

Для оценки статистических различий по возрасту проводилась комплексная оценка распределения возрастов в выборках по годам. В связи с несоответствием распределения критериям нормального распределения для оценки статистических различий использовали непараметрические критерии: критерий Краскела–Уоллиса.

При сравнении групп по категориальным признакам использовали критерий χ^2 . Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку данных проводили в программе IBM SPSS Statistics 23.

Результаты

С 1 января 2019 по 31 декабря 2021 г. зарегистрировано 4304 лабораторных триггера у всех госпитализированных пациентов (табл. 3). Наиболее часто регистрировался триггер превышения порогового значения креатинина (63%).

Комбинированные триггеры, включающие факт приема АК с пороговыми лабораторными значениями и полнотекстовый поиск по клиническому диагнозу у пациентов, которым назначались АК, позволили выявить 253 клинических случая (5,3% всех пациентов, принимавших АК), подлежащих аудиту клинического фармаколога на предмет выявления возможных ошибок применения АК (табл. 4).

Применение комбинированных триггеров позволило уменьшить количество историй болезни, подлежащих аудиту, на 97,3% (рис. 1), ограничив аудит только случаями с наибольшей вероятностью наличия ошибок.

Аудит историй болезни, отобранных по комбинированным триггерам, выявил дефекты применения АК у 137 пациентов (табл. 5). Наиболее частые дефекты при применении АК связаны с их назначением при отсутствии показаний (43,8% всех выявленных дефектов) и применением перорального АК по не зарегистрированным в инструкции показаниям (32,1%). Положительная прогностическая ценность (ППЦ) отдельных комбинированных триггеров варьировала от 0 до 63,9%. Совокупная ППЦ используемых в нашем исследовании триггеров составила 54,2% (см. табл. 4).

Дефекты применения АК наблюдались у 2,8% пациентов, которым назначались парентеральные и пероральные АК. Большинство дефектов применения АК (89%) выявлено комбинированным триггером «Отсутствие показаний для применения перорального АК в формулировке клинического диагноза» с наибольшей ППЦ (63,9%). С помощью данного комбинированного триггера выявлены случаи применения АК без показаний и случаи необоснованного применения по не зарегистрированному в инструкции показанию, а также случаи, когда показание для АК имелось, но оно не задокументировано в клиническом диагнозе. Применение АК без показаний чаще всего наблюдалось в хирургическом отделении. Случаи применения АК по не зарегистрированным в инструкции показаниям включали применение ПОАК для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений после малых ортопедических вмешательств (артроскопия коленного сустава, менискэктомия, реконструктивные операции на стопах при плоскостопии, переломах локтевых отростков и др.) и для лечения тромбозов артерий нижних конечностей.

Анализ пациентов, которым назначались пероральные АК, показал, что 4,0% из них не имели показаний к применению АК или показания, по которым применялись АК, не зарегистрированы в инструкции по медицинскому применению.

Таблица 1. Характеристика госпитализированных пациентов, которым назначались АК, абс. (%)
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients receiving anticoagulants (AC), abs. (%)

	2019 (n=2375)	2020 (n=1457)	2021 (n=1092)	Всего (n=4924)	<i>p</i>
Возраст (медиана, Q1–Q3)	68 (61–76)	70 (61–78)	71 (64–78)	70 (61–77)	<0,001
Женщины	1459 (61,4)	881 (60,5)	623 (57,1)	2963 (60,2)	0,0482
<i>НМГ</i>					
Эноксапарин	1179 (49,6)	747 (51,3)	278 (25,5)	2204 (44,8)	<0,0001
Надропарин	99 (4,2)	6 (0,4)	1 (0,1)	106 (2,2)	<0,0001
Фондапаринукс	–	–	7 (0,6)	7 (0,1)	–
АВК (варфарин)	146 (6,1)	59 (4)	48 (4,4)	253 (5,1)	0,0077
<i>ПОАК</i>					
Дабигатран	109 (4,6)	60 (4,1)	63 (5,8)	232 (4,7)	0,1393
Ривароксабан	273 (11,5)	177 (12,1)	149 (13,6)	599 (12,2)	0,1982
Апиксабан	569 (24)	408 (28)	546 (50)	1523 (30,9)	<0,0001
<i>Профиль отделения</i>					
Хирургические	1094 (46,1)	688 (47,2)	447 (40,9)	2229 (45,3)	0,0038
Терапевтические	1281 (53,9)	769 (52,8)	645 (59,1)	2695 (54,7)	

Примечание. АВК – антагонисты витамина К, НМГ – низкомолекулярные гепарины.

Таблица 2. Список комбинированных триггеров
Table 2. List of combined triggers

Комбинированный триггер	Особенности анализа
МНО≥4 у пациентов, принимающих варфарин	Выявление отклонений от утвержденного протокола подбора поддерживающей дозы варфарина [16] проводилось сравнением тактики применения варфарина при получении МНО≥4. Согласно утвержденному протоколу при МНО≥4 следует пропустить 1 прием, далее суточную дозу варфарина уменьшить на 1/2 таблетки. При продолжении терапии варфарином, отсутствии коррекции дозы регистрировалось несоответствие протоколу
Апиксабан 5 мг 2 раза в день у пациентов 80 лет и старше с сывороточным креатинином ≥133 мкмоль/л у пациентов без тромбоза глубоких вен и/или тромбоэмболии легочной артерии	Оценивалось совпадение во времени регистрации повышенного креатинина с применением полной дозы апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий. При выявлении несоответствия режима дозирования инструкции по медицинскому применению регистрировалась ошибка
Апиксабан у пациентов с СКФ<15 мл/мин/1,73 м ²	Применение апиксабана противопоказано у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, соответствующим КК<15 мл/мин
Ривароксабан у пациентов с СКФ<15 мл/мин/1,73 м ²	Применение ривароксабана противопоказано у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, соответствующим КК<15 мл/мин
Ривароксабан у пациентов с СКФ<30 мл/мин/1,73 м ²	Для пациентов с фибрилляцией предсердий и КК 30–49 мл/мин рекомендованная доза ривароксабана составляет 15 мг 1 раз в день, при КК 15–29 мл/мин ривароксабан возможно применять с осторожностью. При применении ривароксабана в полной дозе (20 мг 1 раз в день) у пациентов с фибрилляцией предсердий и КК 15–49 мл/мин регистрировалась ошибка
Дабигатран у пациентов с СКФ<30 мл/мин/1,73 м ²	Дабигатран противопоказан при КК<30 мл/мин. Все случаи применения дабигатрана при таком снижении функции почек регистрировались как ошибка
Эноксапарин 2 раза в день у пациентов с СКФ<30 мл/мин/1,73 м ²	При значительном снижении КК (<30 мл/мин) требуется коррекция кратности применения эноксапарина. При совпадении во времени применения варфарина 2 раза в день у пациентов с КК<30 мл/мин регистрировалась ошибка
Отсутствие показаний для применения перорального АК в формулировке клинического диагноза	Проводился полнотекстовый поиск в тексте заключительного диагноза с использованием регулярных выражений, соответствующих типичным формулировкам нозологий, являющихся показанием к антикоагулянтной терапии. Во всех случаях отсутствия данных нозологий в клиническом диагнозе экспертом проводился поиск возможных показаний в истории болезни, не отраженных в клиническом диагнозе. Например, проводился анализ архивных данных УЗИ вен нижних конечностей для выявления тромбоза глубоких вен в анамнезе

Примечание. При анализе триггеров, использующих расчет СКФ, производился расчет КК по формуле Кокрофта–Голта.

Таблица 3. Лабораторные триггеры у всех госпитализированных пациентов, абс. (%)
Table 3. Laboratory triggers in all hospitalized patients, abs. (%)

Лабораторный триггер	2019	2020	2021	Всего (за весь период наблюдений)
СКФ<30 мл/мин/1,73 м ²	793 (35,5)	430 (35,5)	254 (29,6)	1477 (34,3)
Сывороточный креатинин ≥133 мкмоль/л	1377 (61,6)	759 (62,7)	574 (66,9)	2710 (63)
МНО≥4	66 (3)	21 (1,7)	30 (3,5)	117 (2,7)
Всего (за год)	2236 (100)	1210 (100)	858 (100)	4304 (100)

Таблица 4. Комбинированные триггеры у госпитализированных пациентов, принимавших АК
Table 4. Combined triggers in hospitalized patients receiving AC

Комбинированный триггер, абс. (%)	2019	2020	2021	Всего (за весь период наблюдений)	Положительных	ППЦ, %
Эноксапарин 2 раза в день у пациентов с СКФ<30 мл/мин/1,73 м ²	5 (4,7)	11 (13,8)	0	16 (6,3)	3	18,8
МНО≥4 у пациентов, принимающих варфарин	11 (10,3)	6 (7,5)	3 (4,5)	20 (7,9)	3	15,0
Апиксабан у пациентов с СКФ<15 мл/мин/1,73 м ²	1 (0,9)	2 (2,5)	1 (1,5)	4 (1,6)	0	0
Апиксабан 5 мг 2 раза в день у пациентов 80 лет и старше с сывороточным креатинином ≥133 мкмоль/л, без тромбоза глубоких вен и/или тромбоэмболии легочной артерии	5 (4,7)	2 (2,5)	4 (6,1)	11 (4,3)	6	54,5
Дабигатран у пациентов с СКФ<30 мл/мин/1,73 м ²	1 (0,9)	3 (3,8)	0	4 (1,6)	1	25
Ривароксабан у пациентов с СКФ<30 мл/мин/1,73 м ²	0	2 (2,5)	2 (3)	4 (1,6)	0	0
Отсутствие показаний для применения перорального АК в формулировке клинического диагноза	84 (78,5)	54 (67,5)	56 (84,8)	194 (76,7)	124	63,9
Всего (за год)	107 (100)	80 (100)	66 (100)	253 (100)	137	54,2

Обсуждение

В данном исследовании продемонстрирован эффективный способ выявления ошибок применения препаратов высокого риска, основанный на методе выборочного аудита историй болезни по комбинированным триггерам, использующим лабораторные показатели, режим дозирования, клинический диагноз и возраст пациента. Использование сплошной выборки всех пациентов, получавших АК, позволяет выявлять как систем, так и достаточно редкие ошибки применения АК, однако тип выявляемых ошибок ограничен используемыми комбинированными триггерами.

Ограничением нашего исследования является зависимость типа выявляемых ошибок от используемых комбинированных триггеров, выбор которых в свою очередь зависит от возможностей используемых медицинских информационных систем. Другим ограничением нашего исследования является поиск комбинированных триггеров только у пациентов, которым назначен АК, что не позволяет выявить ошибки, связанные с необоснованным назначением АК, например у пациентов с фибрилляцией предсердий с высоким риском ишемического инсульта, оцененным по шкале CHA2DS2-VASc. Данное ограничение может быть преодолено использованием специфических триггеров, которые включают признаки, указывающие на

наличие абсолютных показаний к АК. Например, выявление тромбоза проксимальных глубоких вен по данным ультразвукового исследования (УЗИ) вен нижних конечностей и отсутствие назначения лечебных доз АК.

Выборка пациентов, включенных в исследование, характеризуется гетерогенностью по применяемым АК по годам (см. табл. 1), что отражает продолжающуюся общемировую тенденцию снижения частоты назначения варфарина и более частого применения ПОАК по основным показаниям для применения пероральных АК – профилактики ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией или трепетанием предсердий и профилактика и лечение венозных тромбозов [17–20].

Выявление ошибок применения АК, у которых режим дозирования зависит от функции почек (ПОАК, низкомолекулярные гепарины, фондапаринукс), в наших условиях представляло определенную трудность, связанную с использованием автоматического расчета СКФ по формуле MDRD в лабораторной информационной системе, что потребовало ручного расчета клиренса креатинина (КК) по формуле Кокрофта–Голта при аудите клинического фармаколога.

Выявление НР и НС в сплошной выборке по отдельным лабораторным триггерам обладает достаточно низкой эф-

Таблица 5. Дефекты применения АК
Table 5. Defects in the AC use

Дефект	Всего, абс. (%)
Нет показаний для АК	60 (43,8)
Назначение по не зарегистрированному в инструкции показанию (off-label)	44 (32,1)
Дефект документирования диагноза (показание есть, но не отражено в диагнозе)	18 (13,1)
Нарушение режима дозирования	10 (7,3)
Отклонение от утвержденного локального протокола подбора дозы варфарина	3 (2,2)
Применение АК при наличии противопоказаний	1 (0,7)
Дефект документирования (опечатки) в листе назначений	1 (0,7)
Всего	137 (100)

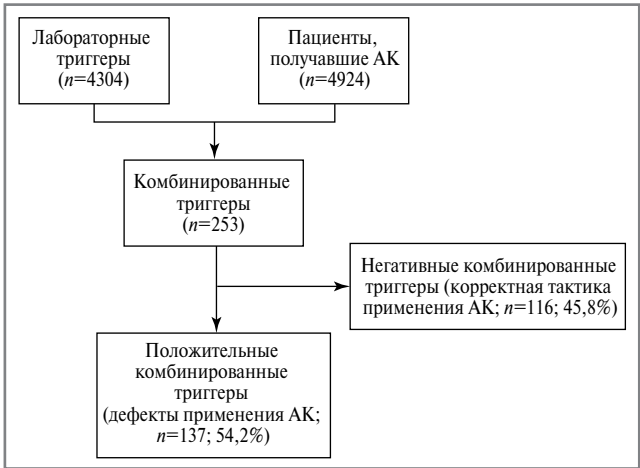


Рис. 1. Схема выявления ошибок применения АК по комбинированным триггерам.
Fig. 1. Diagram for detecting errors in AC use by combined triggers.

фективностью [21, 22]. Высокая частота выявления триггеров, связанных со снижением функции почек, в нашем исследовании обусловлена использованием низких пороговых значений используемых лабораторных показателей и выявлением триггеров у всех госпитализированных пациентов, а не только у пациентов, получающих АК. Следует отметить, что одному пациенту могут соответствовать несколько триггеров одного типа, например триггер снижения СКФ<30 мл/мин/1,73 м² у пациента с хронической почечной недостаточностью регистрировался каждый раз, когда проводилось биохимическое исследование.

Применение комбинированных триггеров позволило ограничить анализ только клиническими случаями, в которых наиболее вероятны дефекты применения АК, используя минимальные затраты труда и времени на поиск случаев для аудита. Следует отметить значимость комбинированных триггеров не только для выявления дефектов применения АК, но и в качестве индикатора корректной реакции врача на получение пороговых значений лабора-

торных показателей. Например, дефект применения варфарина регистрировали при продолжении терапии варфарином после получения МНО≥4. В большинстве случаев отмечены корректные действия врача согласно утвержденному локальному протоколу при получении значения МНО выше порогового – пропуск приема и продолжение терапии варфарином в сниженной дозе.

Перспективным развитием идеи поиска ошибок по комбинированным триггерам представляется автоматизация выявления триггеров ошибок и извещение врачей о потенциальной ошибке для своевременного «перехвата» ошибок применения препаратов высокого риска в режиме реального времени, а не ретроспективно.

Проведенное исследование позволило выявить наиболее частые отклонения при применении АК в условиях многопрофильного стационара: назначение АК без показаний к медицинскому применению и применение АК по не зарегистрированным в инструкции показаниям. Выявление типичных дефектов применения АК позволяет направить усилия мультидисциплинарной рабочей группы по профилактике НС на поиск и разработку мер профилактики ошибок, которые наиболее часто наблюдаются в медицинской организации.

Заключение

В исследовании представлен метод систематического выявления ошибок применения АК в сплошной выборке госпитализированных пациентов, позволяющий выявить типичные ошибки применения АК для последующего анализа и разработки мер снижения риска НС при применении АК.

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

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

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

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

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

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

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта №19-29-01132.

Funding source. The research was carried out with the financial support of the Russian Foundation for basic research in the framework of research project No. 19-29-01132.

Список сокращений

АК – антикоагулянты
КК – клиренс креатинина
МНО – международное нормализованное отношение
НР – нежелательные реакции
НС – неблагоприятные события

ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты
ППЦ – положительная прогностическая ценность
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
УЗИ – ультразвуковое исследование

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. Patient safety incident reporting and learning systems: technical report and guidance. Geneva: World Health Organization, 2020.
2. Griffin F, Resar RK. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition). IHI Innovation Series white paper. (Available on www.IHI.org). Cambridge, Massachusetts: Institute for Healthcare Improvement, 2009.
3. Pandya AD, Patel K, Rana D, et al. Global Trigger Tool: Proficient Adverse Drug Reaction Autodetection Method in Critical Care Patient Units. *Indian J Crit Care Med*. 2020;24(3):172-8. DOI:10.5005/jp-journals-10071-23367
4. Hibbert PD, Molloy CJ, Hooper TD, et al. The application of the Global Trigger Tool: a systematic review. *Int J Qual Health Care*. 2016;28(6):640-9. DOI:10.1093/intqhc/mzw115
5. Classen DC, Resar R, Griffin F, et al. 'Global Trigger Tool' Shows That Adverse Events In Hospitals May Be Ten Times Greater Than Previously Measured. *Health Affairs*. 2011;30(4):581-9. DOI:10.1377/hlthaff.2011.0190
6. Panagioti M, Khan K, Keers RN, et al. Prevalence, severity, and nature of preventable patient harm across medical care settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019;4185. DOI:10.1136/bmj.l4185
7. Walsh EK, Hansen CR, Sahm LJ, et al. Economic impact of medication error: a systematic review: Economic Impact of Medication Error. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(5):481-97. DOI:10.1002/pds.4188
8. A PINCH – Clinical Excellence Commission. NSW Government. Available at: <https://www.cec.health.nsw.gov.au/keep-patients-safe/medication-safety/high-risk-medicines/A-PINCH>. Accessed: 11.04.2022.
9. ISMP List of High-Alert Medications in acute care settings. 2018. Available at: <https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2018-08/highAlert2018-Acute-Final.pdf>. Accessed: 04.12.2022.
10. Dreijer AR, Diepstraten J, Brouwer R, et al. Risk of bleeding in hospitalized patients on anticoagulant therapy: Prevalence and potential risk factors. *Eur J Intern Med*. 2019;62:17-23. DOI:10.1016/j.ejim.2019.01.008
11. Mitrovic D, Folkeringa R, Veeger N, et al. Minor bleeding in patients with atrial fibrillation using a non-vitamin-K antagonist oral anticoagulant. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(10):1571-6. DOI:10.1080/03007995.2020.1786808
12. Al Rowily A, Jalal Z, Price MJ, et al. Prevalence, contributory factors and severity of medication errors associated with direct-acting oral anticoagulants in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78(4):623-45. DOI:10.1007/s00228-021-03212-y
13. Vinding NE, Butt JH, Olesen JB, et al. Association Between Inappropriately Dosed Anticoagulation Therapy With Stroke Severity and Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2022;11(6):e024402. DOI:10.1161/JAMA.121.024402
14. Montesi G, Lechi A. Prevention of medication errors: detection and audit. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(6):651-5. DOI:10.1111/j.1365-2125.2009.03422.x
15. Rishoej RM, Almarsdóttir AB, Christesen HT, et al. Medication errors in pediatric inpatients: a study based on a national mandatory reporting system. *Eur J Pediatr*. 2017;176(12):1697-705. DOI:10.1007/s00431-017-3023-8
16. Рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Подготовлены Е.П. Панченко с участием Е.С. Кропачевой. Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. ФГУ РКНПК Росмедтехнологий. *Атеротромбоз*. 2009;1(2):38-54 [Rekomendatsii po antitromboticheskoi terapii u bolnykh so stabilnymi proyavleniyami aterotromboza. Podgotovleny EP Panchenko s uchastiem ES Kropachevoi. Institut klinicheskoi kardiologii im. AL Miasnikova. FGU RKNPK Rosmed-tehnologii. *Aterotromboz*. 2009;1(2):38-54 (in Russian)].
17. Weitz JI, Semchuk W, Turpie AGG, et al. Trends in Prescribing Oral Anticoagulants in Canada, 2008–2014. *Clin Therap*. 2015;37(11):2506-14.e4. DOI:10.1016/j.clinthera.2015.09.008
18. Kjerpeseth LJ, Ellekjaer H, Selmer R, et al. Trends in use of warfarin and direct oral anticoagulants in atrial fibrillation in Norway, 2010 to 2015. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(11):1417-25. DOI:10.1007/s00228-017-2296-1
19. Lutsey PL, Walker RF, MacLehose RF, et al. Direct oral anticoagulants and warfarin for venous thromboembolism treatment: Trends from 2012 to 2017. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(4):668-73. DOI:10.1002/rth2.12222
20. Ho KH, van Hove M, Leng G. Trends in anticoagulant prescribing: a review of local policies in English primary care. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):279. DOI:10.1186/s12913-020-5058-1
21. Brenner S, Detz A, López A, et al. Signal and noise: applying a laboratory trigger tool to identify adverse drug events among primary care patients. *BMJ Qual Saf*. 2012;21(8):670-5. DOI:10.1136/bmjqs-2011-000643
22. Buckley MS, Rasmussen JR, Bikin DS, et al. Trigger alerts associated with laboratory abnormalities on identifying potentially preventable adverse drug events in the intensive care unit and general ward. *Therap Adv Drug Saf*. 2018;9(4):207-17. DOI:10.1177/2042098618760995

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.05.2022



OMNIDOCTOR.RU

Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России: метаанализ популяционных исследований

Д.Н. Андреев^{✉1}, И.В. Маев¹, Д.С. Бордин¹⁻³, С.Р. Абдулхаков^{4,5}, Р.И. Шабуров¹, Ф.С. Соколов¹

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Аннотация

Цель. Систематизация данных о распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у взрослого населения России.

Материалы и методы. Поиск исследований проводили в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE и РИНЦ (Российском индексе научного цитирования) с января 2000 г. по декабрь 2022 г. Включали релевантные публикации в периодических рецензируемых изданиях на английском или русском языках; публикации с данными кросс-секционных эпидемиологических исследований, оценивающих распространенность ГЭРБ в российской популяции; исследования на взрослой популяции пациентов с ГЭРБ; публикации с подробной описательной статистикой, позволяющей включить результирующие данные в метаанализ.

Результаты. В итоговый анализ включено 6 исследований с участием 34 192 человек. Обобщенная распространенность ГЭРБ (частота изжоги и/или регургитации 1 раз в неделю и чаще) в проанализированных исследованиях составила 25,605% (95% доверительный интервал – ДИ 17,913–34,147). При анализе использовали модель случайного эффекта, так как выявлена значительная гетерогенность между результатами в обеих группах ($I^2=99,63\%$; $p<0,0001$). Обобщенный средний возраст пациентов с ГЭРБ в исследуемом пуле составил 48,14 (95% ДИ 32,25–64,03) года. Распространенность ГЭРБ среди мужского населения составила 23,653% (95% ДИ 13,351–35,832), а среди женщин – 25,457% (95% ДИ 17,094–34,849).

Заключение. Настоящий метаанализ продемонстрировал, что ГЭРБ является чрезвычайно распространенным заболеванием пищевода в российской популяции, поражающим примерно каждого 4-го жителя страны.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эпидемиология, распространенность, Россия, Российская Федерация, метаанализ

Для цитирования: Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С., Абдулхаков С.Р., Шабуров Р.И., Соколов Ф.С. Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России: метаанализ популяционных исследований. Терапевтический архив. 2024;96(8):751–756. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202807

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это многофакторное заболевание пищевода, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны, приводящим к спонтанным и регулярно повторяющимся ретроградным забросам в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого с развитием клинически значимых симптомов и/или повреждения слизистой пищевода и осложнений [1–4]. Типичными клиническими проявлениями ГЭРБ являются изжога и регургитация, однако общий спектр симптоматики данного заболевания носит более широкий и гетерогенный характер, включая внепищеводные симптомы (хронический кашель, ларингит, бронхиальную астму и эрозии твердых тканей

зубов рефлюксной этиологии) [5–9]. Медико-социальное значение ГЭРБ определяется ее главной ролью в развитии предракового состояния – пищевода Баррета [1, 3, 10].

ГЭРБ относится к крайне распространенным заболеваниям желудочно-кишечного тракта [11]. Согласно последним данным Global Burden of Disease Study, в период с 1990 по 2017 г. наблюдается значительный рост общемировых зарегистрированных случаев заболевания с 424 млн (95% доверительный интервал – ДИ 372–477) до 709 млн (95% ДИ 626–795) [12]. Последний метаанализ, обобщивший результаты 102 исследований, продемонстрировал, что глобальная распространенность ГЭРБ составляет 13,98% (95% ДИ 12,47–15,56) [13]. При этом наиболее высокая частота ГЭРБ отмечается в странах Северной Америки – 19,55% (95% ДИ 15,60–23,83), а низкая – в странах Азии – 12,92% (95% ДИ 10,51–15,53) [13].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Андреев Дмитрий Николаевич** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: dna-mit8@mail.ru

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Бордин Дмитрий Станиславович – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. общей врачебной практики и семейной медицины фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ»

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

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

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

Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Russia: a meta-analysis of population-based studies

Dmitry N. Andreev^{✉1}, Igor V. Maev¹, Dmitry S. Bordin¹⁻³, Sayar R. Abdulkhakov^{4,5}, Rafik I. Shaburov¹, Philipp S. Sokolov¹

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³Tver State Medical University, Tver, Russia;

⁴Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia;

⁵Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To systematize data on the prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) in the adult population of Russia.

Materials and methods. The search for studies was conducted in the electronic databases MEDLINE/PubMed, EMBASE, and RSCI (Russian Science Citation Index) from January 2000 to December 2022. The review included relevant publications in peer-reviewed periodicals in English or Russian, publications with data from cross-sectional epidemiological studies assessing the prevalence of GERD in the Russian population, studies on adult patients with GERD, and publications with detailed descriptive statistics that allow using the data in the meta-analysis.

Results. The final analysis included 6 studies involving 34,192 subjects. The overall prevalence of GERD (prevalence of heartburn $\pm$ regurgitation once a week or more frequently) in the analyzed studies was 25.605% (95% confidence interval [CI] 17.913–34.147). The analysis used a random effect model, as there was significant heterogeneity between the results in both groups ($I^2=99.63\%$; $p<0.0001$). The overall mean age of GERD patients in the study population was 48.14 (95% CI 32.25–4.03) years. The prevalence of GERD in the male population was 23.653% (95% CI 13.351–35.832) and 25.457% (95% CI 17.094–34.849) in females.

Conclusion. This meta-analysis demonstrated that GERD is a common esophageal disease in the Russian population, affecting approximately one in four country residents.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, epidemiology, prevalence, Russia, Russian Federation, meta-analysis

For citation: Andreev DN, Maev IV, Bordin DS, Abdulkhakov SR, Shaburov RI, Sokolov PhS. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Russia: a meta-analysis of population-based studies. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(8):751–756. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202807

Данные о распространенности ГЭРБ в России весьма ограничены, а крупных метааналитических работ, систематизирующих результаты популяционных исследований, не проводилось [3]. Объективизация частоты ГЭРБ в российской популяции осложняется масштабами страны и мультиэтничностью населения. В ранних многоцентровых популяционных исследованиях частота регистрации ГЭРБ варьировала от 13,3 до 22,7% [14, 15].

Основной целью настоящего метаанализа является систематизация данных о распространенности ГЭРБ у взрослого населения России.

Материалы и методы

Поиск исследований

Поиск исследований проводили в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE и Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) с января 2000 г. по декабрь 2022 г. В названных базах мы анализировали заголовки и абстракты на английском и русском языках. Для поиска в базе MEDLINE/PubMed использовали следующие комбинации ключевых слов: «reflux[Title] OR GERD[Title] AND Russia[Title/Abstract]», а также их бли-

жайшие по смыслу аналоги. Поиск в базе данных РИНЦ осуществляли по следующим запросам с учетом морфологии: «распространенность» или «эпидемиология» + «ГЭРБ» или «рефлюксной».

Критерии отбора исследований

Критериями включения в метаанализ были релевантные публикации в периодических рецензируемых изданиях на английском или русском языке; публикации с данными кросс-секционных эпидемиологических исследований, оценивающих распространенность ГЭРБ в российской популяции; исследования на взрослой популяции пациентов с ГЭРБ; публикации с подробной описательной статистикой, позволяющей включить результирующие данные в метаанализ.

Отбирали популяционные исследования с применением Генвальских критериев ГЭРБ (изжога 2 раза в неделю и чаще) [16] и критериев клиники Мэйо (изжога и/или регургитация 1 раз в неделю и чаще) [17].

Научные работы, проведенные на специфических популяциях пациентов (заболевания и состояния, которые могут оказать влияние на объективность и сравнимость

Информация об авторах / Information about the authors

Абдулхакков Сайяр Рустамович – канд. мед. наук, доц., зав. каф. внутренних болезней, ст. науч. сотр. Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ, доц. каф. поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»

Шабуров Рафик Исакович – канд. мед. наук, доц. каф. преподавтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Соколов Филипп Сергеевич – преподаватель каф. фармакологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Sayar R. Abdulkhakov. ORCID: 0000-0001-9542-3580

Rafik I. Shaburov. ORCID: 0000-0001-9741-0150

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

данных; дети, подростки, школьники, студенты, призывники, солдаты, госпитализированные пациенты, работники отдельных отраслей экономики), исключались из анализа.

В случае обнаружения дублирования результатов между двумя публикациями (из разных или одной электронной базы данных) в финальный анализ отбиралась одна.

Экстракция данных

Два исследователя (А.Д.Н. и А.С.Р.) независимо друг от друга занимались экстракцией данных, используя стандартизированные формы. Анализировался год публикации, исследуемые города, критерии диагностики ГЭРБ, общий размер исследуемой популяции (с гендерным составом), число пациентов с ГЭРБ в исследуемой популяции (с гендерным составом). Для гомогенизации результатов в отобранных исследованиях с применением Генвальских критериев производился ручной перерасчет популяции ГЭРБ по критериям клиники Мэйо. Любые разногласия разрешались консенсусом.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 20.118 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 11 (США). Результаты представлены в виде обобщенной частоты ГЭРБ и 95% ДИ в исследуемой популяции. Гетерогенность между различными работами оценивалась при помощи Q-критерия Кохрена и I^2 -критерия. При результатах $p < 0,05$ и $I^2 > 50$ констатировали наличие значимой гетерогенности. Вероятность наличия публикационной ошибки оценивалась при помощи построения воронкообразной диаграммы рассеяния, а также расчета корреляционного теста Бетга-Мазумдара и теста регрессии Эггера.

Результаты

Поиск исследований

Поиск по электронным базам данных выявил 78 опубликованных работ для последующего анализа. Из них 14 исследований исключено, так как они не являлись оригинальными работами (13 – обзоры; 1 – нерелевантный источник). Отобранные 64 работы детально анализировали на соответствие критериям включения и наличие дублирующихся данных, после чего 58 исследований исключено (CONSORT-диаграмма, **рис. 1**). В итоге оставшиеся 6 оригинальных исследований, отвечающих критериям, включены в настоящий метаанализ.

Характеристика включенных исследований

В итоговый анализ включено 6 исследований с участием 34 192 человек (**табл. 1**) [14, 15, 18–21], в 2 диагностика ГЭРБ в популяции проводилась с использованием Генвальских критериев [14, 18], в оставшихся 4 – с применением критериев клиники Мэйо [15, 19–21]. В 1 исследовании [19] представлены данные эпидемиологического кросс-секционного исследования без гендерной детализации выборки.

Обобщенная распространенность ГЭРБ

Для обеспечения гомогенности представленных результатов данные 2 исследований с использованием Генвальских критериев [14, 18] вручную пересчитаны по критериям клиники Мэйо. Для перерасчета использовали оригинальные данные, продемонстрированные в статьях. В обеих работах представлены данные, позволяющие рассчитать популяцию с частотой изжоги 1 раз в неделю и чаще [14, 18], данные по частоте регургитации отражены только в 1 исследовании [18].

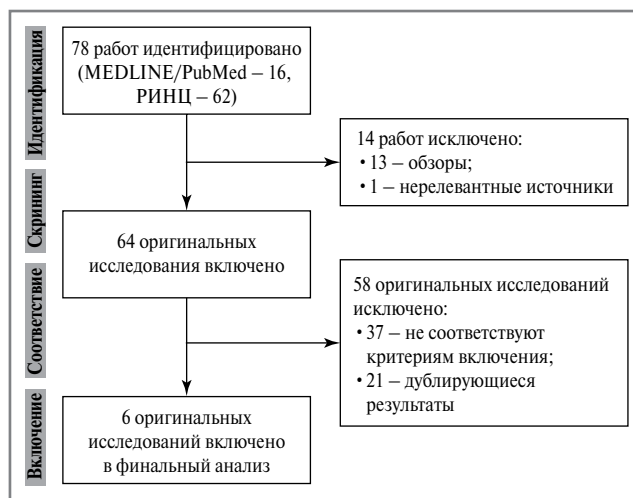


Рис. 1. Стратегия отбора исследований.

Fig. 1. Study selection strategy.

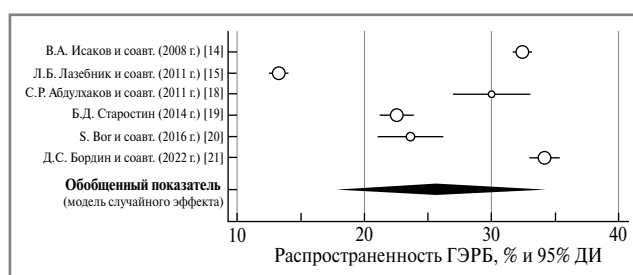


Рис. 2. Обобщенная распространенность ГЭРБ при имплементации критериев клиники Мэйо (изжога и/или регургитация 1 раз в неделю и чаще) в России.

Fig. 2. Overall prevalence of GERD assessed using Mayo Clinic criteria (heartburn and/or regurgitation once a week or more) in Russia.

Обобщенная распространенность ГЭРБ в проанализированных 6 исследованиях при имплементации критериев клиники Мэйо (изжога и/или регургитация 1 раз в неделю и чаще) составила 25,605% (95% ДИ 17,913–34,147) (форест-диаграмма на **рис. 2**). При анализе использовали модель случайного эффекта, поскольку выявлена значительная гетерогенность между результатами в обеих группах ($I^2=99,63\%$; $p < 0,0001$).

Для дополнительной верификации результатов мы исключили из анализа работу, в которой не представлены данные по частоте регургитации в популяции, позволяющие в полном объеме произвести перерасчет по критериям клиники Мэйо [14], получив фактически эквивалентный результат – 24,295% (95% ДИ 15,399–34,478).

Вероятность наличия публикационного смещения оценена при помощи построения воронкообразной диаграммы рассеяния, а также расчета теста Бетга-Мазумдара и теста регрессии Эггера. При визуальном анализе воронкообразной диаграммы рассеяния (**рис. 3**) существенной асимметрии не выявлено. Помимо этого, наличие значимого публикационного смещения исключено по результатам теста Бетга-Мазумдара ($p=0,8510$) и теста регрессии Эггера ($p=0,7726$).

Обобщенный средний возраст пациентов с ГЭРБ в исследуемом пуле составил 48,14 (95% ДИ 32,25–64,03) года. Распространенность ГЭРБ среди мужского населения составила 23,653% (95% ДИ 13,351–35,832), а среди женщин – 25,457%

Таблица 1. Характеристика отобранных исследований
Table 1. Characteristics of selected studies

Исследование, год	Исследуемые регионы России	Оригинальные критерии диагностики ГЭРБ	Общая популяция, абс.
В.А. Исаков и соавт. (2008 г.) [14]	Многоцентровое (Екатеринбург, Казань, Кемерово, Краснодар, Красноярск, Москва, Нижний Новгород, Новосибирск, Пермь, Самара, Тюмень)	Генвальские критерии (изжога 2 раза в неделю и чаще)	14 521
Л.Б. Лазебник и соавт. (2011 г.) [15]	Многоцентровое (Санкт-Петербург, Казань, Кемерово, Красноярск, Рязань, Саранск)	Критерии клиники Мэйо (изжога и/или регургитация 1 раз в неделю и чаще)	7812
С.Р. Абдулхаков и соавт. (2011 г.) [18]	Казань	Генвальские критерии (изжога 2 раза в неделю и чаще)	908
Б.Д. Старостин (2014 г.) [19]	Санкт-Петербург	Критерии клиники Мэйо (изжога и/или регургитация 1 раз в неделю и чаще)	3754
С. Вор и соавт. (2016 г.) [20]	Москва	Критерии клиники Мэйо (изжога и/или регургитация 1 раз в неделю и чаще)	1065
Д.С. Бордин и соавт. (2022 г.) [21]	Многоцентровое (Казань, Москва, Новосибирск, Омск, Ростов-на-Дону, Рязань, Тверь, Челябинск)	Критерии клиники Мэйо (изжога и/или регургитация 1 раз в неделю и чаще)	6132

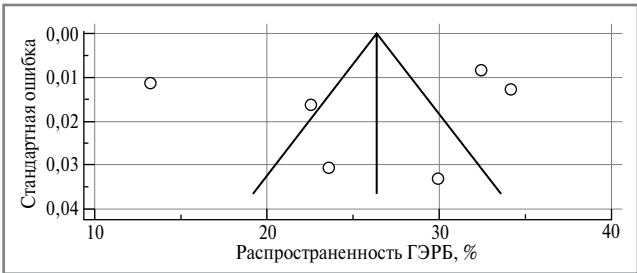


Рис. 3. Оценка вероятности наличия публикационного смещения.
Fig. 3. Assessment of the probability of publication bias.

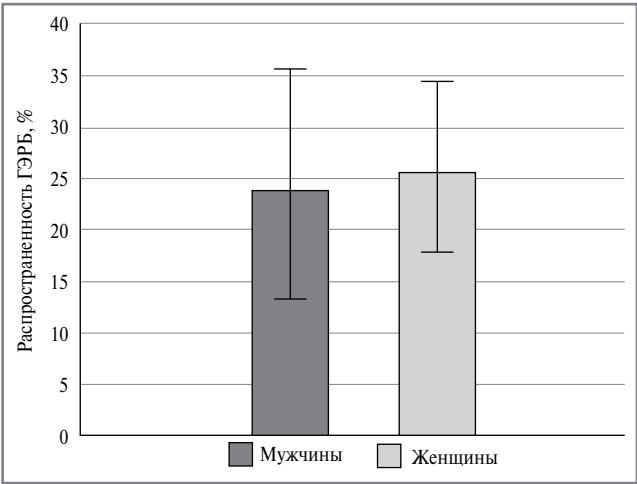


Рис. 4. Обобщенная распространенность ГЭРБ при имплементации критериев клиники Мэйо (изжога и/или регургитация 1 раз в неделю и чаще) у мужчин и женщин в России.
Fig. 4. Overall prevalence of GERD assessed using Mayo Clinic criteria (heartburn and/or regurgitation once a week or more) in males and females in Russia.

(95% ДИ 17,094–34,849; **рис. 4**). При гендерном субанализе использовали модель случайного эффекта, так как выявлена значительная гетерогенность между результатами в обеих группах ($I^2_{\text{мужчины}}=99,50\%$, $I^2_{\text{женщины}}=99,36\%$; $p<0,0001$). В целом риск ГЭРБ оказался несколько выше у женщин в сравнении с мужчинами, однако без статистической значимости различий (отношение шансов – ОШ 1,088, 95% ДИ 0,877–1,349, $p=0,445$; $I^2=91,54\%$, $p<0,0001$; форест-диаграмма, **рис. 5**).

Обсуждение

ГЭРБ – это широко распространенное кислотозависимое заболевание, развивающееся на фоне нарушения двигательной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированное с повышенным риском развития осложнений (стриктуры пищевода, кровотечения и пищевода Баррета) [1, 3, 4, 10]. Последние крупные глобальные метаанализы демонстрируют, что более 13% мирового населения страдают симптомами ГЭРБ [11, 13]. Согласно общемировой тенденции распространенность ГЭРБ значительно выше в Европе по сравнению с Азией, что объясняется превалированием определенных факторов риска заболевания в европейском обществе (ожирение, паттерны питания и др.) [13]. Так, обобщенная частота ГЭРБ в Европе составляет 17,1% (95% ДИ 15,1–19,1), тогда как в странах Азии – 10,0% (95% ДИ 7,1–13,2) [11]. В недавно опубликованном крупном метаанализе показано, что распространенность ГЭРБ в Китае составляет 8,7% (95% ДИ 7,5–9,9%) [22].

Россия является трансконтинентальной страной, расположенной в 2 частях света – в Европе и Азии, что опосредует вариативность частоты ГЭРБ в различных регионах страны. Настоящий метаанализ, объединивший результаты 6 кросс-секционных исследований, продемонстрировал, что обобщенная распространенность ГЭРБ в России при имплементации критериев клиники Мэйо (изжога и/или регургитация 1 раз в неделю и чаще) составила 25,605% (95% ДИ 17,913–34,147). Полученные данные в российской популяции оказываются значимо выше, чем в общемировой, что может быть обусловлено высокой частотой ожирения у населения России. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, во всем мире в 2016 г. примерно 13% лиц

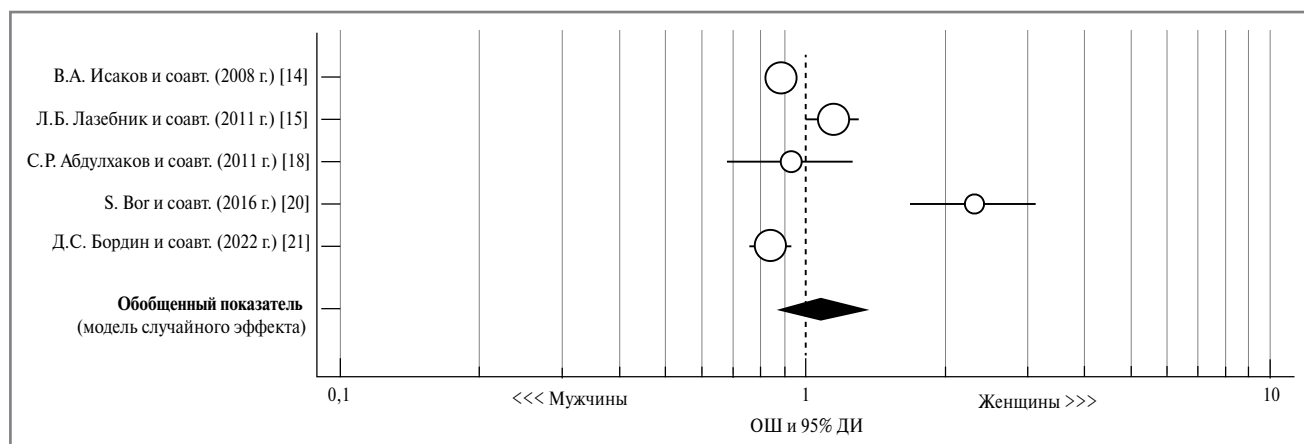


Рис. 5. Риск ГЭРБ при имплементации критериев клиники Мэйо (изжога и/или регургитация 1 раз в неделю и чаще) у мужчин и женщин в России.

Fig. 5. Risk of GERD assessed using Mayo Clinic criteria (heartburn and/or regurgitation once a week or more) in males and females in Russia.

в возрасте от 18 лет страдали ожирением, тогда как в России этот показатель достигал 23,1%, что составляет более 33 млн человек [23]. Действительно, в раннем метаанализе, включившем 9 исследований, показано, что достоверными предикторами развития ГЭРБ являлись избыточная масса тела (ОШ 1,43, 95% ДИ 1,16–1,77) и ожирение (ОШ 1,94, 95% ДИ 1,46–2,57) [24]. Последний метаанализ наглядно показал, что самая низкая распространенность ГЭРБ выявлена у лиц с индексом массы тела $<18,5 \text{ кг/м}^2$ (6,64%, 95% ДИ 3,40–10,82), тогда как самая высокая распространенность регистрировалась у лиц с индексом массы тела $\geq 30,0 \text{ кг/м}^2$ (22,63%, 95% ДИ 17,33–28,41) [13]. Существует целый спектр патофизиологических изменений, ассоциированных с повышенным риском ГЭРБ у лиц с ожирением, включая гипосаливацию, нарушения моторики пищевода, повышение трансдиафрагмального градиента давления, учащение спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера [25, 26]. Другим распространенным фактором риска, мультиплицирующим риск ГЭРБ в российской популяции, является табакокурение. Россия относится к странам с высокой долей курильщиков среди населения, что особенно выражено среди мужчин [27, 28]. Табакокурение является релевантным фактором риска ГЭРБ, что продемонстрировано в ряде исследований [11, 29]. В одном из крупнейших метаанализов обнаружено, что частота ГЭРБ у курильщиков значимо выше в сравнении с лицами контрольной группы (ОШ 1,26, 95% ДИ 1,04–1,52) [11]. Хроническое табакокурение приводит к снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера, а также удлиняет время пищеводного клиренса за счет снижения функции слюнных желез [30].

В нашей работе имеется несколько недостатков. В частности, в настоящий метаанализ включено относительно ограниченное количество исследований, проведенных в существенно различных временных точках, не охватывающих все регионы страны. Это обуславливает высокую гетерогенность при синтезе данных, однако значимое публикационное смещение исключено по результатам теста Бетта-Мазумдара и теста регрессии Эггера. Помимо этого, в одной из включенных в настоящий метаанализ работ [14] не представлены данные по частоте регургитации в популяции, позволяющие в полной объеме произвести перерасчет по критериям клиники Мэйо. Однако примененный анализ чувствительности показал, что исключение этой рабо-

ты из метаанализа не приводит к значимому отклонению от полученного результата. Вместе с тем, несмотря на недостатки, проведенный нами метаанализ к текущему моменту представляет собой первую крупную работу, обобщившую результаты эпидемиологических исследований, оценивающих распространенность ГЭРБ в России.

Заключение

Таким образом, настоящий метаанализ продемонстрировал, что ГЭРБ является чрезвычайно распространенным заболеванием пищевода в российской популяции, поражающим примерно каждого 4-го жителя страны.

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. Д.Н. Андреев, И.В. Маев – концепция и дизайн исследования; Д.Н. Андреев, Д.С. Бордин, С.Р. Абдулхаков – сбор и обработка материала; Д.Н. Андреев, С.Р. Абдулхаков – статистическая обработка данных; Д.Н. Андреев, Д.С. Бордин, С.Р. Абдулхаков, Р.И. Шабуров, Ф.С. Соколов – написание текста; И.В. Маев, Д.С. Бордин – редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. D.N. Andreev, I.V. Maev – study concept and design; D.N. Andreev, D.S. Bordin, S.R. Abdulkhakov – data collection and processing; D.N. Andreev, S.R. Abdulkhakov – statistical data processing; D.N. Andreev, D.S. Bordin, S.R. Abdulkhakov, R.I. Shaburov, Ph.S. Sokolov – text writing; I.V. Maev, D.S. Bordin – text editing. All authors contributed substantially to the preparation of the paper, read and approved the final version of the article before publication.

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

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

Список сокращений

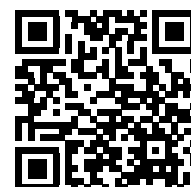
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДИ – доверительный интервал

ОШ – отношение шансов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sasankan P, Thota PN. Evaluation and management of gastroesophageal reflux disease: A brief look at the updated guidelines. *Cleve Clin J Med*. 2022;89(12):700-3. DOI:10.3949/ccjm.89a.22059
2. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):27-56. DOI:10.14309/ajg.0000000000001538
3. Iwakiri K, Fujiwara Y, Manabe N, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. *J Gastroenterol*. 2022;57(4):267-85. DOI:10.1007/s00535-022-01861-z
4. Vakili N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-20; quiz 1943. DOI:10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
5. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: The Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351-62. DOI:10.1136/gutjnl-2017-314722
6. Tan J, Li L, Huang X, et al. Associations between gastro-oesophageal reflux disease and a range of diseases: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMJ Open*. 2020;10(12):e038450. DOI:10.1136/bmjopen-2020-038450
7. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB, et al.; CHEST Expert Cough Panel. Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;150(6):1341-60. DOI:10.1016/j.chest.2016.08.1458
8. Grandes XA, Talanki Manjunatha R, Habib S, et al. Gastroesophageal reflux disease and asthma: A narrative review. *Cureus*. 2022;14(5):e24917. DOI:10.7759/cureus.24917
9. Yanushevich OO, Maev IV, Krikheli NI, et al. Prevalence and risk of dental erosion in patients with gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Dent J (Basel)*. 2022;10(7):126. DOI:10.3390/dj10070126
10. Eusebi LH, Cirotta GG, Zagari RM, Ford AC. Global prevalence of Barrett's oesophagus and oesophageal cancer in individuals with gastro-oesophageal reflux: A systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2021;70(3):456-63. DOI:10.1136/gutjnl-2020-321365
11. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastroesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430-40. DOI:10.1136/gutjnl-2016-313589
12. GBD 2017 Gastro-oesophageal Reflux Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of gastro-oesophageal reflux disease in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(6):561-81. DOI:10.1016/S2468-1253(19)30408-X
13. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, et al. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic review with meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):5814. DOI:10.1038/s41598-020-62795-1
14. Исаков В.А., Морозов С.В., Ставраки Е.С., Комаров Р.С. Анализ Распространенности Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008;1:20-30 [Isakov VA, Morozov SV, Stavratski ES, Komarov RM. Heartburn prevalence analysis: national epidemiologic examination of adult urban population (ARIADNA). *Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2008;1:20-30 (in Russian)].
15. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). *Терапевтический архив*. 2011;83(1):45-50 [Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS, et al. Results of a multicenter trial "Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia" (MEGRE). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2011;83(1):45-50 (in Russian)].
16. Dent J, Brun J, Fendrick A, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. *Gut*. 1999;44 (Suppl. 2):S1-16. DOI:10.1136/gut.44.2008.s1
17. Locke GR, Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR. A new questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(6):539-47. DOI:10.1016/s0025-6196(12)62245-9
18. Абдулхаков С.Р., Абдулхаков Р.А. Распространенность симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в г. Казани. *Практическая медицина*. 2011;1:82-5 [Abdulkhakov SR, Abdulkhakov RA. The prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux disease in Kazan. *Practical Medicine*. 2011;1:82-5 (in Russian)].
19. Старостин Б.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (часть I). Эпидемиология, факторы риска. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2014;1-2:2-14 [Starostin BD. Gastroesophageal reflux disease (part I). Epidemiology, risk factors. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2014;1-2:2-14 (in Russian)].
20. Bor S, Lazebnik LB, Kitapcioglu G, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. *Dis Esophagus*. 2016;29(2):159-65. DOI:10.1111/dote.12310
21. Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., и др. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):48-56 [Bordin DS, Abdulkhakov RA, Osipenko MF, et al. Multicenter study of gastroesophageal reflux disease symptoms prevalence in outpatients in Russia. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):48-56 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.01.201322
22. Lu TL, Li SR, Zhang JM, Chen CW. Meta-analysis on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in China. *World J Gastroenterol*. 2022;28(45):6410-20. DOI:10.3748/wjg.v28.i45.6410
23. WHO. Obesity and overweight, 2021. Available at: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed: 20.05.2021.
24. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: Obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005;143(3):199-211. DOI:10.7326/0003-4819-143-3-200508020-00006
25. Nadaletto BF, Herbella FA, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease in the obese: Pathophysiology and treatment. *Surgery*. 2016;159(2):475-86. DOI:10.1016/j.surg.2015.04.034
26. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):954-62 [Andreev DN, Kucheryavyy YA. Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(8):954-62 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200983
27. Quirimbach D, Gerry CJ. Gender, education and Russia's tobacco epidemic: A life-course approach. *Soc Sci Med*. 2016;160:54-66. DOI:10.1016/j.socscimed.2016.05.008
28. Shkolnikov VM, Churilova E, Jdanov DA, et al. Time trends in smoking in Russia in the light of recent tobacco control measures: synthesis of evidence from multiple sources. *BMC Public Health*. 2020;20(1):378. DOI:10.1186/s12889-020-08464-4
29. Yuan S, Larsson SC. Adiposity, diabetes, lifestyle factors and risk of gastroesophageal reflux disease: A Mendelian randomization study. *Eur J Epidemiol*. 2022;37(7):747-54. DOI:10.1007/s10654-022-00842-z
30. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Smoking and gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(8):837-42. DOI:10.1097/00042737-200012080-00002

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.04.2024



OMNIDOCTOR.RU

Персонализированная диагностика пациентов с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с позиций суточной рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения

И.В. Маев[✉], Г.А. Юренев, Е.В. Баркалова, М.А. Овсян, Д.Н. Андреев, Р.И. Шабуров

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

Аннотация

Цель. Определить фенотипические варианты пациентов с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ): неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ), гиперчувствительный пищевод (ГП), функциональная изжога (ФИ) при использовании суточной рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения (МПВР).

Материалы и методы. Обследованы 55 нативных пациентов с симптомами ГЭРБ, которые ранее не получали лечение, а также 48 лиц контрольной группы (КГ). Средний возраст обследованных составил 45,0 года (95% доверительный интервал – ДИ 41,0–48,9). Больных распределяли на группы на основании типичных симптомов (изжоги, отрыжки, срыгивания, одинофагии, дисфагии), анамнеза, результатов эндоскопии и суточной рН-импедансометрии. Больные с типичными симптомами ГЭРБ и эрозивным эзофагитом (ЭЭ) степени В, С, D по Лос-Анджелесской классификации (LA) по данным эндоскопии исключены из дальнейшего исследования. Всем пациентам без изменений слизистой оболочки пищевода при эндоскопии или при ЭЭ степени А по LA (предположительно НЭРБ) проводили суточную рН-импедансометрию и МПВР без приема ингибиторов протонной помпы. Оценивали экспозицию кислоты, количество кислых рефлюксов, наличие связи симптомов с рефлюксами (индекс симптома и вероятность ассоциации симптома с рефлюксом), средний ночной базальный импеданс и индекс пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны. При МПВР оценивали структуру (наличие или отсутствие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы) и функцию (наличие или отсутствие гипотонии нижнего пищеводного сфинктера) пищеводно-желудочного перехода, а также двигательную функцию грудного отдела пищевода. Результаты МПВР интерпретировали в соответствии с Чикагской классификацией 3-го пересмотра (2015 г.).

Результаты. Число кислых рефлюксов составило у больных НЭРБ 71,0 (95% ДИ 58,4–83,7), у лиц с ГП – 38,5 (95% ДИ 28,3–49,0), при ФИ – 13,0 (95% ДИ 6,5–18,2), в КГ – 16,5 (95% ДИ 9,0–21,0). Средний ночной базальный импеданс составил у пациентов с НЭРБ 1300 Ом (95% ДИ 1000–1986), у лиц с ГП – 1725 Ом (95% ДИ 1338–2261), при ФИ – 2760 Ом (95% ДИ 2453–3499), в КГ – 2515 Ом (95% ДИ 2283–2700). Индекс пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны составил у пациентов с НЭРБ 61% (95% ДИ 57–71), с ГП – 85% (95% ДИ 82–88), при ФИ – 71% (95% ДИ 64–78), в КГ – 66% (95% ДИ 63–69). Грыжу пищеводного отверстия диафрагмы и/или гипотонию нижнего пищеводного сфинктера чаще регистрировали у пациентов с НЭРБ (23%), чем в КГ (13,3%). Неэффективная моторика выявлена у 34% больных НЭРБ, у 23% лиц с ФИ и у 66,7% пациентов с ГП.

Заключение. Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что пациенты с симптомами ГЭРБ представляют собой гетерогенную популяцию. Проведение суточной рН-импедансометрии и МПВР позволяет дифференцировать эндоскопически негативных пациентов с симптомами ГЭРБ и больных с ЭЭ степени А по LA на НЭРБ, ГП и ФИ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гиперчувствительный пищевод, функциональная изжога, рН-импедансометрия пищевода, манометрия пищевода высокого разрешения

Для цитирования: Маев И.В., Юренев Г.А., Баркалова Е.В., Овсян М.А., Андреев Д.Н., Шабуров Р.И. Персонализированная диагностика пациентов с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с позиций суточной рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения. Терапевтический архив. 2024;96(8):757–763. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202816

© ООО «КОНСУЛЬТИРУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Во всем мире гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) страдают около 1,03 млрд человек [1]. Согласно многоцентровому исследованию распространенности симптомов ГЭРБ у пациентов поликлиник в России изжога и/или регургитация в течение последних 12 мес зарегистрированы у 73,5% респондентов, в том числе изжога – у 63,4%, регургитация – у 50,4%. При этом отмечается высокая (34,2%) распространенность ГЭРБ среди жителей городов России, обратившихся за первичной медицинской помощью [2].

Современная лекарственная терапия пациентов с ГЭРБ основана на назначении антисекреторных препаратов. Результаты многочисленных исследований показали, что отсутствие клинического эффекта от ингибиторов протонной помпы у пациентов с симптомами ГЭРБ может быть связано в том числе с наличием функциональных заболеваний пищевода. Как следствие, в настоящее время больных с симптомами ГЭРБ рассматривают как гетерогенную популяцию, которая характеризуется такими фенотипами, как эрозивный эзофагит (ЭЭ), неэрозивная

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. E-mail: igormaeв@rambler.ru

Юренев Георгий Леонидович – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Баркалова Елена Вячеславовна – ассист. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, рук. лаб. функциональных методов исследования в гастроэнтерологии

[✉]Igor V. Maev. E-mail: igormaeв@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6114-564X

Georgy L. Yurenev. ORCID: 0000-0001-8181-8813

Elena V. Barkalova. ORCID: 0000-0001-5882-9397

Personalized diagnosis of patients with gastroesophageal reflux disease using 24-hour pH-impedance testing and high-resolution esophageal manometry

Igor V. Maev[✉], Georgy L. Yurenev, Elena V. Barkalova, Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev, Rafik I. Shaburov

Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To determine the phenotypic variants of patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD), non-erosive reflux disease (NERD), hypersensitive esophagus (HSE), functional heartburn (FH) using 24-hour pH-impedance testing and high-resolution esophageal manometry (HSEM).

Materials and methods. Fifty-five treatment-native symptomatic patients with newly diagnosed GERD and 48 control group subjects (CG) were examined. The mean age of the subjects was 45.0 years (95% confidence interval [CI] 41.0–48.9). Patients were grouped based on typical symptoms (heartburn, belching, regurgitation, odynophagia, dysphagia), medical history, endoscopy results, and 24-hour pH-impedance testing. Patients with typical symptoms of GERD and Grade B, C, D erosive esophagitis (EE) according to the Los Angeles Classification (LA) based on endoscopy were excluded from the further study. All patients without changes in the esophageal mucosa on endoscopy or with LA grade A EE (presumably NERD) underwent 24-hour pH-impedance testing and HSEM without proton pump inhibitors. Acid exposure, acid reflux count, symptom association with reflux (with symptom index and symptom association with reflux), mean nocturnal impedance, and post-reflux swallow-induced peristaltic wave index were assessed. The structure (presence or absence of a hiatal hernia) and function (presence or absence of the lower esophageal sphincter hypotonia) of the esophagogastric junction, as well as the motor function of the thoracic esophagus, were assessed using HSEM. The results of the HSEM were interpreted according to the Chicago Classification, 3rd edition (2015).

Results. The number of acid refluxes in patients with NERD was 71.0 (95% CI 58.4–83.7), in subjects with HSE – 38.5 (95% CI 28.3–49.0), with FH – 13.0 (95% CI 6.5–18.2), in CG – 16.5 (95% CI 9.0–21.0). The average nocturnal basal impedance was 1300 ohms (95% CI 1000–1986) in patients with NERD, 1725 ohms (95% CI 1338–2261) in patients with HSE, 2760 ohms (95% CI 2453–3499) in FH, 2515 ohms (95% CI 2283–2700) in CG. The index of post-reflux swallow-induced peristaltic wave in patients with NERD was 61% (95% CI 57–71), with HSE – 85% (95% CI 82–88), with FH – 71% (95% CI 64–78), in CG – 66% (95% CI 63–69). Hiatal hernia and/or hypotonia of the LES were more common in patients with NERD (23%) than in CG (13.3%). Ineffective motility was detected in 34% of patients with NERD, in 23% of subject with FH and in 66.7% of patients with HSE.

Conclusion. The results support the hypothesis that patients with GERD symptoms represent a heterogeneous population. 24-hour pH-impedance testing and HSEM helps to differentiate endoscopically negative patients with GERD symptoms and patients with Grade A EE by LA to NERD, HSE and FH.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, hypersensitive esophagus, functional heartburn, esophageal pH-impedance testing, high-resolution esophageal manometry

For citation: Maev IV, Yurenev GL, Barkalova EV, Ovsepiyan MA, Andreev DN, Shaburov RI. Personalized diagnosis of patients with gastroesophageal reflux disease using 24-hour pH-impedance testing and high-resolution esophageal manometry. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(8):757–763. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202816

рефлюксная болезнь (НЭРБ), гиперчувствительный пищевод (ГП) и функциональная изжога (ФИ) [3]. Генез каждого из фенотипов мультифакториален и складывается из различных патофизиологических детерминант, включая патологический рефлюкс, висцеральную гиперчувствительность, а также моторно-тонические нарушения пищевода [3, 4]. Точная идентификация фенотипа пациента с симптомами ГЭРБ на основании данных суточной рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения (МПВР) позволяет персонифицировать подходы к терапии таких больных и повысить эффективность проводимого лечения.

Цель исследования – определить фенотипические варианты пациентов с симптомами ГЭРБ при использовании суточной рН-импедансометрии и МПВР.

Материалы и методы

В лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» на базе ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» обследованы 55 нативных пациентов с симптомами ГЭРБ, а также 48 лиц контроля.

Распределение пациентов с симптомами ГЭРБ на фенотипические группы осуществляли на основании предъявляемых жалоб на изжогу, отрыжку, срыгивание, одинофагию, дисфагию, анамнеза заболевания, результатов эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), а также данных суточного рН-импеданс-мониторирования в соответствии с Лионским консенсусом по диагностике ГЭРБ версии 2.0 (2023 г.) [ЛК 2.0] и Римскими критериями 4-го пересмотра (2016 г.) [3, 4].

Информация об авторах / Information about the authors

Овсепян Мария Александровна – ассист. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, науч. сотр. лаб. функциональных методов исследования в гастроэнтерологии

Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, науч. сотр. лаб. функциональных методов исследования в гастроэнтерологии

Шабуров Рафик Исакович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Mariia A. Ovsepiyan. ORCID: 0000-0003-4511-6704

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

Rafik I. Shaburov. ORCID: 0000-0001-9741-0150

Пациентов с типичными симптомами ГЭРБ и наличием ЭЭ степени В, С, D согласно Лос-Анджелесской классификации (LA) по данным ЭГДС исключали из дальнейшего исследования вследствие убедительных эндоскопических признаков, подтверждающих диагноз РБ.

В соответствии с протоколом исследования всем пациентам с ЭЭ степени А по LA или отсутствием изменений слизистой оболочки пищевода (СОП) при ЭГДС проводили суточную рН-импедансометрию и МПВР.

Для проведения 24-часовой рН-импедансометрии использовали амбулаторный рН-рекордер для суточной рН-импедансометрии OHMEGA (Medical Measurement Systems, Нидерланды). Мониторирование проводили без приема ингибиторов протонной помпы.

Суточную рН-импедансометрию пищевода выполняли с целью фенотипирования пациентов с типичными симптомами ГЭРБ. Один из главных диагностических показателей – время экспозиции кислоты в пищеводе (acid exposure time – АЕТ, %) или процент времени с уровнем кислотности (рН) <4 в дистальном отделе пищевода за сутки. Согласно ЛК 2.0 данный параметр считается достоверно нормальным при значении <4% и достоверно патологическим при значении >6% (ГЭРБ). Все значения, попадающие в интервал 4–6%, являются неубедительными [4].

Важным критерием фенотипизации являлась оценка наличия связи симптомов с рефлюксами [4], которую определяли по таким показателям, как индекс симптома (symptom index – SI) и вероятность ассоциации симптома с рефлюксом (symptom association probability – SAP). При значениях SI>50% и SAP>95% данные показатели считали положительными, что свидетельствует о наличии связи симптомов пациента с рефлюксами. Так, наличие патологического АЕТ наряду с положительной связью симптомов с рефлюксами убедительно в отношении «истинной» НЭРБ. При АЕТ<4% и положительной связи симптомов с рефлюксами можно говорить о ГП, в то время как отсутствие связи симптомов с рефлюксами при нормальных значениях АЕТ свидетельствует о наличии ФИ.

Таким образом, по данным суточной рН-импедансометрии определены следующие фенотипы пациентов с симптомами ГЭРБ: «истинная» НЭРБ, ГП и ФИ.

Согласно цели исследования в представленных группах пациентов проводили сравнительный анализ таких показателей, как количество кислых рефлюксов – КР – с рН<4 за сутки, средний ночной базальный импеданс (СНБИ) и индекс пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны (ИППГВ).

Согласно ЛК 2.0 достоверно повышенным является суточное количество рефлюксов >80, а если их <40 за сутки, то оно расценивается как физиологическое. Несмотря на то что рассматриваемый показатель является дополнительным, он приобретает актуальность в тех случаях, когда АЕТ составляет 4–6%, т.е. попадает в «серую» зону [4].

Кроме того, проводили оценку СНБИ, косвенно отражающего состояние СОП, а также ИППГВ, свидетельствующего о химическом клиренсе пищевода, который осуществляется за счет бикарбонатов слюны.

СНБИ рассчитывали как среднее значение импеданса в течение трех 10-минутных периодов с интервалом в 1 ч в ночное время на уровне 3 см от верхнего края нижнего пищеводного сфинктера (НПС) [5]. Значение СНБИ<1500 Ом является дополнительным показателем, указывающим на наличие РБ, в то время как СНБИ>2500 Ом свидетельствует против патологического рефлюкса.

Расчет ИППГВ осуществляли вручную как отношение числа ППВ к общему числу рефлюксов за сутки, умножен

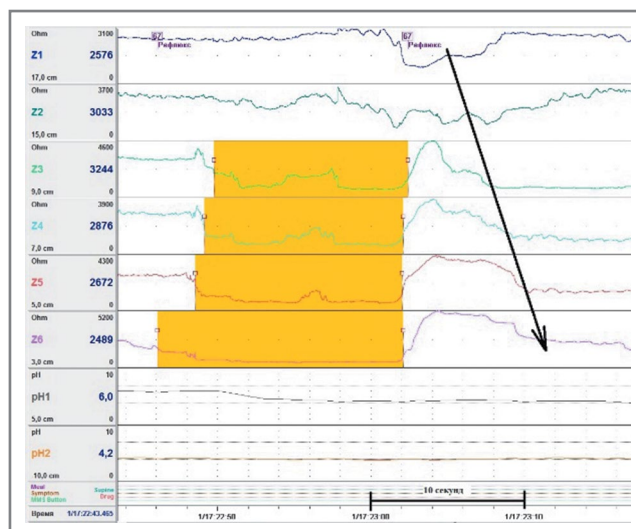


Рис. 1. Суточная рН-импедансометрия (фрагмент). Некислый рефлюкс, сопровождающийся ППВ.

Черная стрелка – антеградное снижение импеданса на 50% по сравнению с базальными значениями, распространяющееся от проксимальных к дистальным каналам импеданса и возникающее через 10 с после ГЭР.

Примечание. Здесь и далее на рис. 2–6 приведены собственные данные лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии.

Fig. 1. 24-hour pH-impedance testing (fragment). Non-acid reflux associated with post-reflux swallow-induced peristaltic wave (PSPW). Black arrow shows an antegrade decrease in impedance by 50% compared to basal values, extending from proximal to distal impedance channels and occurring 10 s after GER.

ное на 100%. ИППГВ определяется как антеградное снижение импеданса на 50% по сравнению с базальными значениями, распространяющееся от проксимальных к дистальным каналам импеданса и возникающее не позднее 30 с после ГЭР (рис. 1). В норме ИППГВ составляет >61% [6].

Для проведения МПВР использовали твердотельный катетер, а анализ данных осуществляли с помощью специализированного программного обеспечения Medical Measurements Systems – MMS (Netherlands). Исследование выполняли в отсутствие приема препаратов, влияющих на моторную функцию пищевода. Использовали стандартную методику с 10 глотками воды по 5 мл в положении пациента лежа на спине. Оценку двигательной функции (ДФ) пищевода и его сфинктерного аппарата проводили согласно Чикагской классификации 3-го пересмотра [7].

При МПВР оценивали структуру (наличие или отсутствие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы – ГПОД) и функцию (наличие или отсутствие гипотонии НПС) пищеводно-желудочного перехода (ПЖП), а также ДФ грудного отдела пищевода – ГОП (наличие или отсутствие расстройств перистальтики) [7].

Статистическую обработку проводили с помощью специализированного программного обеспечения MedCalc 22.021 (Бельгия) для 64-битных систем в среде Microsoft Windows 11 (США). Данные представлены в виде медианы и 95% доверительного интервала (ДИ). Проверку статистических гипотез осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни и параметрического точного критерия

Фишера. Полученные результаты расценивали как достоверные при $p < 0,05$.

Результаты

Медиана возраста всех обследованных лиц составила 45,0 года (95% ДИ 41,0–48,9); **табл. 1**. Группы пациентов с симптомами ГЭРБ и лица контрольной группы (КГ) достоверно не различались по возрасту ($p = 0,1669$) и полу ($p = 1,0000$).

У пациентов с НЭРБ среднее количество КР составило 71,0 (95% ДИ 58,4–83,7), у больных с ГП – 38,5 (95% ДИ 28,3–49,0), у лиц с ФИ – 13,0 (95% ДИ 6,5–18,2), в КГ – 16,5 (95% ДИ 9,0–21,0); **рис. 2**.

Значение СНБИ в КГ составило 2515 Ом (95% ДИ 2283–2700), у пациентов с НЭРБ – 1300 Ом (95% ДИ 1000–1986), у больных с ГП – 1725 Ом (95% ДИ 1338–2261), у лиц с ФИ – 2760 Ом (95% ДИ 2453–3499); **рис. 3**.

ИПГПВ у пациентов с НЭРБ составил 61% (95% ДИ 57–71), у больных с ГП – 85% (95% ДИ 82–88), у лиц с ФИ – 71% (95% ДИ 64–78), в КГ – 66% (95% ДИ 63–69); **рис. 4**.

Манометрические признаки ГПОД и/или гипотонии НПС чаще регистрировали в группе пациентов с НЭРБ (23%), чем у здоровых лиц (13,3%). У больных с ФИ и ГП нарушений структуры ПЖП и тонуса НПС не выявлено. В обследованных группах больных проводили оценку ДФ ГОП (**рис. 5**). При этом наиболее частым нарушением являлась неэффективная моторика пищевода, которую выявили у 34% пациентов с НЭРБ, а также у 23 и 66,7% в группах с ФИ и ГП соответственно. В КГ частота неэффективной моторики составила 25%. Высокая частота встречаемости неэффективной моторики у пациентов с ГП обусловлена, вероятнее всего, малой выборкой, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Обсуждение

Согласно Монреальскому консенсусу и Римским критериям 4-го пересмотра наиболее частыми заболеваниями, которые сопровождаются изжогой, являются ГЭРБ, ГП и ФИ [3, 8]. Около 65% пациентов с типичными симптомами ГЭРБ, не имеющих патологических изменений СОП при ЭГДС или имеющих ЭЭ степени А по ЛА, составляют гетерогенную группу, которая требует дальнейшего обследования с помощью суточной рН-импедансометрии. Так, по данным E. Savarino и соавт. (2013 г.), около 40% пациентов данной категории относятся к НЭРБ, 35% – к ГП, а 25% имеют ФИ [9]. Исследование T. Yanping и соавт. (2023 г.) показало, что из 21 011 пациентов с симптомом изжоги частота ЭЭ составила 30%, НЭРБ – 50%, а ГП и ФИ – 11 и 9% соответственно [10]. В работе T. Yamasaki и соавт. (2017 г.) у пациентов с эндоскопически негативной изжогой частота ЭЭ составила 25%, НЭРБ – 50%, ГП – 20%, а ФИ – 30% [11]. В целом распространенность функциональных заболеваний пищевода у пациентов с типичными симптомами ГЭРБ превышает 20% [10, 11]. Согласно результатам нашей работы у пациентов с типичными рефлюксными симптомами и отсутствием эндоскопических изменений СОП или ЭЭ степени А по ЛА при дальнейшем обследовании почти в 2/3 случаев причиной изжоги была НЭРБ, у каждого 4-го больного – ФИ, лишь только у каждого 10-го – ГП (**рис. 6**).

По данным суточной рН-импедансометрии пациенты с НЭРБ характеризовались повышенным количеством КР за сутки по сравнению с группами ГП и ФИ, а также у больных с ГП количество эпизодов КР было больше, чем в группе ФИ.

Наряду с этим в изученных нами группах пациентов анализировали СНБИ СОП и ИПГПВ. Данные показатели

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту и полу в группах

Table 1. Distribution of patients by age and sex in groups

Группа	Число пациентов, n	Мужчины, абс. (%)	Женщины, абс. (%)	Возраст (95% ДИ), лет
НЭРБ	35	14 (40)	21 (60)	53 (45,4–58,0)
ГП	6	4 (67)	2 (33)	35 (27,4–46,6)
ФИ	14	7 (50)	7 (50)	37 (31,9–44,0)
КГ	48	22 (46)	26 (54)	45,0 (36,0 – 49,0)

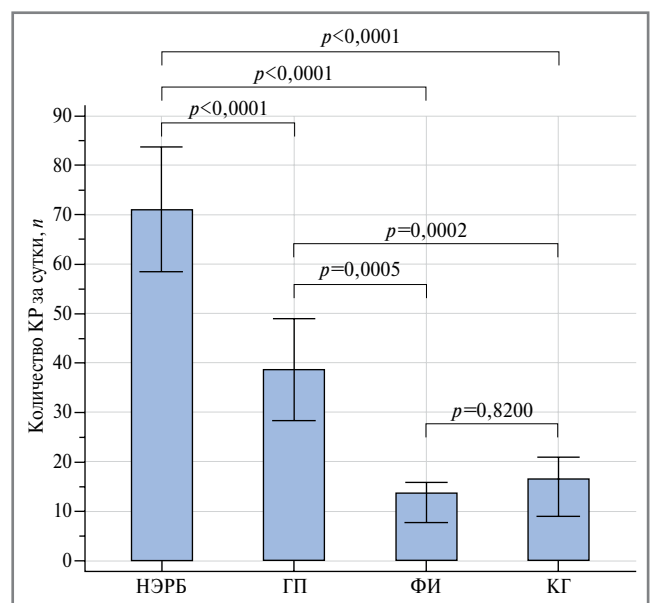


Рис. 2. Сравнительные данные по оценке количества КР за сутки.

Fig. 2. Comparative data on the number of ARs per day.

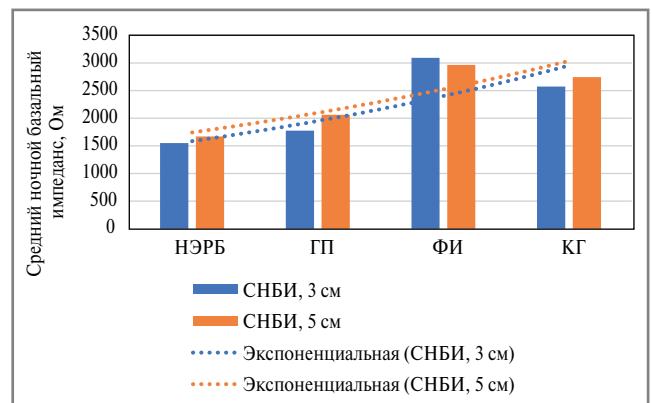


Рис. 3. Сравнительные данные по оценке СНБИ.

Fig. 3. Comparative data on the mean nocturnal baseline impedance (MNBI) assessment.

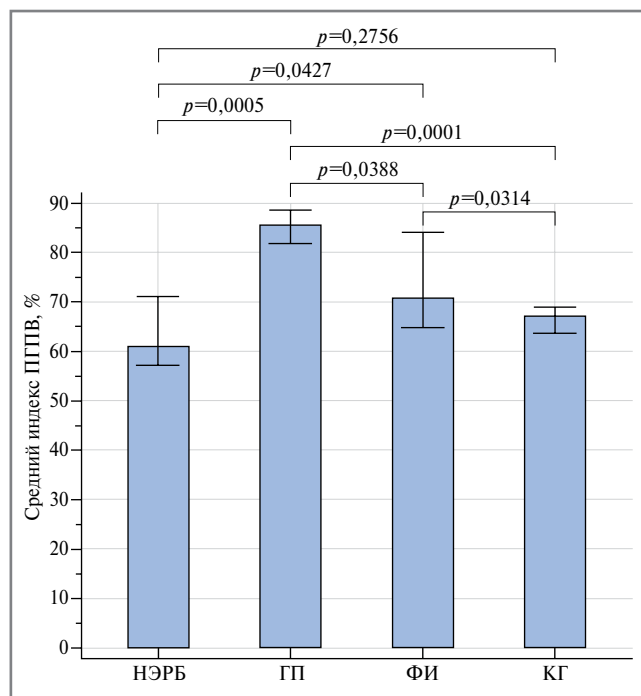


Рис. 4. Сравнительные данные по ИПГПВ за сутки.

Fig. 4. Comparative data on post-reflux swallow-induced peristaltic wave index (PSPWI) per day.

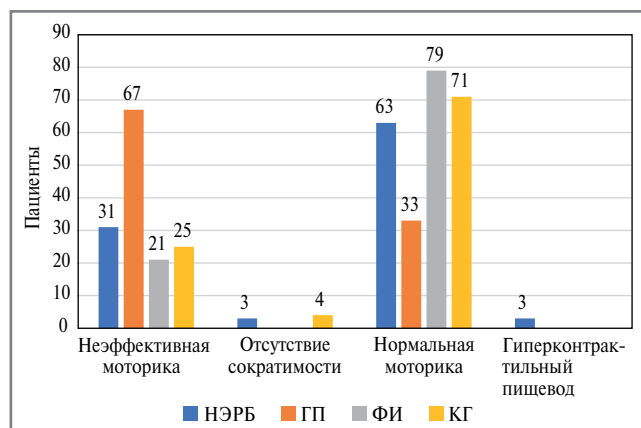


Рис. 5. Манометрические данные по оценке ДФ ГОП у пациентов с НЭРБ, ГП, ФИ и в КГ, %.

Fig. 5. Manometric data on the assessment of the motor function of the thoracic esophagus in patients with NERB, HSE, FH and in control group, %.

повышают диагностическую ценность рН-импеданс-мониторинга в отношении фенотипирования пациентов с симптомами ГЭРБ в тех случаях, когда выявляемые значения АЕТ лежат в «серой» зоне [12, 13]. Полученные нами данные демонстрируют патологические значения СНБИ у пациентов с НЭРБ по сравнению с ГП, причем у НЭРБ патологические значения были более выражены, в то время как в группах ФИ и контроля данный показатель был нормальным. Сходные результаты продемонстрированы и в других исследованиях пациентов с симптомами РБ [14–16]. В нашем исследовании у больных с симптомами ГЭРБ также проводили подсчет ИПГПВ. Полученные нами данные в целом подтверждают результаты зарубежных коллег [17, 18].

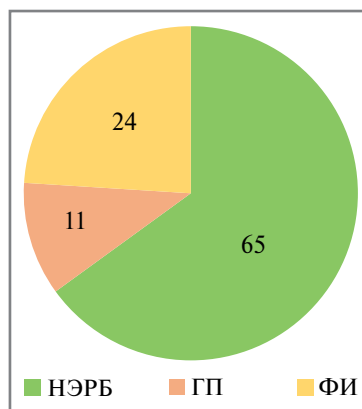


Рис. 6. Частота встречаемости фенотипов пациентов с симптомами ГЭРБ и отсутствием изменений СОП или степенью А по LA, %.

Fig. 6. The prevalence of phenotypes in patients with GERD symptoms and no changes in esophageal mucosa or grade A according to LA, %.

Так, ИПГПВ у пациентов с НЭРБ был наименьшим и составил 61%. При этом пациенты с ГП имели более высокие показатели ИПГПВ по сравнению с пациентами с ФИ и НЭРБ. Наши результаты не согласуются с данными аналогичных исследований других авторов. В работах М. Frazzoni и соавт. [6, 14, 17] показано, что ИПГПВ был достоверно ниже у пациентов с НЭРБ (30%), чем у больных с ГП (51%). Самый же высокий показатель выявлен у пациентов с ФИ (76%). Данные расхождения могут быть связаны с относительно малой выборкой пациентов с ГП, и мы планируем выполнить новую оценку полученных результатов после накопления большего числа пациентов данной группы.

Нарушения моторики ГОП тесно связаны с патофизиологией гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) и тяжестью течения ГЭРБ [19, 20]. У пациентов с неэффективной моторикой ГОП отмечается увеличение времени химического клиренса в положении лежа (отношение шансов 2,88) и воздействия кислоты (отношение шансов 2,48) [21]. В работе А. Rengarajan и соавт. (2018 г.) показано, что наличие у пациентов с ГЭРБ гипотонии НПС, неэффективной или отсутствующей моторики ГОП увеличивает повреждающее действие рефлюктата на СОП. При этом отсутствие сократимости ГОП прогностически менее благоприятно в отношении патологических значений АЕТ [22]. Согласно результатам нашей работы нарушение структуры и функции ПЖП, а также расстройства ДФ пищевода в виде неэффективной моторики чаще наблюдали у пациентов в НЭРБ, что, возможно, наряду с другими факторами может играть важную роль в поддержании патологических значений АЕТ у данной группы пациентов, что согласуется с указанными данными. Однако необходимо отметить, что до конца не изученным является вопрос о том, что первично: способствуют ли нарушения моторики увеличению длительности воздействия кислоты на СОП или наоборот патологический ГЭР приводит к моторным нарушениям [4].

В работе М. Ribolsi и соавт. (2020 г.) при оценке связи между нарушениями структуры ПЖП, ДФ пищевода и значениями СНБИ показано, что 2 и 3-й типы ПЖП (ГПОД), а также неэффективная моторика и отсутствие сократимости пищевода связаны с более низкими значениями СНБИ, чем при 1-м типе ПЖП и нормальной моторике пищевода [23]. Согласно результатам нашей работы 2 и 3-й типы ПЖП встречались у 35% пациентов с НЭРБ, которые были ассоциированы с более низкими значениями СНБИ, что согласуется с указанными данными зарубежных исследований. Группы с ГП и ФИ характеризовались наличием 1-го типа ПЖП и нормальными значениями СНБИ. Нарушения ДФ пищевода во всех группах представлены неэффективной моторикой, при этом корреляции с СНБИ не выявлено.

Данные МПВР могут быть использованы в качестве дополнительных диагностических признаков патологического рефлюкса при интерпретации суточной рН-импедансометрии пищевода с целью фенотипирования пациентов с типичными симптомами ГЭР.

Полученные нами данные подтверждают гипотезу о том, что пациенты с симптомами ГЭРБ представляют собой гетерогенную популяцию, которая характеризуется наличием фенотипов ЭЭ, НЭРБ, ГП, ФИ. В работе изучен характер эзофагеальной ацидификации и моторики пищевода у пациентов с изжогой и негативными результатами ЭГДС в сравнении с лицами контроля. Так, согласно предварительно полученным данным наиболее высокие показатели ацидификации пищевода отмечаются у пациентов с НЭРБ, по сравнению с группой контроля, ГП и ФИ. Вместе с тем пациенты с НЭРБ имеют повышенное количество КР, более низкие значения СНБИ и ИПГПВ. В группе пациентов с ФИ наблюдаются нормальные показатели рН-импедансометрии по АЕТ, количеству КР, СНБИ и ИПГПВ. ГП характеризуется более высокими значениями времени воздействия кислоты на СОП, большим числом КР по сравнению с группой контроля и ФИ, меньшими показателями по сравнению с НЭРБ. СНБИ у пациентов с ГП был меньше, чем при ФИ, но больше, чем у больных с НЭРБ, тогда как ИПГПВ был наибольшим в группе ГП по сравнению с другими группами пациентов.

По данным МПВР нарушения ДФ пищевода и структуры ПЖП чаще наблюдали в группе пациентов с НЭРБ, которые были представлены гипотонией НПС, ГПОД и неэффективной моторикой. Наличие ГПОД ассоциировано с более низкими значениями СНБИ и более характерно для пациентов с НЭРБ, чем для ГП и ФИ. У больных с ФИ и ГП изменений со стороны ПЖП не выявлено, однако у части из них наблюдали неэффективную моторику ГОП.

Заключение

Таким образом, выполнение суточной рН-импедансометрии пищевода и МПВР дает возможность в реальной клинической практике дифференцировать эндоскопически

негативных пациентов с симптомами ГЭРБ на фенотипы НЭРБ, ГП, ФИ, что в дальнейшем позволяет оптимизировать подходы к терапии и повысить эффективность лечения.

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 (№11-21 от 16.12.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee (№11-21 of 16.12.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

ГОП – грудной отдел пищевода
ГП – гиперчувствительный пищевод
ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДИ – доверительный интервал
ДФ – двигательная функция
ИПГПВ – индекс пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны
КГ – контрольная группа
КР – кислый рефлюкс
ЛК 2.0 – Лионский консенсус по диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни версии 2.0
МПВР – манометрия пищевода высокого разрешения

НПС – нижний пищеводный сфинктер
НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь
ПЖП – пищеводно-желудочный переход
СНБИ – средний ночной базальный импеданс
СОП – слизистая оболочка пищевода
ФИ – функциональная изжога
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ЭЭ – эрозивный эзофагит
АЕТ (acid exposure time) – время экспозиции кислоты в пищеводе
ЛА – Лос-Анджелеская ассоциация
рН – уровень кислотности
SAP (symptom association probability) – ассоциация симптома с рефлюксом
SI (symptom index) – индекс симптома

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, et al. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):5814. DOI:10.1038/s41598-020-62795-1
2. Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., и др. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):48-56 [Bordin DS, Abdulkhakov RA, Osipenko MF, et al. Multicenter study of gastroesophageal reflux disease symptoms prevalence in outpatients in Russia. *Tерапевтический архив (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):48-56 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.01.201322
3. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00178-5. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.012
4. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2024;73(2):361-71. DOI:10.1136/gutjnl-2023-330616

5. Martinucci I, de Bortoli N, Savarino E, et al. Esophageal baseline impedance levels in patients with pathophysiological characteristics of functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(4):546-55. DOI:10.1111/nmo.12299
6. Frazzoni M, Manta R, Mirante VG, et al. Esophageal chemical clearance is impaired in gastro-esophageal reflux disease – a 24-h impedance-pH monitoring assessment. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(5):399-406, e295. DOI:10.1111/nmo.12080
7. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(2):160-74. DOI:10.1111/nmo.12477
8. Vakili N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900-20; quiz 1943. DOI:10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
9. Savarino E, Zentilin P, Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(6):371-80. DOI:10.1038/nrgastro.2013.50
10. Yanping T, Peicai LI, Xi L, et al. A single-center retrospective study on epidemiological and Traditional Chinese Medicine syndrome characteristics of 21010 patients with reflux/heartburn symptoms. *J Tradit Chin Med.* 2023;43(3):574-81. DOI:10.19852/j.cnki.jtcm.20220214.001
11. Yamasaki T, O'Neil J, Fass R. Update on Functional Heartburn. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2017;13(12):725-34.
12. Rengarajan A, Savarino E, Della Coletta M, et al. Mean Nocturnal Baseline Impedance Correlates With Symptom Outcome When Acid Exposure Time Is Inconclusive on Esophageal Reflux Monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(3):589-95. DOI:10.1016/j.cgh.2019.05.044
13. Patel DA, Higginbotham T, Slaughter JC, et al. Development and Validation of a Mucosal Impedance Contour Analysis System to Distinguish Esophageal Disorders. *Gastroenterology.* 2019;156(6):1617-26.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2019.01.253
14. Frazzoni M, Savarino E, de Bortoli N, et al. Analyses of the Post-reflux Swallow-induced Peristaltic Wave Index and Nocturnal Baseline Impedance Parameters Increase the Diagnostic Yield of Impedance-pH Monitoring of Patients With Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(1):40-6. DOI:10.1016/j.cgh.2015.06.026
15. de Bortoli N, Martinucci I, Savarino E, et al. Association between baseline impedance values and response proton pump inhibitors in patients with heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(6):1082-8.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2014.11.035
16. Kandulski A, Weigt J, Caro C, et al. Esophageal intraluminal baseline impedance differentiates gastroesophageal reflux disease from functional heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(6):1075-81. DOI:10.1016/j.cgh.2014.11.033
17. Frazzoni M, de Bortoli N, Frazzoni L, et al. Impairment of chemical clearance and mucosal integrity distinguishes hypersensitive esophagus from functional heartburn. *J Gastroenterol.* 2017;52(4):444-51. DOI:10.1007/s00535-016-1226-9
18. Rogers BD, Rengarajan A, Ribolsi M, et al. Postreflux swallow-induced peristaltic wave index from pH-impedance monitoring associates with esophageal body motility and esophageal acid burden. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(2):e13973. DOI:10.1111/nmo.13973
19. Ribolsi M, Balestrieri P, Emerenziani S, et al. Weak peristalsis with large breaks is associated with higher acid exposure and delayed reflux clearance in the supine position in GERD patients. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(1):46-51. DOI:10.1038/ajg.2013.373
20. Savarino E, Gemignani L, Pohl D, et al. Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(4):476-86. DOI:10.1111/j.1365-2036.2011.04742.x
21. Fornari F, Blondeau K, Durand L, et al. Relevance of mild ineffective oesophageal motility (IOM) and potential pharmacological reversibility of severe IOM in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(10):1345-54. DOI:10.1111/j.1365-2036.2007.03525.x
22. Rengarajan A, Bolckhir A, Gor P, et al. Esophagogastric junction and esophageal body contraction metrics on high-resolution manometry predict esophageal acid burden. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(5):e13267. DOI:10.1111/nmo.13267
23. Ribolsi M, Gyawali CP, Savarino E, et al. Correlation between reflux burden, peristaltic function, and mucosal integrity in GERD patients. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(3):e13752. DOI:10.1111/nmo.13752

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.05.2024



OMNIDOCTOR.RU

Взаимосвязь сахарного диабета и неалкогольной жировой болезни печени: клинко-инструментальное парное исследование

А.Н. Сасунова, А.А. Гончаров[✉], К.М. Гаппарова, В.А. Исаков

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

Аннотация

Цель. Изучить влияние сахарного диабета 2-го типа (СД 2) на тяжесть стеатоза и фиброза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Материалы и методы. Для проведения парного исследования «случай-контроль» из 2989 пациентов, проходивших обследование в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», сформированы пары, совпадающие по полу и возрасту, распределенные по группам: НАЖБП + СД 2+ ($n=313$), НАЖБП + СД 2- ($n=313$) и контрольная группа пациентов без НАЖБП и без СД 2 ($n=313$). Выраженность стеатоза печени определялась при помощи измерения контролируемого параметра затухания ультразвуковой волны, выраженность фиброза печени оценивалась при помощи определения показателя эластичности печени. Состав тела пациентов изучался с использованием биоимпедансометрии. Показатели липидного и углеводного обмена, а также активность ферментов печени в сыворотке крови определялись стандартными биохимическими методами.

Результаты. При сравнении антропометрических показателей в группе НАЖБП + СД 2+ по сравнению с группой НАЖБП + СД 2-, а у последней – по сравнению с контрольной группой оказались выше масса тела, индекс массы тела, окружность талии и бедер, соотношение талии к бедрам. При этом в группах НАЖБП + СД 2+ и НАЖБП + СД 2- объем жировой массы прямо коррелировал с уровнем триглицеридов крови ($r=0,21$), гликированного гемоглобина ($r=0,32$), глюкозы крови натощак ($r=0,35$) и обратно – с липопротеидами высокой плотности ($r=-0,19$). При оценке выраженности стеатоза и фиброза печени в группе НАЖБП + СД 2+ по сравнению с группой НАЖБП + СД 2- тяжелая степень стеатоза (S3, 78% против 59,4%; $p<0,001$) и тяжелая степень фиброза печени (F4, 8% против 2,6%; $p<0,001$) встречались чаще. При этом у 70% пациентов группы НАЖБП + СД 2- по данным эластографии фиброз печени отсутствовал (F0), в то же время в группе НАЖБП + СД 2+ в эту категорию попадали только 43,2% пациентов ($p<0,0001$).

Заключение. При присоединении к НАЖБП СД 2 наблюдается увеличение общей жировой массы, выраженности стеатоза и фиброза печени и связанного с ними ухудшения показателей липидного обмена. Более чем у 1/2 таких пациентов имеется фиброз печени различных стадий, что указывает на прогрессирующий характер заболевания.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2-го типа, фиброз печени, стеатоз печени

Для цитирования: Сасунова А.Н., Гончаров А.А., Гаппарова К.М., Исаков В.А. Взаимосвязь сахарного диабета и неалкогольной жировой болезни печени: клинко-инструментальное парное исследование. Терапевтический архив. 2024;96(8):764–770. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202810

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – наиболее распространенное хроническое заболевание печени в мире, которое считается метаболически обусловленным и алиментарно-зависимым. НАЖБП и сахарный диабет (СД) 2-го типа (СД 2) являются состояниями, которые часто сосуществуют и могут действовать синергически, приводя к неблагоприятным последствиям [1]. В основе обоих заболеваний лежат ожирение и синдром инсулинорезистентности. Согласно исследованиям НАЖБП встречается у 70% пациентов с диабетом [2]. НАЖБП принято рассматривать как печеночное проявление метаболического синдрома (МС). Как правило, степень стеатоза печени коррелирует с уровнем печеночных ферментов в сыворотке крови, а также другими проявлениями МС. У пациентов с СД 2 чаще, чем у лиц, не страдающих диабетом, наблюдаются развитие стеатоза печени, а также более высокий уровень печеночных трансаминаз [3].

Сочетание НАЖБП и СД 2 увеличивает вероятность развития осложнений диабета (включая как макро-, так и микрососудистые осложнения) [4], увеличивает риск развития тяжелых форм НАЖБП, в том числе неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), а также цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы и риск смертности [5].

Несмотря на распространенность и высокую социальную значимость НАЖБП, высокоэффективных медикаментозных методов лечения заболевания в настоящее время не существует. Согласно исследованиям применение витамина Е (800 МЕ/сут) у пациентов с НАСГ позволило снизить выраженность стеатоза, воспаления и баллонной дистрофии и стимулировать регресс НАСГ у 36% пациентов (21% в группе плацебо) [6]. Однако применение витамина Е у пациентов с СД в настоящее время не рекомендовано.

Цель исследования – оценить распространенность различных форм НАЖБП у пациентов с СД и без него.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гончаров Алексей Александрович – аспирант отделения гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии. E-mail: thisalexis@gmail.com

Сасунова Армида Нисановна – врач отделения гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии

Гаппарова Камилат Минкаилловна – канд. мед. наук, зав. отделением реабилитационной диетотерапии

Исаков Василий Андреевич – д-р мед. наук, проф., зав. отделением гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии

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

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

Kamilat M. Gapparova. ORCID: 0000-0003-1223-8545

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

The relationship between diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease: a clinical and instrumental paired study

Armida N. Sasunova, Alexey A. Goncharov[✉], Kamilat M. Gapparova, Vasily A. Isakov

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

Abstract

Aim. To study the impact of type 2 diabetes mellitus (DM2) on the severity of liver steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Materials and methods. To conduct a paired case-control study 2989 patients were examined at the Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Pairs were matched by gender and age and distributed into groups: NAFLD + DM2+ ($n=313$), NAFLD + DM2- ($n=313$) and a control group of patients without NAFLD and without DM2 ($n=313$). The severity of liver steatosis was determined by measuring the controlled attenuation parameter. The severity of liver fibrosis was determined by measuring the liver stiffness measurement. Body composition of the patients was determined using bioimpedance measurements. Indicators of lipid and carbohydrate metabolism, and the serum activity of liver enzymes was determined by standard biochemical methods.

Results. In NAFLD + DM2+ group compared to NAFLD + DM2- group, and in NAFLD + DM2+ compared to the control group, weight, BMI, waist and hip circumference, waist-to-hip ratio were higher, while in all. In NAFLD + DM2+ and NAFLD + DM2- groups the volume of fat mass directly correlated with the level of blood triglycerides ($r=0.21$), HbA_{1c} ($r=0.32$) and fasting blood glucose ($r=0.35$), and inversely correlated with high-density lipoproteins ($r=-0.19$). In NAFLD + DM2+ group versus NAFLD + DM2- group severe steatosis (S3, 78% versus 59.4%; $p<0.001$) and severe fibrosis (F4, 8% vs 2.6%; $p<0.001$) was more common; 70% of patients in the NAFLD + DM2- group had no liver fibrosis according to elastography (F0), while in the NAFLD + DM2+ group only 43.2% of patients had no liver fibrosis ($p<0.0001$).

Conclusion. When NAFLD is accompanied by DM2, there is an increase in total fat mass, the severity of steatosis and liver fibrosis, and an associated deterioration of lipid metabolism. More than half of these patients have various stages of liver fibrosis, which indicates the progressive nature of the disease.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, liver fibrosis, hepatic steatosis

For citation: Sasunova AN, Goncharov AA, Gapparova KM, Isakov VA. The relationship between diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease: a clinical and instrumental paired study. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(8):764–770. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202810

Материалы и методы

В качестве материала исследования использованы данные обследования 2989 пациентов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», полученные в период с 2021 по 2024 г. Предварительно от всех участников исследования получено письменное информированное согласие. Исследование одобрено комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (выписка из протокола №5 от 15.06.2021), проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964 г.) и ее последующими поправками.

Оценка стадии стеатоза и фиброза печени осуществлялась при помощи вибрационно контролируемой эластографии печени – VCTE (Fibroscan®, EchoSens, Франция), которая выполнялась пациентам натощак по стандартному протоколу, а также в соответствии с рекомендациями производителя при помощи аппарата FibroScan 530. В зависимости от конституции пациента использовались датчики M или XL. Эластичность печени (liver stiffness measure – LSM) оценивалась по 10 удачным измерениям согласно рекомендации производителя оборудования. Вариабельность LSM оценивалась по соотношению интерквартильного размаха (IQR LSM) и медианы LSM (соотношение IQR/Median). Полученные результаты измерений не включались в анализ, если присутствовал по крайней мере один из следующих признаков: <10 удачных измерений, <60% удачных измерений или IQR/Median $\geq 0,30$. Контролируемый параметр затухания (controlled attenuation parameter – CAP), характеризующий количество жира в печени, измеряли при помощи системы VCTE с CAP. Стадии стеатоза по CAP определены как: S1 – 248–267 дБ/м; S2 – 268–279 дБ/м; S3 – ≥ 280 дБ/м [7]. Стадии фиброза печени определены как: F0 – <6,5 кПа; F1 – 6,5–7,19 кПа; F2 – 7,2–9,59 кПа; F3 – 9,6–14,59 кПа; F4 – $>14,6$ кПа [8]. Простой стеатоз диагностирован на основании отсутствия заболеваний печени другой этиологии, CAP ≥ 248 дБ/м, LSM <6,5 кПа, аланинаминотрансфераза (АЛТ) <35 Ед/л. НАСГ диагностирован на основании отсутствия заболеваний печени другой

этиологии, CAP ≥ 248 дБ/м, АЛТ >35 Ед/л. Из исследования исключались пациенты с диагностированными хроническими заболеваниями печени и другими заболеваниями, а также состояниями, сопровождающимися развитием стеатоза и фиброза печени (рис. 1).

Диагноз СД 2 устанавливался на основании критериев, утвержденных Всемирной организацией здравоохранения (1999–2013): глюкоза плазмы венозной или капиллярной крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, и/или глюкоза венозной крови через 2 ч в ходе перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л, и/или глюкоза плазмы при случайном обследовании $\geq 11,1$ ммоль/л, и/или гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) $\geq 6,5\%$, а также на основании данных анамнеза.

Определение состава тела: содержание жировой, тощей массы, подкожно-жировой клетчатки, общей жидкости проводили с использованием мультисигментного анализатора InBody 720 (Biospace, Южная Корея) методом биоимпедансометрии.

Статистические методы: проверку данных на нормальность распределения проводили с использованием непараметрического теста Шапиро–Уилка. Парная статистика рассчитывалась при помощи непараметрического двухвыборочного критерия Вилкоксона. Связь между наличием СД 2 и НАСГ, фактом употребления ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и наличием СД 2 оценена при помощи точного критерия Фишера. Корреляционный анализ проводился при помощи ранговой корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при $p<0,05$. Для всех показателей рассчитаны средние величины и стандартные отклонения. Обработка и анализ статистических данных проводились при помощи Statistica13.0 (StatSoft Inc., США), MS Excel 2013 (Microsoft, США).

Результаты

Из пациентов трех групп: контрольная группа, не страдавшая ни НАЖБП, ни СД 2 ($n=874$); группа пациентов без диабета, но с НАЖБП – НАЖБП + СД 2- ($n=985$) и из па-

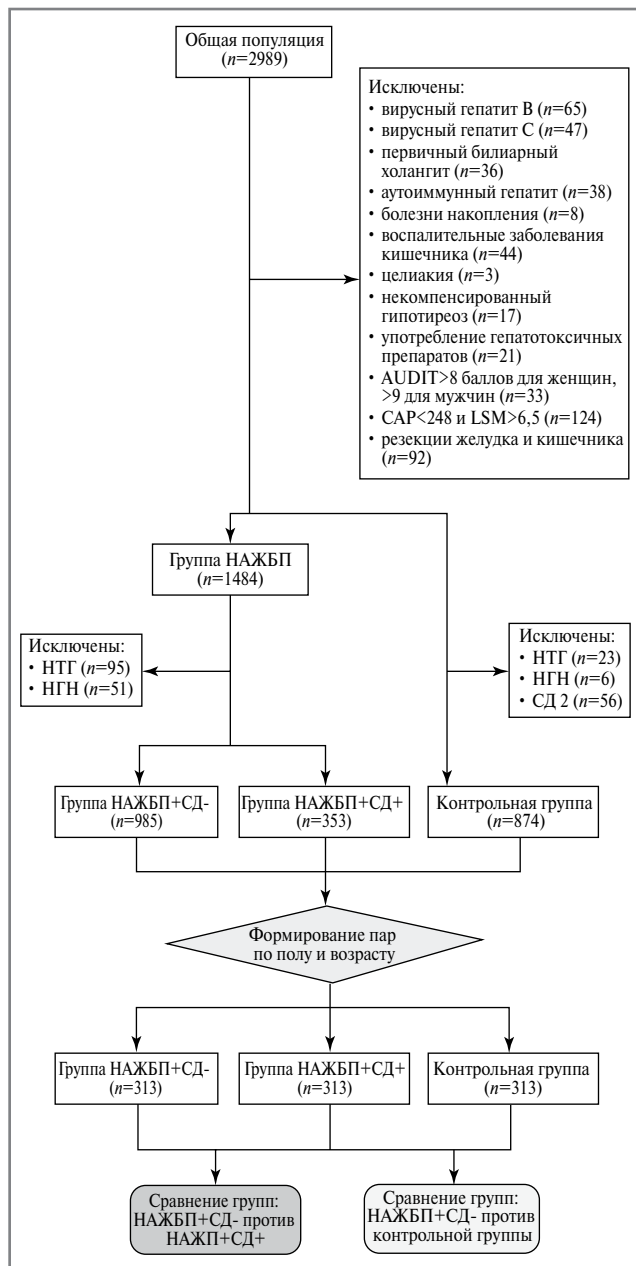


Рис. 1. Алгоритм отбора пациентов в исследование.

Примечание. НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, НГН – нарушение гликемии натощак; AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) – тест на выявление расстройств, связанных с употреблением алкоголя.

Fig. 1. The algorithm for selecting patients for the study.

циентов, страдавших обоими заболеваниями, – НАЖБП + СД 2+ (n=353) сформированы 313 пар, не отличавшихся по полу и возрасту (см. рис. 1); 70,6% каждой конечной группы анализа составляли женщины. В группе НАЖБП + СД 2+ 99 (31,6%) пациентов не достигли целевых значений HbA_{1c} , 81 (25,9%) пациент не принимал гипогликемическую терапию. Принимали бигуаниды 60 (19,2%) пациентов, 54 (17,3%) пациента принимали ингибиторы SGLT2 совместно с бигуанидами, 32 (10,2%) пациента – ингибиторы дипептидилпептидазы-4 совместно с бигуанидами; 34 (10,9%) пациента – бигуаниды совместно с агонистами

глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1); 23 (7,3%) пациента – бигуаниды совместно с препаратами сульфонилмочевин; 9 (2,9%) пациентов получали инсулинотерапию.

При сравнении антропометрических показателей в группе НАЖБП + СД 2+ по сравнению с группой НАЖБП + СД 2- оказались выше масса тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии и бедер, соотношение талии к бедрам (табл. 1). Аналогичная картина наблюдалась и при сравнении контрольной группы и группы НАЖБП + СД 2-: в контрольной группе ниже масса тела, ИМТ, окружность талии и бедер и соотношение талии и бедер (см. табл. 1). При этом соотношение «талия – бедра» положительно коррелировало с триглицеридами (ТГ) плазмы ($r=0,31$; $p<0,05$), HbA_{1c} ($r=0,36$; $p<0,05$) и отрицательно – с липопротеидами высокой плотности – ЛПВП ($r=0,54$; $p<0,05$). При исследовании данных биоимпедансометрии показатели общей воды, жировой массы, тощей массы и массы скелетных мышц, процент жира в теле не отличались между группами НАЖБП + СД 2+ и НАЖБП + СД 2- (см. табл. 1). При этом объем жировой массы по данным биоимпедансометрии прямо коррелировал с ТГ ($r=0,21$), HbA_{1c} ($r=0,32$) и глюкозой натощак ($r=0,35$) и обратно – с ЛПВП ($r=-0,19$). Аналогичная картина наблюдалась для общего процента жира в теле: ТГ ($r=0,11$), HbA_{1c} ($r=0,23$), глюкозы натощак ($r=0,23$) и объема жира внутренних органов: ТГ ($r=0,2$), HbA_{1c} ($r=0,29$), глюкоза натощак ($r=0,32$).

При сравнении показателей эластографии печени в группе НАЖБП + СД 2+ по сравнению с группой НАЖБП + СД 2- среднее значение CAP оказалось выше, а в структуре стадий стеатоза печени III стадия превалировала (78%); рис. 2. Также в группе НАЖБП + СД 2+ по сравнению с группой НАЖБП + СД 2- показатель LSM оказался выше, в структуре стадий фиброза печени выраженный фиброз F3–F4 наблюдался в 3 раза чаще (рис. 3). Контрольная группа по сравнению с группой НАЖБП + СД 2- продемонстрировала низкие показатели CAP ($209,7 \pm 27,6$ дБ/м против $295,2 \pm 35,7$ дБ/м; $p<0,0001$) и LSM ($4,6 \pm 1$ кПа против $6,7 \pm 5,8$ кПа; $p<0,0001$).

При анализе распространенности выраженного фиброза F2–F4 в группах НАЖБП + СД 2- и НАЖБП + СД 2+ установлено, что наличие выраженного фиброза в группе НАЖБП + СД 2+ в большей степени связано с наличием НАСГ, чем в группе НАЖБП + СД 2- (рис. 4).

При сравнении показателей углеводного обмена в группе НАЖБП + СД 2+ по сравнению с группой НАЖБП + СД 2- оказались ожидаемо выше глюкоза натощак, HbA_{1c} , инсулин (табл. 2). Интересно, что похожая тенденция обнаружена и при сравнении данных показателей между контрольной группой и группой НАЖБП + СД 2- (см. табл. 2).

При сравнении показателей липидного обмена в группе НАЖБП + СД 2+ по сравнению с группой НАЖБП + СД 2- оказались выше липопротеиды низкой плотности, ТГ, ниже – общий холестерин и ЛПВП (табл. 3). В группе НАЖБП + СД 2+ по сравнению с группой НАЖБП + СД 2- показатель общего холестерина оказался ниже предположительно из-за большей распространенности употребления ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (36,4% против 12,5%; $p<0,0001$). При сравнении контрольной группы и группы НАЖБП + СД 2- в последней оказались выше ТГ и ниже – ЛПВП (см. табл. 3).

При сравнении показателей функции печени в группе НАЖБП + СД 2+ по сравнению с группой НАЖБП + СД 2- оказались выше показатели АЛТ, аспартатаминотрансферазы и γ -глутамилтранспептидазы (табл. 4), что может объясниться большей распространенностью НАСГ в группе НАЖБП + СД 2+ (см. рис. 4).

Таблица 1. Сравнение данных антропометрии в группах НАЖБП + СД 2-, НАЖБП + СД 2+ и контроля
Table 1. Comparison of anthropometry data in the NAFLD + DM2-, NAFLD + DM2+ and control groups

Показатель	Контрольная группа (n=313)	НАЖБП + СД 2- (n=313)	НАЖБП + СД 2+ (n=313)
Возраст, лет	59,6±9,6	59,7±9,6	59,8±9,7
Масса тела, кг	81,4±114,3	94,8±20,5***	104,7±27,3***
ИМТ, кг/м²	26,9±4,6	34,0±6,8***	37,8±8,1***
Талия, см	85,2±9,8	101,1±11,2***	112,1±15***
Бедра, см	101,1±8,3	106,9±9,1**	114,9±10,6**
Соотношение талия/ бедра	0,84±0,08	0,95±0,09***	0,98±0,09**
Общая вода, л	34,8±7,4	37,9±7,8**	41,2±9,0
Жировая масса, кг	25,8±9,7	39,6±14,6***	45,6±15,6
Тощая масса, кг	44,6±9,6	48,7±10,1**	52,9±11,5
Обезжиренная масса, кг	47,3±10,1	51,5±10,6**	55,9±12,2
Масса скелетных мышц, кг	26,0±6,1	28,5±6,5**	31,0±7,2
Процент жира в теле, %	34,9±9,5	42,5±9,1**	44,3±7,9
Область жира внутренних органов	129,8±53,2	192,9±61,0***	210,6±50,8

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–4: сравнение производится между контрольной группой и группой НАЖБП + СД 2- (*), группой НАЖБП + СД 2- и НАЖБП + СД 2+ (*); *0,05<p≤0,001; **0,001<p≤0,0001; ***p<0,0001; †0,05<p≤0,001; **0,001<p≤0,0001; ††p<0,0001.

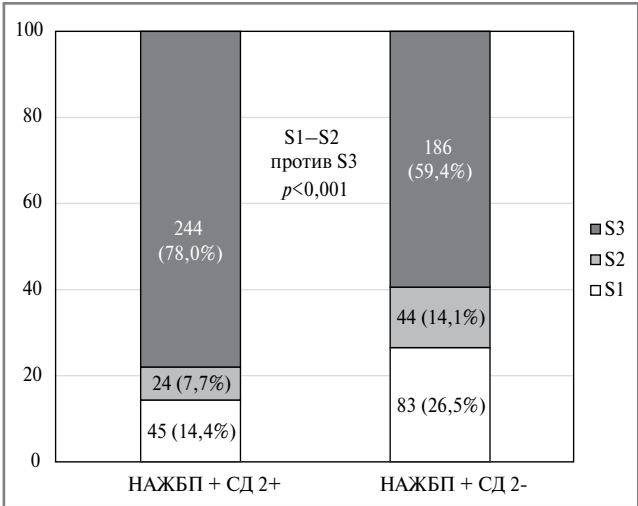


Рис. 2. Распределение стадий стеатоза печени (%) в группах НАЖБП + СД 2+ и НАЖБП + СД 2-.
Fig. 2. Distribution of liver steatosis stages in the NAFLD + DM2+ and NAFLD + DM2- groups.

Обсуждение

Наше исследование является первым в Российской Федерации, в котором взаимосвязь НАЖБП и СД 2 изучена на большом (939 пациентов) материале с использованием дизайна парного исследования «случай-контроль» с учетом пола и возраста. Данный дизайн позволяет при значительном количестве пар пациентов исключить влияние пола и возраста на исследуемые показатели и в большинстве случаев получить результат, близкий к проспективным исследованиям, относительно влияния одного фактора на другой (в нашем случае НАЖБП и СД 2). Сочетание НАЖБП и СД 2 ассоциировано с ухудшением метаболического профиля (худшим уровнем компенсации СД 2, дислипидемией и повышенным риском сердечно-сосудистых событий), увеличением риска микро-

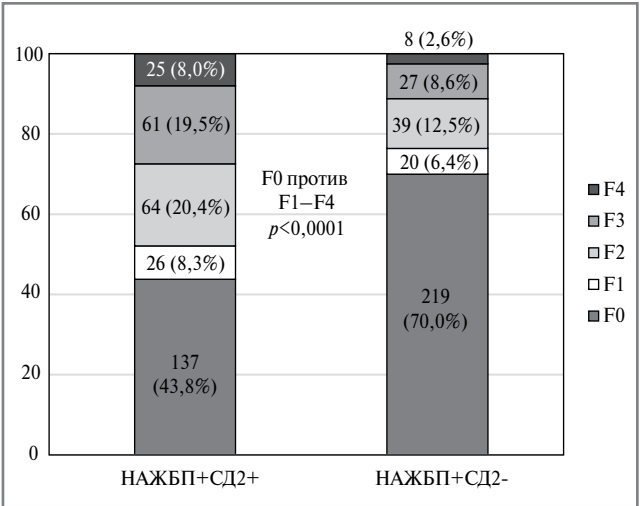


Рис. 3. Распределение стадий фиброза печени (%) в группах НАЖБП + СД 2+ и НАЖБП + СД 2-.
Fig. 3. Distribution of liver fibrosis stages in the NAFLD + DM2+ and NAFLD + DM2- groups.

сосудистых осложнений и общей смертности по сравнению с НАЖБП или СД 2 по отдельности [9]. Наличие НАЖБП увеличивает риск потребности в инсулинотерапии [10]. В то же время у пациентов СД 2 содержание жира в печени повышено по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии по сравнению с пациентами с НАЖБП без СД 2, аналогичными по возрасту, полу и ИМТ [11]. В нашем исследовании также обнаружено, что в группе СД выше распространенность как стеатоза III стадии (см. рис. 2), так и фиброза печени стадий F2–F4 (см. рис. 3), а также большая распространенность НАСГ (см. рис. 4). В других исследованиях также обнаружена связь между СД 2 и наличием НАСГ и тяжелого фиброза печени [12], однако более чем у 80% пациентов с НАЖБП уровень печеночных трансаминаз находится в пределах референсных значений,

Таблица 2. Сравнение показателей углеводного обмена в группах НАЖБП + СД 2-, НАЖБП + СД 2+ и контроля

Table 2. Comparison of carbohydrate metabolism indicators in the NAFLD + DM2-, NAFLD + DM2+ and control groups

Показатель	Контрольная группа (n=313)	НАЖБП + СД 2- (n=313)	НАЖБП + СД 2+ (n=313)
Глюкоза, ммоль/ л	5,2±0,5	5,5±0,9***	7,3±2,1†††
HbA _{1c} , %	5,4±0,4	5,6±0,5***	6,9±1,4†††
Инсулин, мкМЕ/ мл	6,1±3,5	11,7±7,6*	16,0±17,4†
С-пептид, нг/мл	1,5±0,7	2,7±1,2	3,1±2,3

Таблица 3. Сравнение показателей липидного обмена в группах НАЖБП + СД 2-, НАЖБП + СД 2+ и контроля

Table 3. Comparison of lipid metabolism indicators in the NAFLD + DM2-, NAFLD + DM2+ and control groups

Показатель	Контрольная группа (n=313)	НАЖБП + СД 2- (n=313)	НАЖБП + СД 2+ (n=313)
Общий холестерин, ммоль/ л	5,6±1,3	5,7±1,3	5,0±1,4††††
ЛПНП, ммоль/л	3,7±1,0	3,8±1,1	3,3±1,1†
ЛПВП, ммоль/л	1,5±0,4	1,3±0,3*	1,2±0,3††††
ТГ, ммоль/ л	1,1±0,5	1,6±0,8***	1,9±1,1††††

Примечание. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

а их уровень не отражает гистологическую картину печени при НАЖБП [9]. Интересно, что в группе НАЖБП + СД 2- у 35 пациентов диагностирован фиброз печени стадий F3–F4, при этом только у 10 пациентов обнаружен НАСГ по сравнению с 47 из 86 в группе НАЖБП + СД 2+ ($p<0,05$). В соответствии с этим требуется углубленное исследование причин развития фиброза печени стадий F3–F4 в этой группе пациентов.

Традиционно НАЖБП считается печеночным проявлением МС [9]. И хотя в исследованной нами группе НАЖБП + СД 2- как минимум один метаболический фактор риска [13] присутствовал у 100 (31,9%) пациентов, два и более – у 138 (44,1%), однако в группе контроля у 87 (27,8%) пациентов присутствовал как минимум один компонент МС, у 32 (10,2%) – два и более, что говорит о сложной взаимосвязи между метаболическими факторами риска и наличием НАЖБП и требует более глубокого исследования причинно-следственных связей между этими явлениями.

Полученные нами данные о нарушениях углеводного и липидного обмена в исследованных группах пациентов (см. табл. 2, 3) наглядно демонстрируют нарастание тяжести нарушений липидного обмена от контрольной группы к группе НАЖБП + СД 2+, что может создать впечатление о негативном вкладе в липидный обмен СД 2 и укладывается в существующую концепцию о более тяжелом течении НАЖБП на фоне СД 2. Тем не менее нами также показано, что практически у 80% пациентов этой группы наблюдался наиболее выраженный стеатоз печени (см. рис. 2) и именно

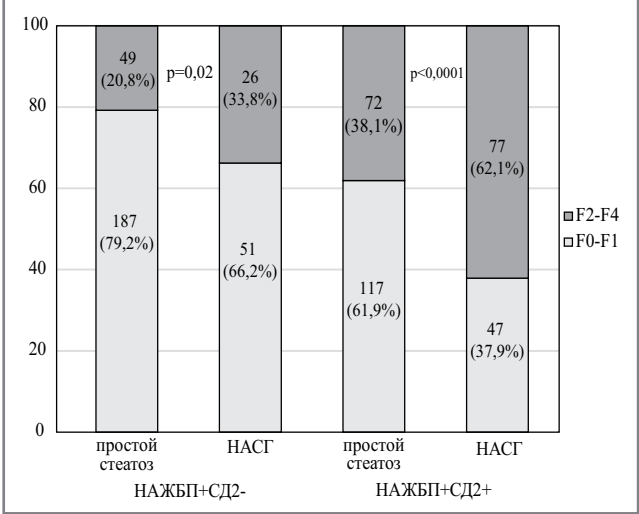


Рис. 4. Связь наличия выраженного фиброза печени и НАСГ в группах НАЖБП + СД 2- и НАЖБП + СД 2+.

Fig. 4. The relationship between the presence of severe liver fibrosis and non-alcoholic steatohepatitis in the NAFLD + DM2- and NAFLD + DM2+ groups.

с объемом жировой ткани как по данным состава тела, так и по содержанию ее в печени найдена корреляция показателей липидного обмена. Такой взаимосвязи между показателями углеводного обмена, характеризующими тяжесть диабета, и показателями липидного обмена мы не обнаружили. Наличие изменений показателей углеводного обмена в группе НАЖБП + СД- скорее свидетельствует о том, что НАЖБП и СД 2 являются интеркуррентными заболеваниями, формирующимися на одном и том же метаболическом фоне, но, очевидно, с разной скоростью и разным риском возникновения, учитывая, что в нашем исследовании сравнивались данные пар одного и того же возраста и пола. В пользу этой концепции свидетельствуют данные большого ретроспективного пролонгированного исследования, показавшего, что выраженность стеатоза печени прямо коррелировала с возникновением СД 2 *de novo* [14], а длительное (15 лет) проспективное исследование показало, что снижение выраженности стеатоза печени существенно снижало число новых случаев СД 2 [15]. Таким образом, более вероятным выглядит сценарий, где сформированная НАЖБП с высокой степенью стеатоза печени является фактором риска СД 2, а не наоборот.

Тем не менее при присоединении к НАЖБП СД 2 мы выявили у значительно большего числа пациентов НАСГ и тяжелые стадии фиброза печени, причем, учитывая дизайн исследования, очевидно, что они являлись исходом НАСГ. Таким образом, традиционные представления о том, что при сочетании НАЖБП с СД 2 чаще встречаются тяжелые стадии фиброза печени, нами подтверждено. Другой вопрос, какие конкретно факторы увеличивают риск НАСГ при СД 2 и его более быстрое прогрессирование до тяжелых стадий фиброза, остается неясным. При этом нами также показано, что выраженные стадии фиброза печени хотя и в 3 раза реже наблюдаются и при НАЖБП без диабета, но их связь с НАСГ значительно слабее, он диагностирован всего лишь у 1/3 этих пациентов. Важно помнить, что именно с выраженностью фиброза печени при НАЖБП связано увеличение смертности от всех причин, включая внепеченочные, в частности от сердечно-сосудистых заболеваний [16, 17].

Таблица 4. Сравнение показателей функции печени в группах НАЖБП + СД 2-, НАЖБП + СД 2+ и контроля
Table 4. Comparison of liver function indicators in the NAFLD + DM2-, NAFLD + DM2+ and control groups

Показатель	Контрольная группа (n=313)	НАЖБП + СД 2- (n=313)	НАЖБП + СД 2+ (n=313)
АЛТ, Ед/л	22,7±19,6	32,0±31,2***	40,1±33,4***
АСТ, Ед/л	23,8±12,2	27,5±15,7*	32,1±23,2†
ЩФ, Ед/ л	71,2±22,6	74,2±24,9	75,3±20,8
ГГТП, Ед/ л	25,3±18,1	40,2±46,5***	44,1±39,9†

Примечание. АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ГГТП – γ-глутамилтранспептидаза.

Таким образом, взаимосвязь НАЖБП и СД 2 можно представить в виде дуэта двух заболеваний, исполняемого на фоне сходных метаболических нарушений, в которых последовательность событий может начинаться с возникновения простого стеатоза печени I стадии на фоне банального переедания с доминированием в рационе животных жиров, далее тяжесть стеатоза нарастает и существенно увеличивает риск возникновения СД 2, при присоединении последнего со временем увеличивается риск развития НАСГ и его исхода в тяжелый фиброз, вносящий существенный вклад в риск смерти от всех причин.

В последнее время появляются данные о потенциальном благоприятном эффекте на течение НАЖБП фармакологических подходов, применяемых при СД 2; 72-недельное клиническое исследование семаглутида по сравнению с плацебо у пациентов с НАСГ по биопсии печени показало, что применение семаглутида эффективнее плацебо приводит к снижению стадии стеатоза печени (59% в группе 0,4 мг/сут против 17% в группе контроля; $p<0,0001$), не влияя на стадию фиброза печени [18], а 24-недельное клиническое исследование лузеоглифлозина у пациентов с НАЖБП и СД 2 привело к снижению трансаминаз и степени стеатоза печени по магнитно-резонансной томографии без эффекта на фиброз [10]. Метаанализ эффектов агонистов рецептора ГПП-1 продемонстрировал значительный положительный эффект этих препаратов на печеночные трансаминазы и регресс стеатоза печени по биопсии [19]. Достоверно известно, что многие представители класса агонистов рецепторов ГПП-1 оказывают положительный эффект на снижение массы тела, однако за счет чего именно происходит снижение выраженности стеатоза печени, на данный момент остается неизвестным.

Наше исследование показало, что взаимосвязь СД 2 и НАЖБП является сложной. НАЖБП, вероятнее всего, развивается раньше в течение жизни, и ее распространенность выше, нежели СД 2, а выраженные стадии стеатоза печени являются в определенной мере фактором риска для СД 2. При присоединении к НАЖБП СД 2 чаще встречается НАСГ с исходом в тяжелые стадии фиброза печени. Нарушения липидного обмена при НАЖБП обусловлены выраженностью стеатоза печени и не зависят от выраженности нарушений углеводного обмена или их коррекции при лечении СД 2.

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (выписка из протокола №5 от 15.06.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety (extract from the protocol №5, 15.06.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансировании Российского научного фонда (грант №19-76-30014-П).

Funding source. The study was carried out with funding from the Russian Science Foundation (grant №19-76-30014-P).

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1
ИМТ – индекс массы тела
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
МС – метаболический синдром
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

СД – сахарный диабет
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
ТГ – триглицериды
CAP (controlled attenuation parameter) – контролируемый параметр затухания
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
LSM (liver stiffness measure) – эластичность печени

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism*. 2016;65(8):1096-108. DOI:10.1016/j.metabol.2016.01.001
2. Williamson RM, Price JF, Glancy S, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1139-44. DOI:10.2337/dc10-2229
3. Kotronen A, Juurinen L, Hakkarainen A, et al. Liver fat is increased in type 2 diabetic patients and underestimated by serum alanine amino-transferase compared with equally obese non diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2008;31(1):165-9. DOI:10.2337/dc07-1463
4. Targher G, Byrne CD. Clinical Review: Non-alcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):483-95. DOI:10.1210/jc.2012-3093
5. Dharmalingam M, Yamasandhi PG. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(3):421-8. DOI:10.4103/ijem.IJEM_585_17
6. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675-85. DOI:10.1056/NEJMoa0907929
7. Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017;66(5):1022-30. DOI:10.1016/j.jhep.2016.12.022
8. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, et al. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol*. 2011;54(4):650-9. DOI:10.1016/j.jhep.2010.07.033
9. Parry SA, Hodson L. Managing NAFLD in Type 2 Diabetes: The Effect of Lifestyle Interventions, a Narrative Review. *Adv Ther*. 2020;37(4):1381-406. DOI:10.1007/s12325-020-01281-6
10. Ryysy L, Häkkinen AM, Goto T, et al. Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2000;49(5):749-58. DOI:10.2337/diabetes.49.5.749
11. Kotronen A, Juurinen L, Tiikkainen M, et al. Increased liver fat, impaired insulin clearance, and hepatic and adipose tissue insulin resistance in type 2 diabetes. *Gastroenterology*. 2008;135(1):122-30. DOI:10.1053/j.gastro.2008.03.021
12. Gastaldello A, Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options. *JHEP Rep*. 2019;1(4):312-28. DOI:10.1016/j.jhepr.2019.07.002
13. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2016;59(6):1121-40. DOI:10.1007/s00125-016-3902-y
14. Shih CI, Wu KT, Hsieh MH, et al. Severity of fatty liver is highly correlated with the risk of hypertension and diabetes: a cross-sectional and longitudinal cohort study. *Hepatol Int*. 2024;18(1):138-54. DOI:10.1007/s12072-023-10576-z
15. Sinn DH, Kang D, Guallar E, et al. Regression of nonalcoholic fatty liver disease is associated with reduced risk of incident diabetes: A longitudinal cohort study. *PLoS One*. 2023;18(7):e0288820. DOI:10.1371/journal.pone.0288820
16. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65(5):1557-65. DOI:10.1002/hep.29085
17. Ng CH, Lim WH, Hui Lim GE, et al. Mortality Outcomes by Fibrosis Stage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(4):931-9.e5. DOI:10.1016/j.cgh.2022.04.014
18. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113-24. DOI:10.1056/NEJMoa2028395
19. Ghosal S, Datta D, Sinha B. A meta-analysis of the effects of glucagon-like-peptide 1 receptor agonist (GLP1-RA) in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with type 2 diabetes (T2D). *Sci Rep*. 2021;11(1):22063. DOI:10.1038/s41598-021-01663-y

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.05.2024



OMNIDOCTOR.RU

Клинико-экономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка в различных подгруппах стандартной терапии в Российской Федерации

С.В. Недогода¹, М.В. Журавлева^{2,3}, С.Н. Терешенко^{4,5}, А.С. Саласюк^{✉1}, И.В. Жиров^{4,5}, И.Н. Барыкина¹, В.О. Лутова¹, Е.А. Попова¹

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

²ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить клинико-экономическую эффективность применения дапаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) левого желудочка в Российской Федерации в различных подгруппах стандартной терапии (СТ) ХСН.

Материалы и методы. Проведен клинико-экономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин в добавление к СТ в сравнении с СТ в различных подгруппах больных с ХСНнФВ методом моделирования. Расчет затрат осуществляли в математической модели, адаптированной к условиям здравоохранения РФ, путем использования российских стоимостных показателей и характеристик популяции пациентов.

Результаты. Показано, что добавление дапаглифлозина целесообразно с точки зрения оценки клинической и экономической эффективности вне зависимости от исходной схемы (применения ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитора [АРНИ] или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [ИАПФ]/блокаторов рецепторов ангиотензина [БРА]) лекарственной СТ ХСНнФВ и во всех случаях приводит к увеличению продолжительности жизни, снижению количества госпитализаций и неотложных визитов по причине ХСН, а также сердечно-сосудистой смертности. Полученные значения добавленной стоимости за дополнительный год жизни во всех случаях существенно ниже значения порога готовности платить, что говорит о клинико-экономической эффективности стратегии назначения дапаглифлозина в составе СТ пациентам с ХСНнФВ. В случае добавления дапаглифлозина значения дополнительной стоимости добавленного года жизни в 3 рассмотренных вариантах СТ (АРНИ или ИАПФ/БРА, только ИАПФ/БРА и только АРНИ) составили 291 256, 279 571, 338 374 руб. соответственно. Таким образом, сценарий применения дапаглифлозина с СТ, включавшей только ИАПФ/БРА, характеризуется наименьшей дополнительной стоимостью и обладает наилучшими клинико-экономическими характеристиками. При этом сценарий применения с СТ, включавшей только АРНИ, характеризуется наибольшим значением дополнительной стоимости добавленного года жизни.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, дапаглифлозин, фракция выброса левого желудочка, анализ «затраты – эффективность», фармакоэкономическое моделирование

Для цитирования: Недогода С.В., Журавлева М.В., Терешенко С.Н., Саласюк А.С., Жиров И.В., Барыкина И.Н., Лутова В.О., Попова Е.А. Клинико-экономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка в различных подгруппах стандартной терапии в Российской Федерации. Терапевтический архив. 2024;96(8):771–779. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202915

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Саласюк Алла Сергеевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. E-mail: salasyukas@outlook.com

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ

Журавлева Марина Владимировна – д-р мед. наук, проф. ФГБУ НЦЭСМП, каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», ФГБОУ ДПО РМАНПО

✉ Alla S. Salasyuk. ORCID: 0000-0002-6611-9165

Sergey V. Nedogoda. ORCID: 0000-0001-5981-1754

Marina V. Zhuravleva. ORCID: 0000-0002-9198-8661

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

Clinical and economic analysis of the use of dapagliflozin in patients with chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction in various subgroups of standard therapy in the Russian Federation

Sergey V. Nedogoda¹, Marina V. Zhuravleva^{2,3}, Sergey N. Tereshchenko^{4,5}, Alla S. Salasyuk^{✉1}, Igor V. Zhironov^{4,5}, Irina N. Barykina¹, Viktoria O. Lutova¹, Ekaterina A. Popova¹

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

²Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the clinical and economic effectiveness of dapagliflozin in patients with chronic heart failure (CHF) with reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF) in the Russian Federation in various subgroups of standard therapy for CHF.

Materials and methods. A clinical and economic analysis of the use of the drug dapagliflozin in addition to standard therapy was carried out in comparison with standard therapy in various subgroups of standard therapy for HFrEF using a modeling method. Cost calculations were carried out in a mathematical model adapted to the healthcare conditions of the Russian Federation by using Russian cost indicators and characteristics of the patient population.

Results. The present study demonstrates that the addition of dapagliflozin is beneficial in terms of clinical and cost-effectiveness, regardless of the initial regimen (angiotensin receptor-neprilysin inhibitors [ARNI] or angiotensin-converting enzyme inhibitors [ACEi]/angiotensin II receptor blockers [ARB]) of standard drug therapy for HFrEF and in all cases leads to an increase in life expectancy, a decrease in the number of hospitalizations and emergency visits due to CHF, as well as cardiovascular mortality. The obtained values of added value per additional year of life in all cases are significantly lower than the willingness-to-pay threshold, which indicates the clinical and economic effectiveness of the strategy of prescribing dapagliflozin as part of standard therapy for patients with HFrEF. In the case of adding dapagliflozin the values of the additional cost of an added year of life in the 3 considered standard therapy options (ARNI or ACEi/ARB, only ACEi/ARB and only ARNI) were 291,256, 279,571 and 338,374 rubles respectively. Thus, the scenario of using dapagliflozin with standard therapy, which included only ACEi/ARB, is characterized by the lowest additional cost and has the best clinical and economic characteristics. At the same time the scenario of use with standard therapy, which included only ARNI, is characterized by the highest value of the additional value of the added year of life.

Keywords: chronic heart failure, dapagliflozin, left ventricular ejection fraction, cost-effectiveness analysis, pharmacoeconomic modeling

For citation: Nedogoda SV, Zhuravleva MV, Tereshchenko SN, Salasyuk AS, Zhironov IV, Barykina IN, Lutova VO, Popova EA. Clinical and economic analysis of the use of dapagliflozin in patients with chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction in various subgroups of standard therapy in the Russian Federation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(8):771–779. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202915

Введение

Хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) левого желудочка (ЛЖ) по-прежнему остается одной из ведущих причин госпитализации и смертности в Российской Федерации [1–4].

Несмотря на значительный прогресс в области фармакологической и аппаратной терапии, ХСНнФВ остается тяжелым бременем для здравоохранения: в недавних исследованиях после 2 лет наблюдения по-прежнему приводится уровень сердечно-сосудистой смертности, составляющий около 10–15% [5]. Кроме того, ХСНнФВ ассоциирована со значительным снижением качества жизни, высокой частотой госпитализаций и смертности, значительными финансовыми расходами. В исследовании О.М. Драпкиной и соавт. (2021 г.) показано, что годовой экономический ущерб по причине ХСН составляет 81,86 млрд руб. [6]. Стоимость

госпитализации остается основным фактором общей стоимости медицинского обслуживания пациента с ХСН и составляет 44–96% всех прямых затрат [7] с прогнозируемым их увеличением в будущем [8].

Распространенность ХСНнФВ согласно данным первого промежуточного анализа 6500 амбулаторных больных с ХСН, включенных в проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с ХСН в РФ (ПРИОРИТЕТ-ХСН), оказалась выше, чем ранее считалось, в частности она диагностирована у 42,4% пациентов [9].

За последние десятилетия лечение ХСНнФВ значительно продвинулось вперед. Проведены крупные исследования, которые привели к включению в рекомендации Европейского общества кардиологов 2021 г. [10] 4 основных классов лекарств, а именно ангиотензиновых рецепторов

Информация об авторах / Information about the authors

Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», ФГБОУ ДПО РМАНПО

Барыкина Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ

Лутова Виктория Олеговна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ

Попова Екатерина Андреевна – ассистент каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ

Igor V. Zhironov. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Irina N. Barykina. ORCID: 0000-0002-7061-6164

Viktoria O. Lutova. ORCID: 0000-0002-0646-5824

Ekaterina A. Popova. ORCID: 0000-0002-3498-7718

и неприлизина ингибитора (АРНИ)/ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), β -адреноблокаторов (β -АБ), антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). Показано, что применение названных методов лечения приводит к аддитивным результатам, в частности квадротерапия показывает эффективность в течение нескольких недель, поэтому следует стремиться к максимально переносимым или целевым дозам всех классов препаратов. Недавние данные, такие как исследование STRONG-HF [11], продемонстрировали, что инициация и быстрая титрация всех компонентов квадротерапии превосходят традиционный и более постепенный пошаговый подход, при котором теряется ценное время на титрование доз. Соответственно, для того чтобы значительно сократить время, необходимое для процесса титрации доз, предложено множество стратегий быстрого назначения лечения [12].

Ранее нами выполнена клинико-экономическая оценка применения дапаглифлозина для лечения пациентов с ХСНнФВ [13] и больных с ХСН во всем спектре ФВ ЛЖ [14] в добавление к стандартной терапии (СТ).

Цель исследования – клинико-экономическая оценка применения дапаглифлозина в составе различной структуры СТ ХСНнФВ методом анализа «затраты – эффективность (полезность)».

Материалы и методы

В ходе исследования проведена адаптация аналитической модели принятия решений в MS Excel, разработанной на основании данных рандомизированного клинического исследования DAPA-HF, позволяющей провести анализ «затраты – эффективность (полезность)» при применении дапаглифлозина в добавление к СТ в сравнении с СТ для лечения ХСНнФВ в составе различной структуры СТ.

Согласно инструкции по медицинскому применению дапаглифлозин показан для лечения симптоматической ХСН у взрослых пациентов¹. Нами рассмотрена доля пациентов с ХСН, которым может быть назначен изучаемый лекарственный препарат (ЛП), а именно больные с нФВ ЛЖ.

При проведении клинико-экономического анализа руководствовались методическими рекомендациями по использованию математического моделирования в клинико-экономических исследованиях и исследованиях с использованием анализа влияния на бюджет, утвержденными приказом ФГБУ ЦЭКМП от 30.12.2019 №189-од.

Оценку клинико-экономической эффективности проводили с позиции бюджета системы здравоохранения, учитывая только прямые медицинские затраты (ПМЗ).

При проведении анализа рассматривали 3 сценария с различной структурой СТ.

1. Дапаглифлозин в добавление к СТ vs СТ. СТ включала АРНИ или ИАПФ/БРА, β -АБ, диуретики, сердечные гликозиды, АМР (сценарий 1).

2. Дапаглифлозин в добавление к СТ без АРНИ vs СТ без АРНИ. СТ включала ИАПФ/БРА, β -АБ, диуретики, сердечные гликозиды, АМР (сценарий 2).

3. Дапаглифлозин в добавление к СТ с АРНИ vs СТ с АРНИ. СТ включала АРНИ, β -АБ, диуретики, сердечные гликозиды, АМР (сценарий 3).

В ходе исследования допускали сопоставимость характеристик целевых популяций исследования и соответствующих подгрупп в рандомизированном клиническом

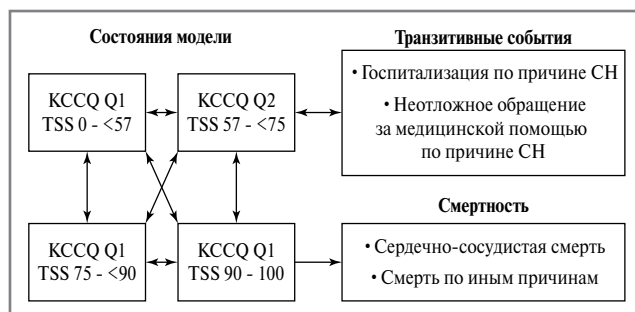


Рис. 1. Структура модели течения ХСН.

Примечание. Q – квартиль.

Fig. 1. Model structure of the pattern of chronic heart failure.

исследовании DAPA-HF. Характеристики пациентов, которые использованы при моделировании, представлены в исследованиях J. McMurray и соавт. (2019 г.) [5], S. Solomon и соавт. (2020 г.) [15].

Течение ХСН моделировали в когортной марковской модели с длиной цикла 1 мес. В модели пациент может (рис. 1):

- находиться в одном из 4 состояний (Q1–Q4) в соответствии с оценкой КССС ТСС) получены в результате анализа кардиомиопатией (KCCQ TSS);
- переходить в транзитивные (преходящие) состояния «госпитализация по причине СН» и «неотложное обращение за медицинской помощью по причине СН»;
- переходить в адсорбирующие состояния «Сердечно-сосудистая смерть» и «Смерть по иным причинам».

Вероятности переходов между состояниями в модели (квартили КССС ТСС) получены в результате анализа исследования DAPA-HF [5]. Принимали мультиномиальную вероятность переходов, допуская, что априорное состояние описывается распределением Дирихле, и использовали семплирование по Гиббсу для получения апостериорного распределения.

На основании обобщенных линейных уравнений моделировали наступление транзитивных состояний «госпитализация по причине СН» и «неотложное обращение за медицинской помощью по причине СН».

Моделирование смертности (по всем причинам и по причине сердечно-сосудистых заболеваний) выполняли с применением параметрических уравнений, рассчитанных на основании экстраполяции данных скорректированных кривых выживаемости. При параметризации использовали распределения Вейбулла и генерализованное гамма, которые показали наиболее достоверные результаты при оценке долгосрочной выживаемости на основе алгоритма выбора переменных с целью минимизации информационного критерия Акаике (AIC) в соответствии с рекомендациями NICE DSU TSD14 [16].

При адаптации модели использованы таблицы дожития в РФ, из которых исключена смертность по сердечно-сосудистым причинам.

В модель заложены следующие базовые показатели: объем когорты – 1000 человек, горизонт моделирования – 20 лет. Дисконтирование затрат и полезности – 5% в год.

В результате моделирования получены значения следующих величин:

- годы жизни без поправки на качество (life years – LYs);

¹ Лекарственный препарат дапаглифлозин (Форсига). Инструкция по медицинскому применению. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b8c830f1-cee7-46c5-9f7d-09f652745a3a. Ссылка активна на 18.06.2024.

- годы жизни, скорректированные по качеству (quality adjusted life years – QALYs);
 - ПМЗ и их структура;
 - инкрементальное значение «затраты – эффективность (полезность)» – дополнительные затраты на одну добавленную единицу эффективности;
 - отдельные исходы (госпитализация по причине СН, неотложное обращение за медицинской помощью по причине СН, сердечно-сосудистая смерть, смерть по всем причинам);
 - длительность нахождения в состояниях Q1–Q4 KCCQ TSS.
- В модели учтены ПМЗ на одного пациента, включая:
- затраты на лекарственную терапию;
 - затраты, связанные с течением и декомпенсацией ХСН (на амбулаторном и госпитальных этапах);
 - затраты на терапию нежелательных явлений (НЯ).

Анализ затрат

Структура лекарственной СТ ХСН соответствовала Приказу Минздрава России от 20.04.2022 №272н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при хронической сердечной недостаточности (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)» [17]. В связи с отсутствием выделения в стандарте группы пациентов с низкой ФВ сделано допущение о сопоставимой стоимости терапии больных с ХСНнФВ и общей когорты пациентов с ХСН. Стоимость ЛП определяли на основании анализа государственных закупок за 2023 г. с расчетом медианной стоимости 1 мг каждого ЛП (международного непатентованного наименования), включенного в стандарт терапии ХСН. Расчет итоговой стоимости терапии ХСН в год производили с использованием средних курсовых доз, при этом учитывали долевое распределение по различным классам терапии по данным промежуточного анализа ПРИОРИТЕТ-ХСН [18]. Стоимость терапии рассчитывали исходя из гипотезы о 100% комплаентности пациентов в соответствии с инструкцией по применению ЛП. Стоимость одного года лекарственной терапии ХСН дапаглитфлозином составила 29 784 руб.

В связи с тем что исследовалась различная структура СТ, стоимость одного года лекарственной СТ ХСН отличалась для различных сценариев. В сценарии 1 стоимость только СТ, рассчитанная согласно приведенной методологии, составила 26 698,06 руб., в сценарии 2 стоимость СТ не включала АРНИ (его доля взвешенно распределялась между ИАПФ и БРА) и составила 15 154,62 руб., в сценарии 3, напротив, в группе СТ не учитывали стоимость ИАПФ и БРА (соответственно, увеличена доля АРНИ), а ее стоимость составила 58 523,46 руб.

Для расчета ПМЗ на оказание помощи при терапии НЯ использовали коэффициенты затратно-емкости, предусмотренные системой оплаты по клинко-статистическим группам (КСГ), и средние нормативы финансовых затрат (НФЗ) на единицу объема медицинской помощи [19]:

- 1) круглосуточный стационар – 45 517,80 руб. (с учетом поправочного коэффициента 0,65 – 29 586,57 руб.);
- 2) дневной стационар – 27 875,20 руб. (с учетом поправочного коэффициента 0,6 – 16 725,12 руб.).

Допускали, что случаи госпитализаций в круглосуточный и дневной стационар распределены между собой равномерно.

Расчет средней стоимости законченного случая госпитализации (ССкст) осуществляли по следующей формуле [20]:

Таблица 1. Стоимость одного законченного случая оказания медицинской помощи
Table 1. Cost of one completed medical care case

Событие	Затраты, руб.
Дегидратация	31 631,41
Почечное событие	37 936,95
Тяжелая гипогликемия	67 390,62
Перелом	45 178,24
Диабетический кетоацидоз	35 232,88
Ампутация	36 439,87
Смерть*	4159,32
Госпитализация по поводу ХСН	43 106,73
Срочное амбулаторное обращение по поводу ХСН**	1870,90

*НФЗ скорой медицинской помощи, **НФЗ амбулаторного обращения по поводу заболевания.

$$ССкст = БС \times КД \times (КЗкст \times КСкст \times КУСмо + КСЛП),$$

где БС – размер базовой ставки без учета коэффициента дифференциации, руб.;

КД – коэффициент дифференциации;

КЗкст – коэффициент относительной затратно-емкости по КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации;

КСкст – коэффициент специфики КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации;

КУСмо – коэффициент уровня медицинской организации;

КСЛП – коэффициент сложности лечения пациента.

В связи с тем что существенная часть целевой популяции пациентов представлена коморбидной когортой больных с ХСН в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), а также с учетом возрастной структуры (старше 75 лет), в расчетах применяли КСЛП. Расчеты суммарного значения КСЛП (КСЛПсумм) при наличии нескольких критериев выполняли по формуле $КСЛПсумм = КСЛП1 + (КСЛП2 - 1) + (КСЛПn - 1)$. При этом в соответствии с рекомендациями суммарное значение КСЛП при наличии нескольких критериев не превышало 1,8, за исключением случаев сверхдлительной госпитализации.

Долю пациентов с СД 2 и старше 75 лет определяли на основании фармакоэпидемиологического исследования «Оценка бремени сердечной недостаточности в РФ», включившего 1000 больных, наблюдавшихся в течение одного года в условиях реальной клинической практики у врача-терапевта или кардиолога в амбулаторном лечебно-профилактическом учреждении в 10 регионах РФ [21].

Коэффициент специфики КСГ, коэффициент дифференциации и коэффициент уровня медицинской организации признаны равными 1 ввиду того, что расчет выполняли в перспективе системы здравоохранения в целом.

Результаты расчетов затрат на один случай оказания медицинской помощи представлены в табл. 1.

Стоимость ежегодного диспансерного наблюдения больных с ХСН рассчитывали на основании Приказа Минздрава России от 15.03.2022 №168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» [22]. Тариф на диспансерное наблюдение пациентов с ХСНнФВ соответствовал стоимости услуги «В03.070.104 Комплексная услуга по диспансерному наблюдению боль-

ных с СН, пациентов, перенесших ТЭЛА и пациентов с ХЛС, а также иными заболеваниями системы кровообращения» по данным Тарифного соглашения в сфере обязательного медицинского страхования в Калужской области от 29.12.2023 [23] и составлял 7 232,59 руб. в год.

Кроме того, модель учитывает стоимость диспансерного наблюдения больных СД 2. Пациенты с СД 2, согласно клиническим рекомендациям, наблюдаются у врача-эндокринолога минимум 4 раза в год, а также им назначаются по одному осмотру офтальмолога, кардиолога и подолога. Итого – 7 визитов, или 1 096,30 руб. в год (стоимость визита к специалисту соответствовала НФЗ амбулаторного обращения по поводу заболевания).

Анализ «затраты – эффективность (полезность)»

При проведении фармакоэкономического анализа применяли анализ «затраты – эффективность (полезность)». В качестве критериев эффективности использовали LYs и QALYs.

При условии, что более эффективная стратегия – дапаглифлозин в составе СТ – требует больших затрат, чем СТ, инкрементальный коэффициент «затраты – эффективность (полезность)» – ICER – определяли по следующей формуле:

$$ICER = (Cost\ 1 - Cost\ 2) / (Ef\ 1 - Ef\ 2),$$

где Ef 1 – эффективность исследуемой медицинской технологии (MT);

Ef 2 – эффективность референтной MT;

Cost 1, Cost 2 – затраты на использование исследуемой и референтной MT соответственно.

Приведенный показатель отражает стоимость дополнительной единицы эффективности, а именно дополнительного года жизни без поправки на качество (LYG) или с поправкой на качество (QALY) при добавлении дапаглифлозина к СТ.

В качестве референтного значения для оценки клинко-экономической обоснованности использовали порог готовности платить, рассчитанный Т.С. Тепцовой и соавт. (2020 г.) [24], который составил 2 235 202 руб.

Для изучения влияния изменчивости параметров разработанной модели на результаты моделирования проведен однофакторный двунаправленный многокомпонентный анализ чувствительности. В качестве изменяющихся параметров выступали стоимость СТ, стоимость дапаглифлозина, стоимость событий, НЯ, характеристики целевой популяции и эффективности. Для выбранных факторов использовали уровень неопределенности, равный 20%.

Результаты

Моделирование позволило установить, что применение дапаглифлозина в качестве обязательного компонента в составе СТ ХСНнФВ в сравнении с только СТ в сценарии 1 позволит дополнительно получить 0,690 LYs и 0,569 QALYs на одного пациента за 20 лет. При этом увеличение затрат составит 201 036 руб. Инкрементная стоимость одного LYG составила 291 256 руб., а одного QALY – 353 179 руб.

В сценарии 2 использование дапаглифлозина в составе СТ без АРНИ (только ИАПФ или БРА) против только СТ без АРНИ (только ИАПФ или БРА) позволит дополнительно получить 0,690 LYs и 0,569 QALYs на одного пациента за 20 лет, а увеличение затрат составит 192 904 руб. Инкрементная стоимость одного LYG составила 279 571 руб., а одного QALY – 339 194 руб.

В сценарии 3 использование дапаглифлозина в составе СТ с АРНИ (без ИАПФ и БРА) по сравнению с только СТ с АРНИ (без ИАПФ и БРА) позволит дополнительно получить 0,686 LYs и 0,571 QALYs на одного пациента за 20 лет, а увеличение затрат составит 229 161 руб. Инкрементная стоимость одного LYG составила 338 374 руб., а одного QALY – 406 634 руб.

Полученные значения инкрементальной стоимости одного LYG и одного QALY во всех случаях не превышают и существенно ниже значения порога готовности платить (2 235 202 руб. [24]), что говорит о клинко-экономической эффективности стратегии назначения дапаглифлозина в составе СТ больным с ХСНнФВ во всех рассмотренных вариантах СТ (табл. 2).

Применение дапаглифлозина у 1000 целевых пациентов в течение 20 лет позволит избежать дополнительных случаев госпитализаций и неотложных обращений по причине СН, а также предотвратить сердечно-сосудистые смерти при всех сценариях анализа (табл. 3).

Анализ чувствительности

По результатам анализа чувствительности установлено, что наибольшее влияние на результаты оказывает стоимость дапаглифлозина и СТ ХСН, а также процент пациентов с СД 2 и пациентов старше 65 лет (в данных подгруппах эффективность сочетанной интервенции оказывается выше). При этом значения ICER, полученные в анализе чувствительности, не превышали порога готовности платить.

Обсуждение

Клинко-экономическая целесообразность применения дапаглифлозина при ХСН по всему спектру ФВ ЛЖ показана ранее в условиях здравоохранения как в Российской Федерации [13, 14, 25], так и в целом ряде других стран [26–31]. Систематический обзор клинко-экономических исследований показал, что 11 из 12 проанализированных стран сочли дапаглифлозин экономически обоснованным для применения у пациентов с ХСН [29].

Однако в настоящее время не проанализирована клинко-экономическая целесообразность применения дапаглифлозина в зависимости от исходной структуры СТ. Данные крупномасштабных регистров показали, что внедрение терапии, соответствующей рекомендациям, представляет собой проблему [32, 33], которая отражается в целом в низких показателях приверженности лечению, что можно объяснить факторами, учитывающими как пациента, так и особенности системы здравоохранения [12].

В нашем исследовании показано, что добавление дапаглифлозина высокоэффективно и экономически целесообразно вне зависимости от исходной структуры (применения АРНИ или ИАПФ/БРА) лекарственной СТ ХСНнФВ и во всех случаях приводит к увеличению продолжительности жизни, снижению количества госпитализаций и неотложных визитов по причине ХСН, а также сердечно-сосудистой смертности. Полученные значения добавленной стоимости дополнительного года жизни во всех случаях существенно меньше значения порога готовности платить, что говорит о клинко-экономической эффективности стратегии назначения дапаглифлозина в составе СТ пациентам с ХСНнФВ при любых вариантах СТ вне зависимости от наличия в ее составе АРНИ или ИАПФ/БРА.

В случае добавления дапаглифлозина значения дополнительной стоимости добавленного года жизни в 3 рассмотренных вариантах СТ (АРНИ или ИАПФ/БРА, только ИАПФ/БРА

Таблица 2. Результаты анализа затрат и анализа «затраты – эффективность (полезность)» на одного пациента, горизонт моделирования – 20 лет

Table 2. Results of cost analysis and cost-effectiveness (utility) analysis per one patient, 20-year modeling horizon

	Дапаглифлозин + СТ ХСН	СТ ХСН	Разница
Сценарий 1			
LYs	5,964	5,274	0,690
QALYs	4,448	3,879	0,569
Прямые затраты, руб., из них:	464 584	263 548	201 036
Стоимость терапии	336 875	140 807	196 068
Стоимость наблюдения	75 993	67 055	8 937
Госпитализации ХСН	25 333	31 674	-6 341
Неотложные визиты ХСН	31	81	-50
Смертельные исходы	2 275	2 444	-169
Стоимость НЯ	24 076	21 486	2 590
Порог готовности платить		2 235 202	
Инкрементная стоимость 1 LYG		291 256	
Инкрементная стоимость 1 QALY		353 179	
Сценарий 2 (СТ «без АРНИ»)			
LYs	5,957	5,267	0,690
QALYs	4,439	3,870	0,569
Прямые затраты, руб., из них:	396 136	203 233	192 904
Стоимость терапии	267 685	79 815	187 870
Стоимость наблюдения	76 663	67 638	9 024
Госпитализации ХСН	25 423	31 784	-6 361
Неотложные визиты ХСН	31	81	-50
Смертельные исходы	2 289	2 458	-170
Стоимость НЯ	24 046	21 456	2 590
Порог готовности платить		2 235 202	
Инкрементная стоимость 1 LYG		279 571	
Инкрементная стоимость 1 QALY		339 194	
Сценарий 3 (СТ «с АРНИ»)			
LYs	6,347	5,661	0,686
QALYs	4,719	4,149	0,571
Прямые затраты, руб., из них:	699 828	467 788	232 041
Стоимость терапии	560 456	331 295	229 161
Стоимость наблюдения	80 053	71 215	8 838
Госпитализации ХСН	31 257	39 491	-8 234
Неотложные визиты ХСН	33	87	-54
Смертельные исходы	2 416	2 644	-227
Стоимость НЯ	25 613	23 056	2 557
Порог готовности платить		2 235 202	
Инкрементная стоимость одного LYG		338 374	
Инкрементная стоимость одного QALY		406 634	

Таблица 3. Результаты моделирования, количество событий в когорте численностью 1000 пациентов, горизонт моделирования – 20 лет.

Table 3. Simulation results, number of events in 1,000 patients, 20-year modeling horizon

	Дапагли- флозин + СТ ХСН	СТ ХСН	Раз- ница	NNT
<i>Сценарий 1</i>				
Госпитализации по причине СН	751	914	-163	7
Неотложные обращения за медицинской помощью по причине СН	21	54	-32	31
Сердечно-сосудистая смерть	723	753	-30	34
<i>Сценарий 2 (СТ «без АРНИ»)</i>				
Госпитализации по причине СН	754	917	-163	7
Неотложные обращения за медицинской помощью по причине СН	21	54	-32	31
Сердечно-сосудистая смерть	727	757	-30	34
<i>Сценарий 3 (СТ «с АРНИ»)</i>				
Госпитализации по причине СН	954	1178	-224	5
Неотложные обращения за медицинской помощью по причине СН	23	59	-36	28
Сердечно-сосудистая смерть	776	826	-51	20

Примечание. NNT (Number Needed to Treat) – число больных, которых необходимо лечить.

и только АРНИ) составили 291 256, 279 571 и 338 374 руб. соответственно. Таким образом, сценарий применения дапаглифлозина с СТ, включавшей только ИАПФ/БРА, характеризуется наименьшей дополнительной стоимостью и обладает наилучшими клинико-экономическими характеристиками. При этом сценарий применения с СТ, включавшей только АРНИ, характеризуется наибольшим значением дополнительной стоимости добавленного года жизни.

Ограничения исследования

Наше исследование следует интерпретировать в контексте его ограничений.

Во-первых, данные для создания модели получены на основе сведений о популяции пациентов в исследовании DAPA-HF. Модель отражает течение заболевания у усредненной когорты больных с ХСНнФВ. Следует признать, что

это может ограничить анализ, поскольку течение ХСН может варьировать в зависимости от тех или иных характеристик популяции пациентов, например клинических, таких как возраст, наличие СД 2, ФВ ЛЖ и др. В рамках исследования сделано допущение о сопоставимости характеристик целевой группы пациентов в анализе соответствующим клиническим испытаниям.

Во-вторых, учет затрат мы производили исключительно с позиции бюджета системы здравоохранения. В структуру затрат не включали прямые немедицинские и косвенные затраты. Для расчета стоимости медицинских услуг мы опирались на некоторые допущения, позволяющие получить наиболее консервативную оценку затрат, в том числе не учитывали стоимость ведения коморбидных состояний. Кроме того, затраты, ассоциированные со смертельным исходом, включали только стоимость вызова скорой медицинской помощи, что не отражает реальный уровень экономических потерь.

В-третьих, в анализе расчетная стоимость лечения и ведения осложнений ХСН включала только госпитализации по причине СН и НЯ. При этом спектр медицинских осложнений, ассоциированных с ХСН, значительно шире. Однако в связи с отсутствием необходимых данных не представлялось возможным моделирование с необходимым уровнем достоверности результатов. Кроме того, допускалась сопоставимость СТ в общей когорте больных с ХСН и пациентов с нФВ, однако в группе последних стоит ожидать больших затрат, ассоциированных с лекарственной терапией.

В-четвертых, следует отметить, что в группе СТ с АРНИ (без ИАПФ/БРА) получены большие значения таких событий, как госпитализации и обращения за медицинской помощью, что может быть обусловлено различиями исходных характеристик пациентов [15], в частности более низкой ФВ ЛЖ и, соответственно, более тяжелым течением ХСН.

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

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

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

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

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «АСТРАЗЕНЕКА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by AstraZeneca Pharmaceutical Company (Russian Federation). During the preparation of the manuscript the authors maintained their independence of opinion.

Список сокращений

β-АБ – β-адреноблокатор
 АМР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
 АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор
 БРА – блокатор рецепторов ангиотензина
 ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
 иНГЛТ-2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
 КСГ – клинико-статистическая группа
 КСЛП – коэффициент сложности лечения пациента
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛП – лекарственный препарат
 МТ – медицинская технология
 НФЗ – нормативы финансовых затрат
 НЯ – нежелательное явление

ПМЗ – прямые медицинские затраты
 СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
 СТ – стандартная терапия
 ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса
 ICER – инкрементальный коэффициент «затраты – эффективность (полезность)»
 KCCQ TSS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) – Канзасский опросник для больных кардиомиопатией
 LYG – дополнительный год жизни без поправки на качество
 LYs – годы жизни без поправки на качество
 QALY – дополнительный год жизни с поправкой на качество
 QALYs – годы жизни, скорректированные по качеству

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13 [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
2. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, et al. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation*. 2017;136(17):1643-58. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012
3. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 156/1. 2020 г. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/134>. Ссылка активна на 10.06.2024 [Khronicheskaiia ser-dechnaia nedostatochnost'. Klinicheskie rekomendatsii 156/1. 2020 g. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/134>. Accessed: 10.06.2024 (in Russian)].
4. Рейтблат О.М., Айрапетян А.А., Лазарева Н.В., и др. Создание регистров как один из механизмов улучшения медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью. Состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2023;95(9):739-45 [Reitblat OM, Airapetian AA, Lazareva NV, et al. Creation of registers as one of the mechanisms for improving medical care for patients with chronic heart failure. Problem state. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(9):739-45 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.09.202370
5. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303
6. Драпкина О.М., Бойцов С.А., Омеляновский В.В., и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4490 [Drapkina OM, Boytsov SA, Omelyanovskiy VV, et al. Socio-economic impact of heart failure in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4490 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4490
7. Shafie AA, Tan YP, Ng CH. Systematic review of economic burden of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2018;23(1):131-45. DOI:10.1007/s10741-017-9661-0
8. Writing Group Members; Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360. DOI:10.1161/CIR.0000000000000350
9. Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации «ПРИОРИТЕТ-ХСН»: исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5593 [Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation "PRIORITET-CHF": initial characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5593 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5593
10. Authors/Task Force Members; McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(1):4-131. DOI:10.1002/ehf.2333
11. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet*. 2022;400(10367):1938-52. DOI:10.1016/S0140-6736(22)02076-1
12. Malgie J, Clephas PRD, Brunner-La Rocca HP, et al. Guideline-directed medical therapy for HFrEF: sequencing strategies and barriers for life-saving drug therapy. *Heart Fail Rev*. 2023;28(5):1221-34. DOI:10.1007/s10741-023-10325-2
13. Недогода С.В., Терещенко С.Н., Жиров И.В., и др. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка ≤40% II-IV функционального класса NYHA в Российской Федерации. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):45-51 [Nedogoda SV, Tereshchenko SN, Zhirov IV, et al. Pharmacoeconomic analysis of the use of dapagliflozin in patients with NYHA class II-IV chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction ≤40% in the Russian Federation. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):45-51 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.10.200349
14. Недогода С.В., Терещенко С.Н., Жиров И.В., и др. Клинико-экономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью во всем спектре фракции выброса левого желудочка в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2023;95(9):782-8 [Nedogoda SV, Tereshchenko SN, Zhirov IV, et al. A clinical and economic analysis of the use of dapagliflozin in patients with chronic heart failure in the entire spectrum of left ventricular ejection fraction in the Russian Federation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(9):782-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.09.202369
15. Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of Dapagliflozin in Patients with HFrEF Treated with Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF Trial. *JACC Heart Fail*. 2020;8(10):811-8. DOI:10.1016/j.jchf.2020.04.008
16. Rutherford MJ, Lambert PC, Sweeting MJ, et al. NICE DSU Technical Support Document 21. Flexible Methods for Survival Analysis. 2020. Available at: <http://www.nicedsu.org.uk>. Accessed: 01.06.2023.
17. Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при хронической сердечной недостаточности (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение). Приказ Минздрава России от 20.04.2022 №272н. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202206020034>. Ссылка активна на 10.06.2024 [Ob utverzhdenii standarta meditsinskoi pomoshchi vzroslym pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti (diagnostika, lechenie i dispansernoe nabludenie). Prikaz Minzdrava Rossii ot 20.04.2022 №272n. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202206020034>. Accessed: 10.06.2024 (in Russian)].
18. Трансляция симпозиума «Новости ХСН – новые исследования и новые перспективы» в рамках Российского национального конгресса кардиологов 2022». Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург). ХСН 2022: Реальная клиническая практика и наши ПРИОРИТЕТЫ.

- Режим доступа: <https://www.youtube.com/watch?v=OTVMcvflg1Q>. Ссылка активна на 10.06.2024 [Broadcast of the symposium “News of CHF – new research and new prospects” within the framework of the Russian National Congress of Cardiologists 2022.” EV Shlyakhto (St. Petersburg). CHF 2022: Real clinical practice and our PRIORITIES. Available at: <https://www.youtube.com/watch?v=OTVMcvflg1Q>. Accessed: 10.06.2024 (in Russian)].
19. О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2024 г. и на плановый период 2025 и 2026 гг. Постановление Правительства Российской Федерации от 28.12.2023 №2353. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202312290105>. Ссылка активна на 21.05.2024 [О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2024 г. и на плановый период 2025 и 2026 гг. Постановление Правительства Российской Федерации от 28.12.2023 №2353. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202312290105>. Accessed: 21.05.2024 (in Russian)].
 20. О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (вместе с «Методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования», утв. Минздравом России №31-2/И/2-1075, ФФОМС №00-10-26-2-06/749 26.01.2023). Письмо Минздрава России от 26.01.2023 №31-2/И/2-1075. Режим доступа: <https://www.ffoms.gov.ru/documents/the-orders-oms>. Ссылка активна на 21.05.2024 [О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (вместе с «Методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования», утв. Минздравом России №31-2/И/2-1075, ФФОМС №00-10-26-2-06/749 26.01.2023). Письмо Минздрава России от 26.01.2023 №31-2/И/2-1075. Available at: <https://www.ffoms.gov.ru/documents/the-orders-oms>. Accessed: 21.05.2024 (in Russian)].
 21. Лопатин Ю.М., Недогода С.В., Архипов М.В., и др. Фармакоэпидемиологический анализ рутинной практики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть I. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4368. [Lopatin YuM, Nedogoda SV, Arkhipov MV, et al. Pharmacoepidemiological analysis of routine management of heart failure patients in the Russian Federation. Part I. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4368 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4368
 22. Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми. Приказ Минздрава России от 15.03.2022 №168н (зарег. 21.04.2022 №68288). Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202204210027>. Ссылка активна на 21.05.2024 [Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми. Приказ Минздрава России от 15.03.2022 №168н (зарег. 21.04.2022 №68288). Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202204210027>. Accessed: 21.05.2024 (in Russian)].
 23. Тарифное соглашение в сфере обязательного медицинского страхования в Калужской области от 29.12.2023. Режим доступа: <https://oms-kaluga.ru/documents/normativnye-dokumenty-kaluzhskoy-oblasti/tarifnye-soglasheniya>. Ссылка активна на 21.05.2024 [Тарифное соглашение в сфере обязательного медицинского страхования в Калужской области от 29.12.2023. Available at: <https://oms-kaluga.ru/documents/normativnye-dokumenty-kaluzhskoy-oblasti/tarifnye-soglasheniya>. Accessed: 21.05.2024 (in Russian)].
 24. Тепцова Т.С., Мусина Н.З., Омеляновский В.В. Оценка референтного значения инкрементального показателя «затраты-эффективность» для российской системы здравоохранения. *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):367-76 [Teptsova TS, Musina NZ, Omelyanovsky VV. Evaluation of the reference value of the incremental parameter “cost-effectiveness” for Russian healthcare system. *Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):367-76 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.071
 25. Журавлева М.В., Терещенко С.Н., Жиров И.В., и др. Оценка эффективности затрат на предотвращение сердечно-сосудистой смерти и достижение целевого показателя «Снижение смертности населения от болезней системы кровообращения» при применении препаратов валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин и эмпаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):5386 [Zhuravleva MV, Tereshchenko SN, Zhirov IV, et al. Cost-effectiveness of preventing cardiovascular death and achieving the target indicator “Reduction of the cardiovascular mortality of the population” of the State Program “Health Development”. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5386 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5386
 26. Liao CT, Yang CT, Kuo FH, et al. Cost-Effectiveness Evaluation of Add-on Empagliflozin in Patients with Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction from the Healthcare System’s Perspective in the Asia-Pacific Region. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:750381. DOI:10.3389/fcvm.2021.750381
 27. Parizo JT, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon JA, et al. Cost-effectiveness of Dapagliflozin for Treatment of Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 2021;6(8):926-35. DOI:10.1001/jamacardio.2021.1437
 28. Nguyen BN, Mital S, Bugden S, Nguyen HV. Cost-effectiveness of dapagliflozin and empagliflozin for treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2023;376:83-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2023.01.080
 29. Wu M, Qin S, Wang L, et al. Economic Evaluation of Dapagliflozin in the Treatment of Patients with Heart Failure: A Systematic Review. *Front Pharmacol*. 2022;13:860109. DOI:10.3389/fphar.2022.860109
 30. Cohen LP, Isaza N, Hernandez I, et al. Cost-effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for the Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 2023;8(5):419-28. DOI:10.1001/jamacardio.2023.0077
 31. Sandhu AT, Cohen DJ. Cost-effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction-Living on the Edge. *JAMA Cardiol*. 2023;8(5):415-6. DOI:10.1001/jamacardio.2023.0087
 32. Savarese G, Kishi T, Vardeny O, et al. Heart Failure Drug Treatment-Inertia, Titration, and Discontinuation: A Multinational Observational Study (EVOLUTION HF). *JACC Heart Fail*. 2023;11(1):1-14. DOI:10.1016/j.jchf.2022.08.009
 33. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, et al. Titration of Medical Therapy for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(19):2365-83. DOI:10.1016/j.jacc.2019.02.015

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.07.2024



OMNIDOCTOR.RU

Возможности постобработки результатов мультиспиральной компьютерной томографии в неинвазивной диагностике фиброза поджелудочной железы

И.Е. Хатьков^{1,2}, К.А. Лесько¹, Е.А. Дубцова¹, С.Г. Хомерики¹, Н.С. Карнаухов¹, Л.В. Винокурова¹,
Е.И. Шурыгина¹, Н.В. Макаренко¹, Р.Е. Израйлов¹, И.В. Савина¹, Д.А. Салимгереева¹,
М.А. Кирюкова¹, Д.С. Бордин^{✉1-3}

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

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

Аннотация

Цель. Оценить возможности постобработки результатов мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в неинвазивной диагностике фиброза поджелудочной железы (ПЖ).

Материалы и методы. В исследование включены 165 пациентов в возрасте 57,91±13,5 года, находившихся на хирургическом лечении с апреля 2022 по февраль 2024 г. по поводу хронического панкреатита и рака ПЖ. Всем больным проведена МСКТ. Измерялись нормализованные коэффициенты контрастирования ткани ПЖ в панкреатическую (ПФ) и венозную фазы, а также коэффициент соотношения контрастирования (КК). Патоморфологическая оценка фиброза ПЖ проводилась в тканях препарата, не включающих новообразование или десмопластическую реакцию. Степень фиброза оценивали по шкале Kloppel и Maillet.

Результаты. Значения показателей постобработки результатов КТ сравнивались в группах с разными значениями степеней фиброза. Средние значения КК оказались статистически значимо выше ($p=0,001$) у пациентов с тяжелой степенью фиброза ПЖ (КК 1,16±0,65 Ед. X), чем у пациентов со слабой степенью фиброза ПЖ (КК 0,78±0,31 Ед. X). Обнаружено статистически значимое повышение ($p=0,03$) значения КК у пациентов с признаками воспалительных изменений в ткани ПЖ (КК 1,14±0,6 Ед. X), по сравнению с пациентами без них (КК 0,81±0,3 Ед. X). Статистически значимых отличий между значениями нормализованных коэффициентов контрастирования ткани ПЖ в ПФ и венозную фазу, а также степенью фиброза не получено.

Заключение. При тяжелой степени фиброза ПЖ, подтвержденной результатами морфологического исследования, значение КК повышается, а значения рентгенологической плотности ткани ПЖ в бесконтрастную фазу и ПФ снижаются по сравнению с легкой интегративной степенью фиброза. Выявлена связь между повышением значений КК и рентгенологической плотности ткани ПЖ в бесконтрастную фазу при наличии ранних признаков воспалительных изменений в ткани ПЖ. Таким образом, обнаружена взаимосвязь между данными МСКТ и морфологическими признаками фиброза ПЖ, что может использоваться для неинвазивной диагностики фиброза ПЖ и выявления дополнительных признаков раннего хронического панкреатита.

Ключевые слова: поджелудочная железа, фиброз, компьютерная томография, внутривенное контрастирование

Для цитирования: Хатьков И.Е., Лесько К.А., Дубцова Е.А., Хомерики С.Г., Карнаухов Н.С., Винокурова Л.В., Шурыгина Е.И., Макаренко Н.В., Израйлов Р.Е., Савина И.В., Салимгереева Д.А., Кирюкова М.А., Бордин Д.С. Возможности постобработки результатов мультиспиральной компьютерной томографии в неинвазивной диагностике фиброза поджелудочной железы. Терапевтический архив. 2024;96(8):780–789. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202831

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Бордин Дмитрий Станиславович** – д-р мед. наук, зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», проф. каф. общей врачебной практики и семейной медицины фак-та последипломного образования ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ», секретарь Российского панкреатологического клуба. E-mail: dbordin@mail.ru

Хатьков Игорь Евгеньевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», зав. каф. факультетской хирургии №2 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Лесько Константин Александрович – канд. мед. наук, врач-рентгенолог рентгеновского отд., науч. сотр. отд. лучевых методов диагностики и лечения ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Дубцова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отдела пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Хомерики Сергей Германович – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. инновационной патоморфологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

✉ **Dmitry S. Bordin.** E-mail: dbordin@mail.ru;
ORCID: 0000-0003-2815-3992

Igor E. Khatkov. ORCID: 0000-0002-4088-8118

Konstantin A. Lesko. ORCID: 0000-0001-9814-0172

Elena A. Dubtsova. ORCID: 0000-0002-6556-7505

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

Possibilities of post-processing of multislice computed tomography results in non-invasive diagnosis of pancreatic fibrosis

Igor E. Khatkov^{1,2}, Konstantin A. Lesko¹, Elena A. Dubtsova¹, Sergey G. Khomeriki¹, Nikolay S. Karnaukhov¹, Ludmila V. Vinokurova¹, Elena I. Shurygina¹, Nadezhda V. Makarenko¹, Roman E. Izrailov¹, Irina V. Savina¹, Diana A. Salimgereeva¹, Mariia A. Kiriukova¹, Dmitry S. Bordin^{1,2,3}

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

³Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the possibilities of post-processing of multidetector computed tomography (CT) results in the non-invasive diagnosis of pancreatic fibrosis (PF).

Materials and methods. The study included 165 patients aged 57.91 ± 13.5 years who underwent preoperative CT during surgical treatment for chronic pancreatitis and pancreatic cancer from April 2022 to February 2024. The normalized contrast ratios of pancreatic tissue in the pancreatic (NCP) and venous (NCVP) phases, as well as the contrast ratio (CR) were measured. Pathomorphological assessment of PF performed in tissues outside neoplasm or desmoplastic reaction by the Kloppel and Maillet scale.

Results. The values of post-processing CT results were compared in groups with different degrees of PF. Mean CR values were significantly higher ($p=0.001$) in patients with severe PF ($CR 1.16 \pm 0.65$ HU) than in patients with mild PF ($CR 0.78 \pm 0.31$ HU). CR value significant increase ($p=0.03$) was found in patients with signs of inflammatory changes in the pancreas tissue ($CR 1.14 \pm 0.6$ HU) than in those without them ($CR 0.81 \pm 0.3$ HU). There were no significant differences between the values of NCP and NCVP, and the degree of PF.

Conclusion. The CR value increased in patients with severe degree of PF. There was a relationship between CR value increase and the radiological density of pancreatic tissue in non-contrast phase and presence of early signs of pancreatic inflammatory changes. Thus, there was a relationship between CT postprocessing results and morphological signs of PF, which can be used for pancreatic fibrosis non-invasive diagnosis and identification of additional signs of early chronic pancreatitis.

Keywords: pancreas, computed tomography, fibrosis, contrast enhancement

For citation: Khatkov IE, Lesko KA, Dubtsova EA, Khomeriki SG, Karnaukhov NS, Vinokurova LV, Shurygina EI, Makarenko NV, Izrailov RE, Savina IV, Salimgereeva DA, Kiriukova MA, Bordin DS. Possibilities of post-processing of multislice computed tomography results in non-invasive diagnosis of pancreatic fibrosis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(8):780–789. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202831

Введение

Хронический панкреатит (ХП) согласно современному механистическому определению, предложенному группой международных панкреатологических сообществ, представляет собой патологический фиброзно-воспалительный синдром поджелудочной железы (ПЖ) у лиц с генетическими, экологическими и/или другими факторами риска, у которых развиваются стойкие патологические реакции на повреждение паренхимы или стресс. Общие признаки

установленного и прогрессирующего ХП включают атрофию ПЖ, фиброз, болевой синдром, деформацию протоков и стриктуры, кальцификацию, экзокринную дисфункцию ПЖ, эндокринную дисфункцию ПЖ и дисплазию [1]. Как видно из этого определения, одним из ключевых аспектов развития ХП является фиброз ПЖ.

Фиброз, прогрессирующий при ХП, существенно нарушает функционирование ПЖ и приводит к деформации протоков, кальцификации и гипотрофии, следовательно,

Информация об авторах / Information about the authors

Карнаухов Николай Сергеевич – канд. мед. наук, врач-патологоанатом, зав. патологоанатомическим отд. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Nikolay S. Karnaukhov. ORCID: 0000-0003-0889-2720

Винокурова Людмила Васильевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Ludmila V. Vinokurova. ORCID: 0000-0002-4556-4681

Шурыгина Елена Ивановна – врач-патологоанатом патологоанатомического отд-ния ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Elena I. Shurygina. ORCID: 0000-0002-0571-2803

Макаренко Надежда Викторовна – врач-патологоанатом патологоанатомического отд-ния ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Nadezhda V. Makarenko. ORCID: 0000-0001-7990-3170

Израилов Роман Евгеньевич – д-р мед. наук, зав. отд. инновационной хирургии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Roman E. Izrailov. ORCID: 0000-0001-7254-5411

Савина Ирина Владимировна – врач-гастроэнтеролог отд-ния патологии верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Irina V. Savina

Салимгереева Диана Артуровна – мл. науч. сотр. центра эндокринной и метаболической хирургии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Diana A. Salimgereeva. ORCID: 0000-0001-9742-3955

Кирюкова Мария Анатольевна – мл. науч. сотр. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Mariia A. Kiriukova. ORCID: 0000-0002-6946-3826

к внешней и внутренней секреторной недостаточности ПЖ и тяжелой хронической боли [2, 3].

У больных с длительным течением ХП в 30% наблюдается развитие сахарного диабета (СД), а у пациентов с более чем 25-летним анамнезом ХП СД развивается в 83% наблюдений [4]. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ развивается у 30–90% больных ХП, что приводит к нарушению нутритивного статуса, гиповитаминозам, остеопорозу и другим тяжелым осложнениям вплоть до кахексии, а также оказывает существенное негативное влияние на качество и продолжительность жизни таких пациентов [5].

Диагностика ХП на поздних его стадиях, как правило, не вызывает особых затруднений. Наряду с клинической картиной хронической боли, нарушением пищеварения и СД выявляются характерные структурные признаки фиброза, деформации протоков, кальцификации и/или атрофии ПЖ. При этом для ранней диагностики и эффективного лечения ХП является одним из самых сложных заболеваний [6].

Изначально основное внимание уделялось прогрессирующему ХП с грубыми морфологическими признаками [7].

Во избежание осложнений на поздних стадиях и для улучшения клинических результатов диагностика и лечение необходимы на ранней стадии, прежде чем ХП станет установленным и необратимым [8]. В связи с этим наряду с поздним ХП, отличающимся тяжелым прогрессирующим течением, в последние годы выделяют «ранний ХП». Выделение данной формы как начальной стадии развития ХП обеспечивает возможность раннего и эффективного лечения. При этом определение «ранний» характеризует выраженность заболевания, а не его продолжительность [6, 9, 10]. Исходя из современных представлений о течении раннего ХП, данную форму отличает потенциальная обратимость патологических изменений ПЖ [11].

Согласно международному консенсусу по диагностике и лечению раннего ХП, это заболевание может диагностироваться на основе сочетания факторов высокого риска развития ХП, низкого риска развития других заболеваний с признаками, схожими с ХП, соответствующего клинического контекста и результатов лабораторной диагностики [6, 8]. При этом отмечен ряд проблем в выявлении раннего ХП. В первую очередь это касается методологии, которая не может основываться на прямой визуализации морфологических проявлений ХП методами лучевой диагностики, как при позднем ХП. Это связано с тем, что данные лучевых методов не коррелируют с выраженностью болевого синдрома и активностью заболевания, а исключительно морфологическая диагностика невыполнима ввиду высокого риска потенциальных осложнений [6, 8, 12, 13].

Таким образом, фиброз ПЖ так или иначе играет значительную роль в прогрессировании ХП, в том числе раннего, в связи с чем существенное значение имеет своевременная неинвазивная диагностика фиброзных изменений в ПЖ [6, 8, 13]. Достаточно продуктивным является использование методов лучевой диагностики, в частности магнитно-резонансной томографии (МРТ) [14]. Так, для количественной оценки тяжести фиброза ПЖ применяются диффузионно-взвешенная визуализация, магнитно-резонансная эластография и T1-картирование паренхимы ПЖ. Комбинация T1- и T2-взвешенных изображений, а также картирования по измеряемому коэффициенту диффузии повысили диагностическую эффективность распознавания раннего ХП по сравнению с магнитно-резонансной холангиопанкреатографией [15]. Несмотря на инвазивность, определенное значение в диагностике фиброза ПЖ

и раннего ХП имеет эндоскопическое ультразвуковое сканирование (ЭУС), при котором описан ряд признаков, в частности гиперэхогенные участки без дорсальной тени и деформация структуры железы, частично отражающие морфологические изменения и заложенные в основы диагностических критериев раннего ХП, предложенных Японским панкреатологическим обществом [16–18]. Широкому применению мультимодальной МРТ и эндоскопического ультразвукового исследования для диагностики фиброза ПЖ и ХП препятствует относительно высокая стоимость, меньшая доступность и в случае эндоскопического ультразвукового исследования – инвазивность.

Наиболее распространенным и в то же время эффективным методом диагностики заболеваний ПЖ является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Чувствительность КТ для распознавания ХП составляет 75% (95% доверительный интервал – ДИ 66–83), специфичность – 91% (95% ДИ 81–96). Кроме того, КТ обладает широкими возможностями для диагностики новообразований ПЖ и заболеваний других органов брюшной полости, а также может использоваться для наблюдения за развитием ХП и его осложнений [19, 20]. Однако отсутствие достоверных визуально определяемых признаков фиброза ограничивает применение КТ, особенно для выявления раннего ХП [21, 22]. Для устранения данной проблемы предложены способы постобработки результатов КТ, которые разрабатывались в первую очередь с целью прогнозирования развития панкреатической фистулы в раннем послеоперационном периоде. Рядом авторов обнаружена связь между характером накопления контрастного препарата (КП) ПЖ и риском развития панкреатической фистулы, причем в основе проведенных исследований лежит именно математическая обработка результатов денситометрического анализа результатов КТ с внутривенным контрастированием [22–25].

Таким образом, в настоящее время остро стоит проблема неинвазивной, доступной и морфологически обоснованной диагностики фиброза ПЖ, которая в итоге приведет к улучшению качества своевременного распознавания и лечения раннего ХП. В связи с этим нами поставлена **цель** – оценить возможности постобработки результатов МСКТ в неинвазивной диагностике фиброза ПЖ.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели проведено наблюдательное одноцентровое проспективное исследование в высокопоточном медицинском центре третьего уровня оказания медицинской помощи – ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Протокол исследования зарегистрирован на ресурсе ClinicalTrials.gov NCT05775107 от 07.03.2023. В исследование включены 165 пациентов в возрасте $57,91 \pm 13,5$ года, в том числе 69 (41,8%) мужчин и 96 (58,2%) женщин. Они были обследованы с апреля 2022 по февраль 2024 г. и подверглись хирургическому лечению рака ПЖ (РПЖ) или ХП. К критериям включения относились возраст пациентов 18–99 лет, запланированное хирургическое лечение в виде резекционного вмешательства на ПЖ, а также согласие пациента на участие в исследовании. В исследование не включались пациенты с нерезектабельными опухолями ПЖ, а также те, кто не мог подписать информированное добровольное согласие на момент включения в исследование. Критерием исключения стала невозможность получения клинических, лабораторных инструментальных данных и морфологического исследования материала. Наряду со стандартным предоперацион-

Таблица 1. Формулы расчета показателей коэффициентов контрастирования**Table 1. Formulas for calculating the contrast enhancement coefficients**

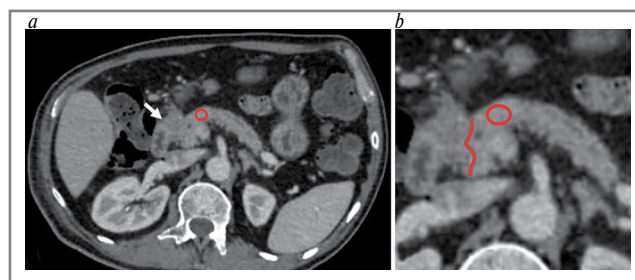
Показатель	Формула расчета
НКПФ	$\frac{(\text{Плотность в ПФ} - \text{Плотность в БФ}) / (\text{Плотность крови в аорте в ПФ} - \text{Плотность крови в аорте в БФ})}{1}$
НКВФ	$\frac{(\text{Плотность в ВФ} - \text{Плотность в БФ}) / (\text{Плотность крови в аорте в ВФ} - \text{Плотность крови в аорте в БФ})}{1}$
КК	$\frac{(\text{Плотность в ВФ} - \text{Плотность в БФ}) / (\text{Плотность в ПФ} - \text{Плотность в БФ})}{1}$

ным обследованием за 3 дня до операции всем пациентам проводили МСКТ с внутривенным контрастированием. Окончательный диагноз устанавливали по данным патоморфологического исследования удаленного препарата. Результаты МСКТ с внутривенным контрастированием и патоморфологического исследования фиксировались в электронной базе данных для последующего анализа.

Проведение МСКТ. Все исследования МСКТ с внутривенным контрастированием проводились на аппарате Aquilion CXL 128 (Toshiba, Tokyo, Japan) с толщиной среза 1 мм и шагом реконструкции 0,5 мм. Такой подход к получению изображений позволил получить изотропную реконструкцию, подходящую для дальнейшего сопоставления с результатами патоморфологического исследования. Применяли неионные рентгеноконтрастные препараты (КП) с содержанием йода 350 мг/мл. КП вводился со скоростью 3,5 мл/с в объеме до 100 мл в зависимости от массы тела пациента из расчета 1 мл/кг. Использовался стандартный мультифазный протокол МСКТ, включающий бесконтрастную фазу (БФ), раннюю артериальную – 15–20 с от начала введения КП, позднюю артериальную или панкреатическую фазу (ПФ) – 35–40 с от начала введения КП, венозную фазу (ВФ) – 60–80 с от начала введения КП и отсроченную – 5–7 мин от начала введения КП.

Постобработка результатов МСКТ. Все исследования и их постобработка проанализированы специалистом-рентгенологом с опытом работы 14 лет с помощью лицензионного программного обеспечения RadiAnt DICOM-viewer (версия 2023.1). Фиксировались значения рентгеновской плотности по общепринятой шкале в единицах Хаунсфилда (ед. Х) в участках ткани ПЖ, которые планировалось удалить в ходе хирургической операции, что в каждом случае согласовывалось с оперирующим хирургом. В качестве постобработки измерялись нормализованные коэффициенты контрастирования ткани ПЖ в ПФ (НКПФ) и ВФ (НКВФ) по методике, предложенной R. Torphy и соавт. [26] для оценки плотностных характеристик опухолевой ткани, а также коэффициент соотношения контрастирования (КК) по методике Y. Hashimoto и соавт., использованной авторами для прогнозирования формирования панкреатической фистулы в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших панкреатодуоденальные резекции [23]. Формулы для расчета указанных показателей приведены в табл. 1.

Значения рентгеновской плотности измеряли в участке ткани ПЖ площадью 0,2–0,8 см² в области, подлежащей удалению в ходе операции. В случае новообразований при измерении отступали на расстояние 20 мм от края ново-

**Рис. 1. Пример измерения рентгеновской плотности ткани ПЖ рядом с новообразованием. МСКТ в ПФ:**

a – томограмма в аксиальной плоскости; *b* – увеличенный фрагмент томограммы. Белой стрелкой показано новообразование ПЖ, красной линией – граница новообразования, красным кругом – зона измерения.

Fig. 1. An example of measuring the X-ray density of the pancreatic tissue near a neoplasm. MSCT in the pancreatic phase (PP): *a* – axial plane; *b* – zoomed fragment of the tomogram. The white arrow shows the pancreatic neoplasm, the red line shows the boundary of the neoplasm, and the red circle indicates the measurement zone.

**Рис. 2. Пример измерения рентгеновской плотности ткани ПЖ у пациента с ХП. МСКТ в ПФ:**

a – томограмма в аксиальной плоскости; *b* – увеличенный фрагмент томограммы. Красной линией показана планируемая граница резекции, красным кругом – зона измерения.

Fig. 2. An example of measuring the X-ray density of the pancreatic tissue in a patient with chronic pancreatitis (CP). MSCT in the PP: *a* – axial plane; *b* – zoomed fragment of the tomogram. The red line shows the planned margin of resection, and the red circle indicates the measurement zone.

образования для исключения из измерения зоны потенциальной десмопластической реакции (рис. 1). У пациентов с ХП измерения проводились в участке тканей, которые планировалось удалить в ходе резекционно-дренирующей операции (рис. 2). При этом участок для измерения выбирали таким образом, чтобы в него не входили кровеносные сосуды, патологические включения и образования, панкреатический проток и его боковые ветви, а также кальцинаты. В измеренных по данным МСКТ участках при патоморфологическом исследовании оценивали степень фиброза ПЖ.

Патоморфологическое исследование удаленных препаратов проводилось двумя опытными врачами-патологоанатомами с помощью световой микроскопии микропрепаратов, окрашенных стандартной гистологической методикой гематоксилином и эозином. Оценка фиброза ПЖ проводилась в интактных тканях ПЖ, не включаю-

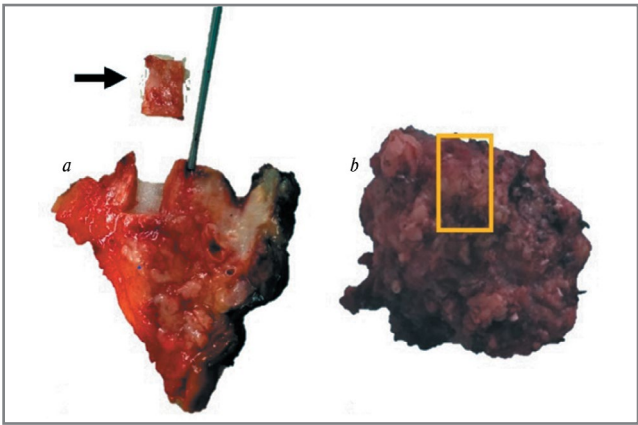


Рис. 3. Пример получения образца тканей из удаленного препарата с новообразованием ПЖ (а) и при резекционно-дренирующей операции по поводу ХП (б). Черной стрелкой и оранжевым контуром показаны изучаемые участки тканей.

Fig. 3. An example of obtaining a tissue sample from an excised specimen with a pancreatic neoplasm (a) and during drainage surgery for CP (b). The black arrow and orange line show the areas of tissue being examined.

щих новообразование или десмопластическую реакцию (рис. 3).

Образец тканей обрабатывали на автоматическом гистологическом процессоре Leica ASP6025S и микротоме Leica RM 2125 RTS (Leica Biosystems, Wetzlar, Germany) с последующей окраской гематоксилином и эозином (Mayer’s hematoxylin and eosin staining). Для морфометрии и микрофотографии микропрепаратов использовали световой микроскоп Olympus BX51 (Olympus, Beijing, China).

Степень фиброза оценивали по шкале Kloppel и Maillet, впервые предложенной для оценки состояния тканей ПЖ у пациентов с ХП с исследовательскими целями и рекомендованной для научных исследований консенсусом Международной ассоциации панкреатологов, Американской панкреатологической ассоциации, Японским панкреатологическим обществом и Европейским панкреатологическим клубом [27, 28]. Согласно данной шкале различают фокальный и диффузный фиброз, а также пери- и интралобулярную его формы (табл. 2), на основании чего оценивают интегративную степень фиброза по группам – слабую, умеренную и выраженную [18]. При патоморфологическом анализе микропрепаратов также отмечали наличие ранних признаков воспаления, метаплазию протокового эпителия протоков ПЖ и заполнение протоков белковыми пробками.

Статистическую обработку проводили при помощи Microsoft Office Excel 2013 и IBM SPSS Statistics 23.0. Для анализа распределения значений использовали тест Колмогорова–Смирнова. С целью определения достоверности и оценки значимости межгрупповых различий между значениями результатов постобработки данных МСКТ, разделенных согласно результатам патоморфологической оценки степени фиброза ПЖ, применяли непараметрические тесты для независимых выборок Манна–Уитни (при попарном анализе групп) и Краскела–Уоллиса (при сравнении значений более чем в двух группах). Парный корреляционный анализ проводили с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (rho). ДИ составил 95%, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 2. Система оценки фиброза ПЖ по G. Kloppel, B. Maillet

Table 2. The system for assessing pancreatic fibrosis by G. Kloppel, B. Maillet

Варианты фиброза	Степени фиброза		
	слабая	умеренная	выраженная
Перилобулярный фиброз			
Фокальный	1	2	3
Диффузный	4	5	6
Интралобулярный фиброз			
Фокальный	1	2	3
Диффузный	4	5	6

Таблица 3. Распределение пациентов по локализации новообразования

Table 3. Distribution of patients by neoplasm location

Локализация	Число пациентов	
	абс.	%
Крючковидный отросток ПЖ	15	9,1
Головка ПЖ	81	49,1
Перешеек ПЖ	4	2,4
Тело ПЖ	19	11,5
Хвост ПЖ	28	17
Тотальное поражение ПЖ	11	6,7
Образование вне железы	7	4,2
Всего	165	100

Результаты

По результатам патоморфологического исследования удаленных препаратов РПЖ диагностирован у 114 (69,1%) пациентов, тяжелый ХП – у 7 (4,2%), нейроэндокринные опухоли и кистозные образования – у 13 (7,9%) и 27 (16,4%) пациентов соответственно. Злокачественные новообразования внепеченочных желчных протоков, не сопровождающиеся дилатацией главного панкреатического протока, но потребовавшие резекции участка ПЖ, диагностированы у 4 (2,4%) пациентов. Распределение пациентов по локализации новообразования и степени фиброза представлено в табл. 3, 4. Патоморфологические признаки воспалительных изменений в ткани ПЖ и метаплазии протоков зафиксированы у 95 (57,6%) и 71 (43%) пациентов соответственно. Размеры нервных стволиков в септах ПЖ увеличены у 72 (43,6%) пациентов.

Значения показателей постобработки результатов МСКТ сравнивались в группах с разными значениями степеней пери- и интралобулярного фиброза. Также наличие межгрупповых различий значений показателей постобработки результатов МСКТ оценивалось между группами пациентов, разделенных по интегративной степени фиброза ПЖ. Средние значения плотности ткани ПЖ в БФ и ПФ статистически значимо отличались при различных степенях перилобулярного фиброза ($p = 0,024$ и $0,023$ соответственно). Обнаружены статистически значимые отличия значений КК ($p = 0,007$). Значения плотности ткани ПЖ в ПФ и КК статистически значимо отличались у пациентов

Таблица 4. Распределение пациентов по степени фиброза ПЖ

Степень фиброза ПЖ	Абс.	%
Выраженность перилобулярного фиброза		
0	5	3
1	33	20
2	19	11,5
3	5	3
4	37	22,4
5	39	23,6
6	27	16,4
Всего	165	100
Выраженность интралобулярного фиброза		
0	8	4,8
1	47	28,5
2	25	15,2
3	8	4,8
4	38	23
5	22	13,3
6	17	10,3
Всего	165	100
Интегративная степень фиброза		
Слабая	49	29,7
Умеренная	61	37
Выраженная	55	33
Всего	165	100

с разной степенью интралобулярного фиброза ($p=0,021$ и $0,018$ соответственно). Между группами пациентов, сформированными по интегративной степени фиброза ПЖ, зафиксированы статистически значимые отличия между средними значениями плотности ткани ПЖ в БФ и ПФ ($p=0,004$ и $0,012$), а также КК ($p=0,001$). Статистически значимых отличий значений НКПФ и НКВФ при различной степени пери- и интралобулярного фиброза, а также интегративных степенях выраженности фиброза не зафиксировано ($p>0,05$). Средние значения показателей постобработки результатов КТ представлены в табл. 5. Соотношение средних значений статистически значимых показателей представлено в виде диаграмм размаха (рис. 4). Из таблицы и диаграмм размаха видно, что представленные способы постобработки результатов КТ наиболее эффективны для дифференциации слабой и выраженной степени фиброза ПЖ, в то время как различия с умеренной степенью выраженности фиброза ПЖ проявляются не так явно.

Средние значения КК оказались статистически значимо ($p=0,032$) выше у пациентов с признаками метаплазии эпителия протоков ПЖ ($1,1\pm0,7$ ед. X), чем у пациентов без этого признака ($0,9\pm0,4$ ед. X). Также обнаружены статистически значимо более высокие значения КК в группах пациентов с признаками воспалительных изменений ($1,14\pm0,6$ ед. X), чем у пациентов без указанных признаков ($0,81\pm0,3$ ед. X), p -уровень значимости составил $0,0001$.

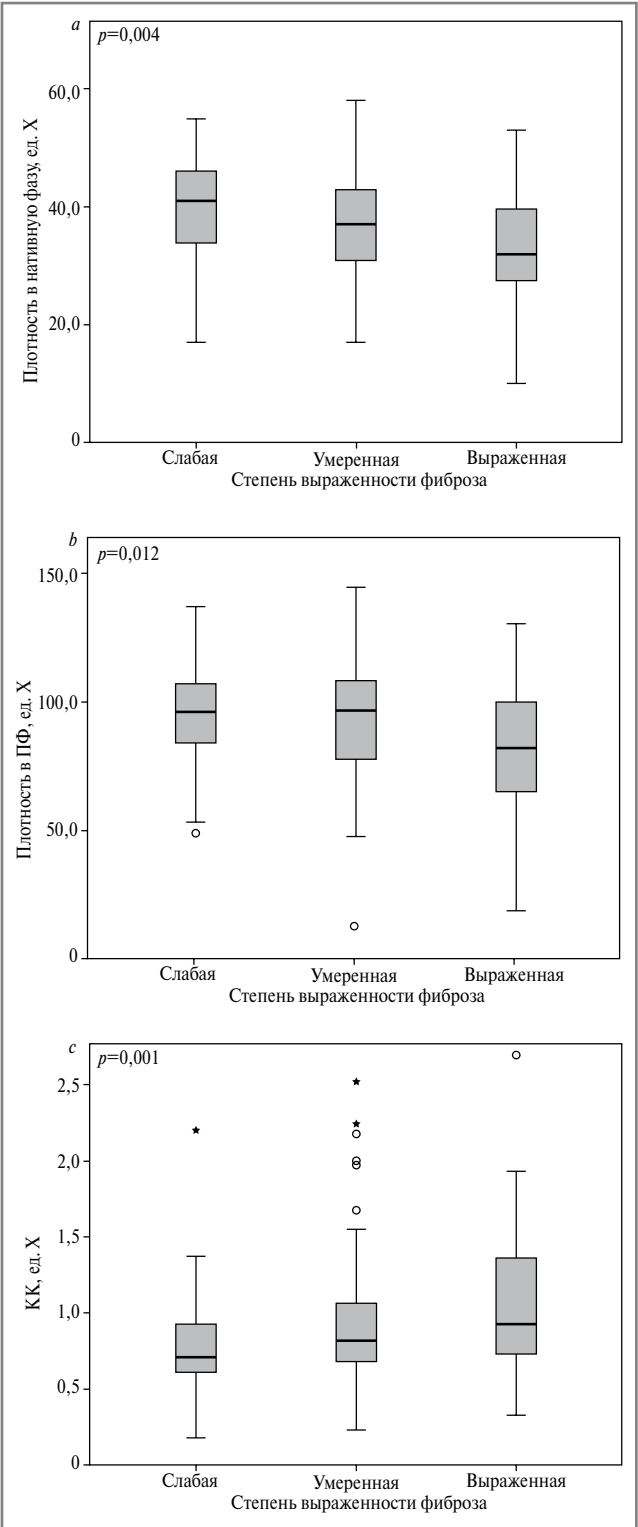


Рис. 4. Диаграммы размаха, отражающие распределение средних значений показателей постобработки результатов КТ, статистически значимо отличающихся между группами пациентов с разной интегративной степенью выраженности фиброза ПЖ.

Fig. 4. Box plots reflecting the distribution of mean CT post-processing values, statistically significantly different between groups of patients with different integrative severity of pancreatic fibrosis.

Таблица 5. Средние значения показателей постобработки результатов КТ в группах пациентов, разделенных по интегративной степени фиброза ПЖ

Table 5. Average values of post-treatment CT results in groups of patients divided according to the integrative degree of pancreatic fibrosis

Интегративная степень фиброза	Плотность тканей ПЖ в БФ, ед. X	Плотность тканей ПЖ в ПФ, ед. X	НКПФ, ед. X	НКВФ, ед. X	КК, ед. X
Слабая	39,2±8,9	94,9±19,4	0,34±0,18	0,49±0,15	0,78±0,31
Умеренная	36,3±10,8	93,6±24,9	0,34±21	0,55±0,15	1,03±0,65
Выраженная	32,24±11,8	81,52±25,6	0,32±0,22	0,55±0,2	1,16±0,65
<i>p</i>	0,004	0,012	0,64	0,1	0,001

Таблица 6. Результаты корреляционного анализа между значениями показателей постобработки данных КТ и патоморфологического исследования [жирным шрифтом выделены статистически значимые корреляционные связи ($p<0,05$)]

Table 6. The results of the correlation analysis between the CT post-processing values and morphological findings [statistically significant correlations are highlighted in bold ($p<0.05$)]

Результаты патоморфологического исследования	Плотность тканей ПЖ в БФ, rho; <i>p</i>	Плотность тканей ПЖ в ПФ, rho; <i>p</i>	НКПФ, rho; <i>p</i>	НКВФ, rho; <i>p</i>	КК, rho; <i>p</i>
Степень перилобулярного фиброза	-0,26; 0,001	-0,23; 0,004	-0,068; 0,001	0,15; 0,05	0,3; 0,0001
Степень интралобулярного фиброза	-0,21; 0,006	-0,19; 0,013	-0,059; 0,38	0,11; 0,15	0,23; 0,003
Интегративная степень фиброза	-0,26; 0,001	-0,21; 0,006	-0,59; 0,45	0,13; 0,1	0,28; 0,0001
Воспалительные изменения в тканях ПЖ	-0,22; 0,004	-0,14; 0,08	-0,11; 0,16	0,2; 0,008	0,29; 0,0001
Метаплазия эпителия протоков ПЖ	-0,098; 0,2	-0,14; 0,07	0,04; 0,62	0,09; 0,28	0,294; 0,032
Белковые пробки в протоках ПЖ	-0,07; 0,37	-0,02; 0,83	0,08; 0,3	0,11; 0,16	0,05; 0,54

Средние значения плотности ткани ПЖ в БФ оказались статистически значимо выше у пациентов с признаками воспалительных изменений (33,9±11,5 ед. X), чем у пациентов без указанных признаков (38,3±9,7 ед. X), *p*-уровень значимости составил 0,004.

Корреляционный анализ

Значения плотности тканей ПЖ в БФ и ПФ, а также КК статистически значимо отрицательно слабо коррелируют со степенью перилобулярного и интралобулярного фиброза ПЖ, а также с интегральной степенью фиброза ПЖ ($p<0,05$). КК статистически значимо слабо положительно коррелирует со степенью перилобулярного и интралобулярного фиброза ПЖ ($p<0,05$). Признаков статистически значимых корреляционных связей между уровнями НКПФ и НКВФ и степенью панкреатического фиброза не получено ($p>0,05$). Обнаружены слабые статистически значимые корреляционные связи между значениями плотности тканей ПЖ в БФ и ПФ, а также с уровнями НКВФ и КК и наличием в исследованных участках тканей ПЖ признаков воспалительных изменений и метаплазии эпителия протоков ПЖ ($p<0,05$). Результаты анализа корреляционных зависимостей представлены в табл. 6. Наиболее сильные и статистически значимые корреляционные зависимости с интегративной степенью фиброза из них отражены в диаграмме рассеяния (рис. 5).

Обсуждение

Основной особенностью проведенного нами исследования явилось сопоставление результатов КТ с патоморфологической оценкой степени фиброза ПЖ. Обнаружена статистически значимая зависимость между выраженной интегративной степенью фиброза ПЖ и более высокими значениями показателя постобработки результатов КТ – КК, а также более низкими значениями плотности тканей ПЖ в БФ и ПФ. Для слабой степени фиброза ПЖ характерны более низкие значения показателя КК и более высокие значения плотности тканей ПЖ в БФ и ПФ. Это позволит использовать данные показатели для неинвазивной диагностики фиброза ПЖ.

Использование методов лучевой диагностики для оценки панкреатического фиброза является перспективным подходом. При этом могут применяться различные методики визуализации, в том числе КТ с проведением измерения плотности тканей ПЖ, различные подходы к постобработке ее результатов, что показано в ряде работ, в том числе опубликованных нами ранее [22–24, 29, 30]. К другим способам постобработки результатов КТ для оценки степени фиброза ПЖ относятся измерения денситометрических показателей в тканях ПЖ и других органах, чаще всего в селезенке, результаты которых, однако, противоречивы [31–34]. В последнее время все чаще в постобработке результатов КТ для оценки степени фиброза ПЖ находят место методи-

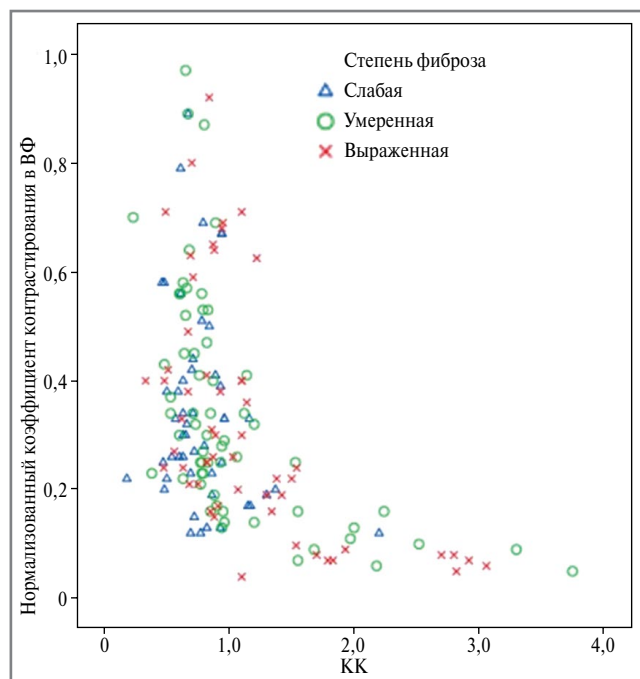


Рис. 5. Диаграмма рассеяния, отражающая распределение значений постобработки результатов КТ у пациентов с разной интегративной степенью фиброза ПЖ: статистически значимые для КК и статистически не значимые для НКПФ. Обозначения степеней фиброза представлены на диаграмме.

Fig. 5. Scatterplot showing the distribution of CT post-processing values in patients with different integrative grades of pancreatic fibrosis: statistically significant for CR and statistically not significant for CRPP. The designations of the fibrosis grades are presented in the plot.

ки, основывающиеся на технологиях машинной обработки данных, преимущественно с использованием текстурного анализа данных и радиомики, тем не менее внимание авторов обращено преимущественно на уточняющую дифференциальную диагностику опухолей ПЖ [35–38].

Кроме того, для неинвазивной оценки фиброза ПЖ используются другие методы лучевой диагностики – МРТ и ЭУС. В исследовании MINIMAP с помощью комплексного анализа МРТ проанализированы паренхиматозные и протоковые признаки фиброза ПЖ. В результате выделено три количественных параметра – время продольной релаксации, объем внеклеточной фракции и сигнал от жировой фракции, позволяющие повысить эффективность магнитно-резонансной диагностики фиброза ПЖ [39]. В работе E. Bieliuniene и соавт. панкреатический фиброз оценивали по продольному времени релаксации и картам измеряемого коэффициента диффузии в сочетании с коэффициентом интенсивности T1-взвешенного сигнала при бесконтрастной МРТ [40]. Сочетание ЭУС с эластографией сдвиговой волны обладает наиболее высокой чувствительностью для диагностики фиброза ПЖ [17, 41], но имеет ограничения ввиду инвазивности и невысокой распространенности.

Плотность тканей ПЖ, измеряемая путем денситометрического анализа результатов КТ, зависит от состава измеряемого участка тканей и состояния микроциркуляторного русла в нем [42]. Оценка рентгенологической плотности тканей ПЖ успешно применялась в работе K. Ohgi и соавт., S. Sano и соавт. для прогнозирования формирования панкреатиче-

ской фистулы во время послеоперационного периода после резекции ПЖ [22, 24]. В этих работах описана корреляционная зависимость между снижением показателя рентгенологической плотности тканей ПЖ и выраженностью фиброза, что напрямую влияет на вероятность формирования панкреатической фистулы после резекции ПЖ. Так, в работе K. Ohgi и соавт. значение плотности ПЖ ≥ 30 ед. Х является независимым фактором риска формирования панкреатической фистулы и показателем меньшей выраженности фиброза ПЖ [22]. Полученные нами результаты сопоставимы с данными, приведенными в работе S. Sano и соавт., которые показали, что для рентгенологически более плотной ткани ПЖ характерны более высокая степень фиброза, определенная патоморфологически, и меньший риск развития панкреатической фистулы [24]. Однако авторами получена более сильная отрицательная корреляционная связь между значением рентгенологической плотности тканей ПЖ по данным КТ и степенью фиброза ($\rho = -0,609$; $p < 0,001$), чем в нашем исследовании ($\rho = -0,26$; $p = 0,001$). В представленном нами исследовании также оценивались значения рентгенологической плотности в различных фазах контрастирования, что отличает его от приведенных работ K. Ohgi и соавт., S. Sano и соавт. При этом статистически значимые отличия при разных степенях фиброза ПЖ получены только для значений рентгенологической плотности тканей ПЖ ($p = 0,012$). Отсутствие связей между значениями рентгенологической плотности тканей ПЖ в другие контрастные фазы может быть связано с неодинаковым объемом и скоростью введения КП, а также особенностями гемодинамики у разных пациентов, как это отмечено в работе K. Ohgi и соавт. [22].

Помимо измерения рентгенологической плотности используются методики постобработки результатов КТ, которые позволяют избежать искажений, сопровождающих прямой денситометрический анализ данных КТ, и улучшить качество диагностики фиброза ПЖ [43]. Y. Hashimoto и соавт. применяли отношение плотности тканей ПЖ в позднюю и раннюю контрастные фазы, принципиально схожее с использованным нами КК в качестве предсказательного фактора выраженности панкреатического фиброза для прогнозирования формирования панкреатической фистулы [23]. В нашем исследовании значения КК оказались статистически значимо ($p = 0,001$) выше у пациентов в группе с выраженной степенью фиброза ПЖ (КК $1,16 \pm 0,65$ ед. Х), чем в группе со слабой степенью панкреатического фиброза (КК $0,78 \pm 0,31$ ед. Х). Более того, нами обнаружены статистически значимые положительные корреляционные связи между значением КК и степенью пери- и интрадубулярного фиброза ($\rho = 0,3$; $p = 0,0001$ и $\rho = 0,23$; $p = 0,003$ соответственно). Таким образом, полученные нами результаты оказались созвучны данным, представленным Y. Hashimoto и соавт. [23]. Схожий с использованным нами подход применен в работе S. Gnanasekaran и соавт., однако вместо значений плотности тканей ПЖ в ПФ и ВФ в приведенной выше формуле вычисления КК использовали значения плотности тканей ПЖ в раннюю отсроченную фазу и артериальную фазу. Значение полученного показателя охарактеризовано авторами как эффективный прогностический признак развития панкреатической фистулы [31].

Применяя методику рентгеновской оценки плотности тканей, предложенную в работе R. Torphy и соавт., мы не получили статистически значимых различий между группами пациентов с различными степенями фиброза ПЖ и значениями НКПФ и НКВФ ($p > 0,05$). Это может быть связано с тем, что в работе R. Torphy и соавт. оценивалась плотность не самой панкреатической ткани, а опухоли ПЖ [26]. В опубликованных нами ранее промежуточных результатах ис-

следования обнаружены статистически значимые отличия между значениями НКВФ и интегративной степени фиброза ПЖ [29]. Это расхождение обусловлено уточнением полученных данных на более крупной когорте обследованных пациентов (165 пациентов) по сравнению с промежуточными результатами, полученными на 74 пациентах.

Обращают на себя внимание результаты, полученные при сравнении различий значений показателей постобработки результатов КТ в группах пациентов, разделенных по наличию признаков ранних воспалительных изменений в тканях ПЖ, что расценивается в рамках проявлений раннего ХП. Значения КК оказались статистически значимо ($p=0,0001$) выше у пациентов с признаками ранних воспалительных изменений в тканях ПЖ ($КК\ 1,14\pm0,6$ ед. X), чем в группе пациентов без этих признаков ($КК\ 0,81\pm0,3$ ед. X). Нами не найдено публикаций, касающихся сопоставления результатов постобработки данных КТ с ранними воспалительными изменениями в ткани ПЖ, поскольку они посвящены диагностике острого панкреатита. Тем не менее обнаруженная связь результатов постобработки данных КТ и ранних признаков воспаления подтверждает возможность применения методики в диагностике раннего ХП.

Наше исследование имеет ряд ограничений. В исследование, проведенное в одном медицинском центре, включено большое число пациентов с РПЖ и другими опухолями ПЖ, что затрудняет масштабирование результатов на когорту пациентов с ранним ХП, однако изучение такой категории пациентов являлось единственной возможностью разработки патоморфологически обоснованной методики оценки фиброза ПЖ с помощью постобработки результатов КТ. Кроме того, сложность при денситометрическом анализе изображений представляла необходимость избежать включения в измеряемый участок зоны десмопластической реакции, что стало возможно только при сопоставлении КТ-изображений с результатами патоморфологического исследования. Для преодоления описанных ограничений планируется дальнейшее изучение возможностей неинвазивной диагностики панкреатического фиброза с помощью КТ на более крупной группе пациентов с включением новых лечебно-диагностических центров, а также использование дополнительных иммуногистохимических маркеров для анализа фиброза ПЖ. Несмотря на эти ограничения, в исследовании получены статистически значимые результаты, которые позволяют судить об эффективности применения использованных способов постобработки данных КТ для неинвазивной оценки степени фиброза ПЖ и возможности получения дополнительных критериев при диагностике раннего ХП.

Заключение

Постобработка результатов КТ с внутривенным контрастированием с расчетом показателя КК и измерением рентгенологической плотности ткани ПЖ в бесконтрастную и панкреатическую фазу позволяют дифференцировать тя-

желую и легкую степени фиброза ПЖ, что подтверждается морфологическим анализом интегративной степени фиброза ПЖ. При тяжелой степени фиброза, подтвержденной данными морфологического исследования, значение КК повышается, а значения рентгенологической плотности ткани ПЖ в бесконтрастную и панкреатическую фазу снижаются по сравнению с легкой интегративной степенью фиброза ПЖ. Значения показателей постобработки, основанные на измерении нормализованных коэффициентов контрастирования (НКПФ и НКВФ), не позволяют дифференцировать степень фиброза ПЖ. Кроме того, зафиксирована связь между повышением значений КК и рентгенологической плотности ткани ПЖ в БФ с ранними признаками воспалительных изменений в ткани ПЖ и метаплазии эпителия ПЖ. Таким образом, обнаружена взаимосвязь между данными МСКТ и морфологическими признаками фиброза ПЖ, что может использоваться для неинвазивной диагностики фиброза ПЖ и выявления дополнительных признаков раннего ХП.

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

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

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

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

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

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

Источник финансирования. Статья подготовлена в рамках реализации научно-практического проекта в сфере медицины «Оценка степени фиброза поджелудочной железы как фактора прогноза течения ее патологии» (соглашение №2412-21/22 от 21.03.2022).

Funding source. The article was prepared within the Scientific and Practical Project in medicine "Assessment of the degree of pancreatic fibrosis as a factor in predicting the course of its pathology" (agreement No. 2412-21/22 dated 21.03.2022).

Список сокращений

БФ – бесконтрастная фаза
ВФ – венозная фаза
ДИ – доверительный интервал
ед. X – единицы Хаунсфилда
КК – коэффициент соотношения контрастирования
КП – контрастный препарат
КТ – компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НКВФ – нормализованный коэффициент контрастирования в венозную фазу

НКПФ – нормализованный коэффициент контрастирования в панкреатическую фазу
ПЖ – поджелудочная железа
ПФ – панкреатическая фаза
РПЖ – рак поджелудочной железы
СД – сахарный диабет
ХП – хронический панкреатит
ЭУС – эндоскопическое ультразвуковое сканирование
Rho – коэффициент корреляции Спирмена

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, et al. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology*. 2016;16(2):218-24. DOI:10.1016/j.pan.2016.02.001
- Machicado JD, Amann ST, Anderson MA, et al. Quality of Life in Chronic Pancreatitis is Determined by Constant Pain, Disability/Unemployment, Current Smoking, and Associated Co-Morbidities. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(4):633-42. DOI:10.1038/ajg.2017.42
- Хатков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р., и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):105-13 [Khat'kov IE, Maev IV, Abdulkhakov SR, et al. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2017;89(2):105-13 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh2017892105-113
- Gudipaty L, Rickels MR. Pancreatogenic (Type 3c) Diabetes. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. DOI:10.3998/panc.2015.35
- Capurso G, Traini M, Piciocchi M, et al. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:129-39. DOI:10.2147/CEG.S168266
- Whitcomb DC, Shimosegawa T, Chari ST, et al. International consensus statements on early chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatologists, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, Pancreas Fest Working Group and European Pancreatic Club. *Pancreatology*. 2018;18(5):516-27. DOI:10.1016/j.pan.2018.05.008
- Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001;120(3):682-707. DOI:10.1053/gast.2001.22586
- Shimosegawa T, Kataoka K, Kamisawa T, et al. The revised Japanese clinical diagnostic criteria for chronic pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2010;45(6):584-91. DOI:10.1007/s00535-010-0242-4
- Masamune A, Nabeshima T, Kikuta K, et al. Prospective study of early chronic pancreatitis diagnosed based on the Japanese diagnostic criteria. *J Gastroenterol*. 2019;54(10):928-35. DOI:10.1007/s00535-019-01602-9
- Ge QC, Dietrich CF, Bhutani MS, et al. Comprehensive review of diagnostic modalities for early chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2021;27(27):4342-57. DOI:10.3748/wjg.v27.i27.4342
- Kikuta K, Masamune A. Early Chronic Pancreatitis. In: The Pancreas (eds HG Beger, MW Büchler, RH Hruban, et al). 2023. DOI:10.1002/9781119876007.ch50
- Beyer G, Mahajan UM, Budde C, et al. Development and Validation of a Chronic Pancreatitis Prognosis Score in 2 Independent Cohorts. *Gastroenterology*. 2017;153(6):1544-54 e2. DOI:10.1053/j.gastro.2017.08.073
- Steinkohl E. Progression of Pancreas Morphology in Chronic Pancreatitis: Exploration of New Potential MRI Biomarkers. *Aalborg Universitetsforlag*. 2021. 70 p. DOI:10.54337/auu460285861
- Liu C, Shi Y, Lan G, et al. Evaluation of Pancreatic Fibrosis Grading by Multiparametric Quantitative Magnetic Resonance Imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2021;54(5):1417-29. DOI:10.1002/jmri.27626
- Tirkes T, Yadav D, Conwell DL, et al. Diagnosis of chronic pancreatitis using semi-quantitative MRI features of the pancreatic parenchyma: results from the multi-institutional MINIMAP study. *Abdom Radiol (NY)*. 2023;48(10):3162-73. DOI:10.1007/s00261-023-04000-1
- Ito T, Ishiguro H, Ohara H, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. *J Gastroenterol*. 2016;51(2):85-92. DOI:10.1007/s00535-015-1149-x
- Shah J, Chatterjee A, Kothari TH. The Role of Endoscopic Ultrasound in Early Chronic Pancreatitis. *Diagnostics*. 2024;14(3):298. DOI:10.3390/diagnostics14030298
- LeBlanc JK, Chen JH, Al-Haddad M, et al. Endoscopic ultrasound and histology in chronic pancreatitis: how are they associated? *Pancreas*. 2014;43(3):440-4. DOI:10.1097/MPA.0000000000000047
- Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153-99. DOI:10.1177/2050640616684695
- Ивашкин В.Т., Кригер А.Г., Охлобыстин А.В., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(2):99-156 [Ivashkin VT, Kriger AG, Okhlobystin AV, et al. Clinical Guidelines of the Russian Society of Surgeons, the Russian Gastroenterological Association, the Association of Surgeons-Hepatologists and the Endoscopic Society "REndo" on Diagnostics and Treatment of Chronic Pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(2):99-156 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156
- Yamashita Y, Ashida R, Kitano M. Imaging of Fibrosis in Chronic Pancreatitis. *Front Physiol*. 2022;12:800516. DOI:10.3389/fphys.2021.800516
- Ohgi K, Okamura Y, Sugiura T, et al. Pancreatic attenuation on computed tomography predicts pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)*. 2020;22(1):67-74. DOI:10.1016/j.hpb.2019.05.008
- Hashimoto Y, Scialas GM, Takahashi N, et al. Dual-phase computed tomography for assessment of pancreatic fibrosis and anastomotic failure risk following pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(12):2193-204. DOI:10.1007/s11605-011-1687-3
- Sano S, Okamura Y, Ohgi K, et al. Histological pancreatic findings correlate with computed tomography attenuation and predict postoperative pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy. *HPB (Oxford)*. 2022;24(9):1519-26. DOI:10.1016/j.hpb.2022.03.008
- Hata H, Mori H, Matsumoto S, et al. Fibrous stroma and vascularity of pancreatic carcinoma: correlation with enhancement patterns on CT. *Abdom Imaging*. 2010;35(2):172-80. DOI:10.1007/s00261-008-9460-0
- Torphy RJ, Wang Z, True-Yasaki A, et al. Stromal Content Is Correlated With Tissue Site, Contrast Retention, and Survival in Pancreatic Adenocarcinoma. *JCO Precis Oncol*. 2018;2018.PO.17.00121. DOI:10.1200/PO.17.00121
- Klöppel G, Maillet B. Pseudocysts in chronic pancreatitis: A morphological analysis of 57 resection specimens and 9 autopsy pancreata. *Pancreas*. 1991;6:266-74.
- Esposito I, Hruban RH, Verbeke C, et al. Guidelines on the histopathology of chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatologists, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and the European Pancreatic Club. *Pancreatology*. 2020;20(4):586-93. DOI:10.1016/j.pan.2020.04.009
- Khatkov IE, Bordin DS, Lesko KA, et al. Contrast-Enhanced Computed Tomography and Laboratory Parameters as Non-Invasive Diagnostic Markers of Pancreatic Fibrosis. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(14):2435. DOI:10.3390/diagnostics13142435
- Maqueda González R, Di Martino M, Galán González I, et al. Development of a prediction model of pancreatic fistula after duodenopancreatectomy and soft pancreas by assessing the preoperative image. *Langenbecks Arch Surg*. 2022;407(6):2363-72. DOI:10.1007/s00423-022-02564-y
- Gnanasekaran S, Durgesh S, Gurrin R, et al. Do preoperative pancreatic computed tomography attenuation index and enhancement ratio predict pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy? *World J Radiol*. 2022;14(6):165-76. DOI:10.4329/wjr.v14.i6.165
- Yardimci S, Kara YB, Tuney D, et al. A Simple Method to Evaluate Whether Pancreas Texture Can Be Used to Predict Pancreatic Fistula Risk After Pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(9):1625-31. DOI:10.1007/s11605-015-2855-7
- Lim S, Bae JH, Chun EJ, et al. Differences in pancreatic volume, fat content, and fat density measured by multidetector-row computed tomography according to the duration of diabetes. *Acta Diabetol*. 2014;51(5):739-48. DOI:10.1007/s00592-014-0581-3
- Barreto SG, Dirkwzger I, Windsor JA, Pandanaboyana S. Predicting post-operative pancreatic fistulae using preoperative pancreatic imaging: a systematic review. *ANZ J Surg*. 2019;89(6):659-65. DOI:10.1111/ans.14891
- Awe AM, Rendell VR, Lubner MG, Winslow ER. Texture Analysis: An Emerging Clinical Tool for Pancreatic Lesions. *Pancreas*. 2020;49(3):301-12. DOI:10.1097/MPA.0000000000001495
- Bartoli M, Barat M, Dohan A, et al. CT and MRI of pancreatic tumors: an update in the era of radiomics. *Jpn J Radiol*. 2020;38(12):1111-24. DOI:10.1007/s11604-020-01057-6
- Mokhtari A, Casale R, Salahuddin Z, et al. Development of Clinical Radiomics-Based Models to Predict Survival Outcome in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Multicenter Retrospective Study. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(7):712. DOI:10.3390/diagnostics14070712
- Li Q, Song Z, Li X, et al. Development of a CT radiomics nomogram for preoperative prediction of Ki-67 index in pancreatic ductal adenocarcinoma: a two-center retrospective study. *Eur Radiol*. 2024;34(5):2934-43. DOI:10.1007/s00330-023-10393-w
- Tirkes T, Yadav D, Conwell DL, et al. Quantitative MRI of chronic pancreatitis: results from a multi-institutional prospective study, magnetic resonance imaging as a non-invasive method for assessment of pancreatic fibrosis (MINIMAP). *Abdom Radiol (NY)*. 2022;47(11):3792-805. DOI:10.1007/s00261-022-03654-7
- Bielunienė E, Frøkjær JB, Pockevicius A, et al. Magnetic Resonance Imaging as a Valid Noninvasive Tool for the Assessment of Pancreatic Fibrosis. *Pancreas*. 2019;48(1):85-93. DOI:10.1097/MPA.0000000000001206
- Huang CT, Lin CK, Lee TH, Liang YJ. Pancreatic Fibrosis and Chronic Pancreatitis: Mini-Review of Non-Histologic Diagnosis for Clinical Applications. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(2):87. DOI:10.3390/diagnostics10020087
- Broumas AR, Pollard RE, Bloch SH, et al. Contrast-enhanced computed tomography and ultrasound for the evaluation of tumor blood flow. *Invest Radiol*. 2005;40(3):134-47. DOI:10.1097/01.rli.0000152833.35744.7f
- Hasel C, Dürr S, Rau B, et al. In chronic pancreatitis, widespread emergence of TRAIL receptors in epithelia coincides with neoexpression of TRAIL by pancreatic stellate cells of early fibrotic areas. *Lab Invest*. 2003;83(6):825-36. DOI:10.1097/01.lab.0000073126.56932.46

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.06.2024

Влияние сопутствующей патологии на исходы лечения больных туберкулезом

Д.А. Иванова^{✉1,2}, Е.М. Белиловский¹, Е.М. Богородская^{1,2}, М.Н. Решетников^{1,2}, Д.В. Плоткин^{1,3}, В.Б. Авдентова^{1,2}

¹ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучение влияния различных сопутствующих заболеваний (СЗ) и состояний на исходы лечения больных туберкулезом (ТБ).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование с включением всех больных ТБ в возрасте 18 лет и старше, зарегистрированных для лечения в Москве в период начала 2021 г. – конца III квартала 2022 г., всего 3039 человек. Использовали данные системы регионального эпидемиологического мониторинга ТБ; анализировали частоту и спектр сопутствующей патологии, ее влияние на риск неблагоприятного исхода (НБИ) лечения и летальности больных с помощью одномерного и регрессионного анализа.

Результаты. СЗ выявлены у 1528 (50,3%) пациентов (95% доверительный интервал – ДИ 48,5–52,1%); преобладали ВИЧ-инфекция (18,0%), хронические неспецифические заболевания легких (9,6%), сердечно-сосудистая патология (8,2%). Наличие коморбидной патологии увеличивало вероятность неэффективного лечения (отношение шансов – ОШ 2,56, 95% ДИ 2,22–3,03) и летального исхода (ОШ 2,45, 95% ДИ 1,67–3,59). Независимыми факторами риска НБИ являлись ВИЧ-инфекция (ОШ 4,10, 95% ДИ 3,36–5,10), пагубное употребление психоактивных веществ (ОШ 2,57, 95% ДИ 1,70–3,66), хронические неспецифические заболевания легких (ОШ 1,39, 95% ДИ 1,04–1,88), сахарный диабет (ОШ 1,69, 95% ДИ 1,15–2,48), патология печени (ОШ 2,10, 95% ДИ 1,46–3,03), психические заболевания (ОШ 2,01, 95% ДИ 1,32–3,06). Доля умерших больных ТБ составила 13,4%; наиболее значимыми предикторами летальности являлись ВИЧ-инфекция (ОШ 3,89, 95% ДИ 2,42–6,22) и заболевание печени (ОШ 1,90, 95% ДИ 1,27–2,82). Построена модель коморбидности, позволяющая оценить значение разных СЗ для прогноза болезни пациентов.

Заключение. Наличие СЗ (ВИЧ-инфекции, заболеваний печени) является значимым фактором риска НБИ этиотропного лечения и летальности у больных ТБ, что необходимо учитывать при организации и оказании противотуберкулезной помощи коморбидным пациентам.

Ключевые слова: туберкулез, противотуберкулезная химиотерапия, сопутствующие заболевания, эффективность, факторы риска

Для цитирования: Иванова Д.А., Белиловский Е.М., Богородская Е.М., Решетников М.Н., Плоткин Д.В., Авдентова В.Б. Влияние сопутствующей патологии на исходы лечения больных туберкулезом. Терапевтический архив. 2024;96(8):790–796. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202812

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

В настоящее время туберкулез (ТБ) остается важной медико-социальной проблемой. В России продолжают ежегодно выявлять десятки тысяч заболевших ТБ (56 тыс. человек в 2022 г.), тысячи людей умирают от этого заболевания (6700 человек в 2022 г.) [1]. Город Москва является одним из наиболее эпидемиологически безопасных по ТБ субъектов Российской Федерации. За последние 10 лет (2012–2022 гг.) заболеваемость постоянного населения в Москве снизилась в 3 раза: с 22,0 до 7,2 на 100 тыс. населения, а смертность от ТБ – в 2,8 раза: с 3,4 до 1,2 на 100 тыс. населения [2]. Дальнейшее снижение таких показателей требует анализа и преодоления всех препятствий к улучшению эпидемической ситуации, в частности факторов, связанных с недостаточной эффективностью лечения ТБ.

Ключевым методом лечения ТБ на современном этапе остается поликомпонентная противотуберкулезная химиотерапия (ХТ). По данным ежегодного отчета Всемирной ор-

ганизации здравоохранения (WHO Global TB Report 2023), курс ХТ может быть расценен как эффективный только у 60% российских больных ТБ легких с бактериовыделением [1]. Одной из главных причин недостаточной эффективности лечения наряду с нарастающей лекарственной устойчивостью (ЛУ) возбудителя и низкой приверженностью больных лечению является невозможность сформировать адекватный режим ХТ и обеспечить его непрерывность в условиях высокого риска обострения сопутствующей патологии (СП) и непереносимости противотуберкулезных препаратов. Вынужденная отмена препаратов (у 20–91% больных) удлиняет сроки лечения, способствует развитию и расширению спектра ЛУ возбудителя, ухудшает результаты лечения в целом [3–8].

Частота выявления СП у больных ТБ за последние 5 лет, по данным разных авторов, варьирует от 20 до 90%, ведущими в их спектре указывают ВИЧ-инфекцию, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), сахарный

Информация об авторах / Information about the authors

✉Иванова Диана Александровна – д-р мед. наук, ученый секретарь ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом», проф. каф. фтизиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: d-ivanova@list.ru

Белиловский Евгений Михайлович – канд. биол. наук, зав. отд. эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом»

Богородская Елена Михайловна – д-р мед. наук, проф., дир. ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом», зав. каф. фтизиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО

✉Diana A. Ivanova. E-mail: d-ivanova@list.ru; ORCID: 0000-0001-5686-536X

Evgeny M. Belilovskiy. ORCID: 0000-0002-3456-3069

Elena M. Bogorodskaya. ORCID: 0000-0003-4552-5022

The influence of comorbidities on treatment outcomes in patients with tuberculosis

Diana A. Ivanova^{✉1,2}, Evgeny M. Belilovskiy¹, Elena M. Bogorodskaya^{1,2}, Mikhail N. Reshetnikov^{1,2}, Dmitriy V. Plotkin^{1,3}, Viktoria B. Avdentova^{1,2}

¹Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russia;

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

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the association of comorbidities and treatment outcomes in tuberculosis (TB) patients.

Materials and methods. A retrospective study includes all TB patients aged 18 years and older registered for treatment in Moscow in period 2021 the end of the 3rd quarter of 2022 using data of regional epidemiological TB monitoring system, a total of 3039 patients. The frequency and spectrum of comorbidities, its impact on the risk of adverse treatment outcome (ATO) and mortality using univariate and regression analysis were assessed.

Results. Comorbidities were identified in 1528 (50.3%) patients (95% confidence interval – CI 48.5–52.1); HIV infection (18.0%), chronic nonspecific lung disease (9.6%) and cardiovascular disease (8.2%) were predominant. The presence of comorbid pathology increased the odds of ineffective treatment (odds ratio – OR 2.56, 95% CI 2.22–3.03) and death (OR 2.45, 95% CI 1.67–3.59). Independent risk factors for ATO were HIV infection (OR 4.10, 95% CI 3.36–5.10), substance use (OR 2.57, 95% CI 1.70–3.66), chronic nonspecific lung disease (OR 1.39, 95% CI 1.04–1.88), diabetes mellitus (OR 1.69, 95% CI 1.15–2.48), liver pathology (OR 2.10, 95% CI 1.46–3.03), mental illness (OR 2.01, 95% CI 1.32–3.06). The death rate was 13.4%; the most significant predictors of mortality were HIV infection (OR 3.89, 95% CI 2.42–6.22) and liver disease (OR 1.90, 95% CI 1.27–2.82). A comorbidome model was constructed to assess the importance of different comorbidities for patient prognosis.

Conclusion. The presence of comorbidity (predominantly HIV infection and liver disease) is a significant risk factor for ATO and mortality in TB patients, which should be taken into account when organizing and providing TB care to comorbid patients.

Keywords: tuberculosis, antituberculosis chemotherapy, comorbidities, efficacy, risk factors

For citation: Ivanova DA, Belilovskiy EM, Bogorodskaya EM, Reshetnikov MN, Plotkin DV, Avdentova VB. The influence of comorbidities on treatment outcomes in patients with tuberculosis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(8):790–796. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202812

диабет (СД), хронический алкоголизм. Данные по оценкам наличия и степени влияния разных коморбидных нозологий на эффективность лечения больных ТБ расходятся. В качестве заболеваний с наибольшим негативным влиянием на прогноз лидируют ВИЧ-инфекция, хронические неспецифические заболевания дыхательных путей (ХНЗЛ), злоупотребление алкоголем [3, 4, 6–9].

В российской (и московской) популяции вклад этих факторов четко не определен. Российские исследователи преимущественно изучали частоту и значение отдельных сопутствующих заболеваний (СЗ) у больных ТБ [10, 11]. Публикации с анализом общей частоты и спектра коморбидности у больных ТБ единичны [4, 8]. Между тем оценка частоты, спектра и влияния СП на исходы лечения, максимально приближенная к реальной для популяции больных ТБ в масштабах региона, чрезвычайно важна:

а) для определения актуальных медицинских факторов риска – заболеваний, ассоциированных с риском развития ТБ, неблагоприятными вариантами его течения и прогноза;

б) оценки ресурсов, необходимых для комплексного ведения больных (медикаментов, дополнительных диагностических мероприятий и консультативной помощи);

в) разработки максимально эффективных алгоритмов медицинской помощи коморбидным больным ТБ.

Целью исследования стало изучение влияния различных СЗ и состояний на исходы лечения больных ТБ.

Реализация этой цели предусматривала оценку частоты и спектра СЗ у больных активным ТБ, нуждающихся в проведении этиотропной ХТ в Москве, а также выделение заболеваний с наибольшим влиянием на исходы лечения и прогноз жизни пациентов.

Материалы и методы

На базе ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом» проведено ретроспективное когортное исследование. Использовали данные системы регионального эпидемиологического мониторинга ТБ, в которую с 2020 г. интегрирована возможность оценки частоты и спектра СП у больных ТБ. Целевой популяцией стали все больные ТБ в возрасте 18 лет и старше, зарегистрированные для проведения курса ХТ в Москве в период с начала 2021 г. до конца III квартала 2022 г. Исследование включило 3 этапа. На I этапе создана и выверена единая база данных (выгрузка данных произведена с помощью программного обеспечения системы управления базами медицинских данных Barclay-SW); на II – проанализированы частота и спектр СП; на III этапе осуществлен анализ взаимосвязи СП и неблагоприятных исходов (НБИ) лечения. В качестве последних рассматри-

Информация об авторах / Information about the authors

Решетников Михаил Николаевич – канд. мед. наук, врач-хирург, вед. науч. сотр. ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом», доц. каф. фтизиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Плоткин Дмитрий Владимирович – д-р мед. наук, доц., врач-хирург, вед. науч. сотр. ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом», доц. каф. общей хирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Авдентова Виктория Борисовна – науч. сотр. отд. эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом», ассистент каф. фтизиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Mikhail N. Reshetnikov. ORCID: 0000-0002-4418-4601

Dmitriy V. Plotkin. ORCID: 0000-0002-6659-7888

Viktoria B. Avdentova. ORCID: 0009-0009-9971-5885

вали следующие: смерть от ТБ, смерть от других причин, неэффективный курс ХТ, прерывание лечения. В число анализируемых пациентов не включали тех, кто выбыл из-под наблюдения московских фтизиатров в течение курса ХТ или не успел завершить лечение к концу 2023 г. Кроме того, исключены случаи посмертной регистрации ТБ у лиц, скончавшихся от других причин.

Оценку частоты и спектра СП проводили на момент начала курса ХТ по результатам стартового обследования (в условиях стационара). Учитывали наличие групп нозологий, внесенных в регистр в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра. Для каждого пациента рассчитывали индекс коморбидности Charlson [12].

Всего в исследование включены 3039 больных ТБ, 1966 (64,7%) мужчин и 1073 (35,3%) женщины в возрасте 18–95 лет (медиана – 41 год, интерквартильный размах – 32–53 года). Доля лиц в возрасте 60 лет и старше составила 16,3% (495 человек, 95% доверительный интервал – ДИ 15,0–17,6%). Преобладали пациенты, постоянно проживающие на территории Москвы – 1442 (47,4%) человека. Доля жителей иных субъектов РФ, иностранных граждан составила 41% (1246 человек), лиц БОМЖ – 11,5% (351 человек). Различные клинические формы ТБ легких зарегистрированы у 2882 (94,2%) человек, ТБ верхних дыхательных путей, бронхов, плевры и внутригрудных лимфатических узлов – у 73 (2,4%), ТБ внелегочных локализаций – у 104 (3,4%) человек.

Бактериовыделение определяли у 1849 (60,8%) больных (95% ДИ 59,1–62,6); сведения о ЛУ получены для 1170 человек. В 63,9% случаев выделяемый возбудитель был чувствителен к основным противотуберкулезным препаратам; любые варианты ЛУ на старте актуального курса лечения определены у 339 человек, еще у 196 пациентов имелись анамnestические сведения о наличии множественной/широкой ЛУ возбудителя. Распад легочной ткани диагностирован у 1206 (39,7%) пациентов (95% ДИ 38,0–41,4). При регистрации на курс ХТ 2099 (69,1%) больных отнесены к группе впервые выявленных, у 287 (9,4%) из них зафиксирован рецидив ТБ, 236 (7,7%) человек зарегистрированы для лечения после предыдущего неэффективного курса ХТ, 30 (1,0%) – после прерывания предыдущего курса, 102 (3,4%) – как переведенные для продолжения лечения и 271 (8,9%) человек – как прочие случаи повторного лечения. В соответствии с характером процесса, наличием бактериовыделения, риском и спектром ЛУ возбудителя [13] большинству пациентов (2492 человека, 82,0%) назначены режимы ХТ лекарственно-чувствительного ТБ.

Статистическую обработку выполняли с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics version 25.0 for Windows. С целью определения взаимосвязи СП и исходов лечения ТБ проводили одномерный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ) и его 95% ДИ, затем многофакторное моделирование с использованием метода множественной логистической регрессии. Для дополнительного анализа факторов риска летального исхода (ЛИ) использовали кривые выживаемости Каплана–Мейера с оценкой значимости различий с помощью лог-рангового теста. В процессе построения коморбидомы рассчитывали ОШ ЛИ при наличии каждого из анализируемых заболеваний с использованием регрессионного анализа Кокса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Частота и спектр СП

СЗ выявлены у 1528 (50,3%) пациентов (95% ДИ 48,5–52,1). У 575 (18,9%) больных (95% ДИ 17,6–20,3) обнару-

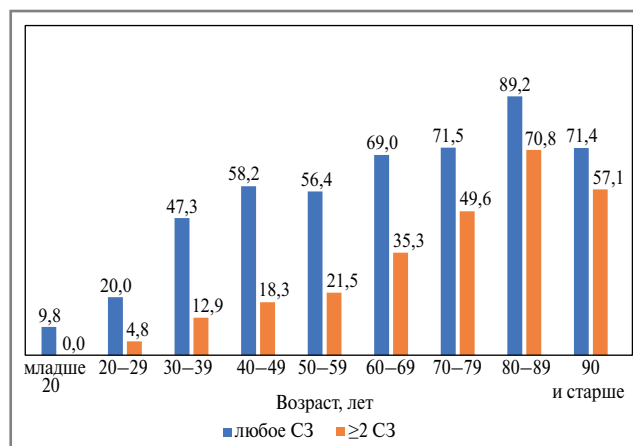


Рис. 1. Частота выявления СЗ в зависимости от возраста, %.

Fig. 1. The detection frequency of concomitant pathology depending on age, %.

жена полиморбидность – сочетание 2 и более СП; число заболеваний у 1 больного варьировало от 1 до 8. СЗ чаще регистрировали у мужчин (53,3%, ОШ 1,41, 95% ДИ 1,21–1,64) и лиц пожилого возраста (72,3%, ОШ 3,07, 95% ДИ 2,48–3,79). Как следует из данных рис. 1, отмечено закономерное увеличение частоты и объема СП с возрастом.

СЗ чаще регистрировали у больных с рецидивом ТБ – в 62,9% (по сравнению с 47,2% у впервые выявленных больных; $p < 0,001$). Среди лиц БОМЖ СЗ выявлены у 73,8%, у постоянного населения – 59,1%, у жителей других регионов России и иностранных граждан – 35,5%; $p < 0,001$.

Спектр основных СЗ в общей выборке представлен на рис. 2. У 548 (18,0%) больных (95% ДИ 16,7–19,4%) основной коморбидной патологией являлась ВИЧ-инфекция вместе с комплексом ВИЧ-ассоциированных оппортунистических заболеваний; у 4,2% больных регистрировали вирусные гепатиты (преимущественно хронический вирусный гепатит С). В спектре неинфекционной патологии лидировали ХНЗЛ, преимущественно представленные ХОБЛ – у 9,6% (95% ДИ 8,6–10,7%), артериальная гипертензия (АГ) – у 8,5% (95% ДИ 7,5–9,5%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 8,2% (95% ДИ 7,2–9,2%), СД – у 5,1% (95% ДИ 4,4–6,0), а также расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ (ПАВ), – у 5,6% пациентов (95% ДИ 4,6–6,2).

Влияние СЗ на эффективность лечения

Курс ХТ признан эффективным у 2364 (77,8%) человек (95% ДИ 76,3–79,2). НБИ лечения включали неэффективный курс ХТ у 104 (3,4%) человек (95% ДИ 2,8–4,1), прерывание лечения – у 163 (5,4%) человек (95% ДИ 4,6–6,2), ЛИ от разных причин – у 408 (13,4%) больных (95% ДИ 12,3–14,7).

Наличие СП являлось значимым фактором, влияющим на исходы лечения больных (рис. 3, а). На рис. 3, б продемонстрировано, что это влияние сохраняется при отсутствии фактора ВИЧ-ассоциированной летальности. Шансы регистрации эффективного курса при наличии коморбидности были ниже в 3,3 раза (ОШ 0,39, 95% ДИ 0,33–0,45) по сравнению с пациентами без известной СП. Наличие полиморбидности снижало шансы эффективного лечения в 2,83 раза (ОШ 0,47, 95% ДИ 0,41–0,54), преимущественно за счет возрастания ЛИ.

С целью выявить СЗ с наибольшим влиянием на исход лечения проведен одномерный, а затем регрессионный анализ, его результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1. СЗ, влияющие на риск НБИ лечения больных ТБ (n=3039)
Table 1. Concomitant diseases affecting the risk of an unfavorable outcome of treatment of tuberculosis (TB) patients (n=3039)

Заболевание	Анализ					
	одномерный			регрессионный		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
ВИЧ-инфекция	3,77	3,10–4,6	<0,001	4,096	3,36–5,1	0,000
ИБС	1,47	1,1–2,0	0,011	0,816	0,22–2,84	0,752
АГ	1,51	1,14–2,01	0,006	2,156	0,624–7,56	0,225
СД	1,46	1,02–2,09	0,035	1,692	1,15–2,48	0,006
ХНЗЛ	1,46	1,11–1,91	0,007	1,395	1,04–1,88	0,030
ЗП	3,03	2,18–4,23	<0,001	2,1	1,46–3,03	0,000
ПЗ	2,05	1,39–3,01	0,001	2,009	1,32–3,06	0,001
Пагубные последствия употребления ПАВ	3,58	2,60–4,94	<0,001	2,566	1,70–3,66	0,000

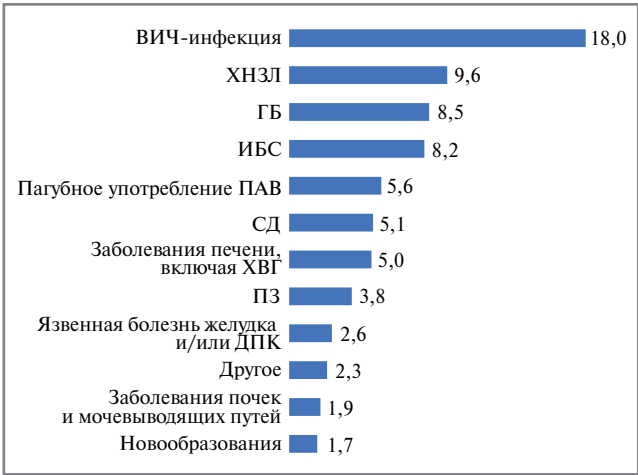


Рис. 2. Спектр СП в общей выборке, % (n=3039).
Примечание. ХВГ – хронический вирусный гепатит, ДПК – двенадцатиперстная кишка.
Fig. 2. The spectrum of concomitant pathology in the general sample, % (n=3039).

Из таблицы видно, что в итоговую регрессионную прогностическую модель вошли несколько заболеваний (ВИЧ-инфекция, злоупотребление ПАВ, ХНЗЛ, СД, патология печени, психические заболевания – ПЗ), которые могут быть использованы для дальнейшего изучения и прогнозирования. Независимым фактором риска неэффективного лечения, вошедшим в регрессионную модель, являлось значение индекса Charlson ≥ 2 баллов (ОШ 2,83, 95% ДИ 2,37–3,37; $p < 0,0001$).

Кроме того, проанализированы факторы риска досрочного прерывания лечения. Ими являлись пагубное употребление ПАВ (ОШ 3,43, 95% ДИ 2,15–5,46), заболевания печени – ЗП (ОШ 2,01, 95% ДИ 1,15–3,51), мужской пол (ОШ 2,0, 95% ДИ 1,43–3,0) и молодой возраст пациентов (менее 50 лет, ОШ 1,79, 95% ДИ 1,21–2,66).

Влияние СП на риск ЛИ

Доля умерших больных ТБ в исследуемой выборке составила 13,4% (95% ДИ 12,3–14,7%, $n=408$). В 34,3% случаев основной причиной смерти был ТБ, в 65,7% – другие причины. На рис. 4 представлена структура летальности больных ТБ, умерших от других причин. В 80,6% случаев смерть

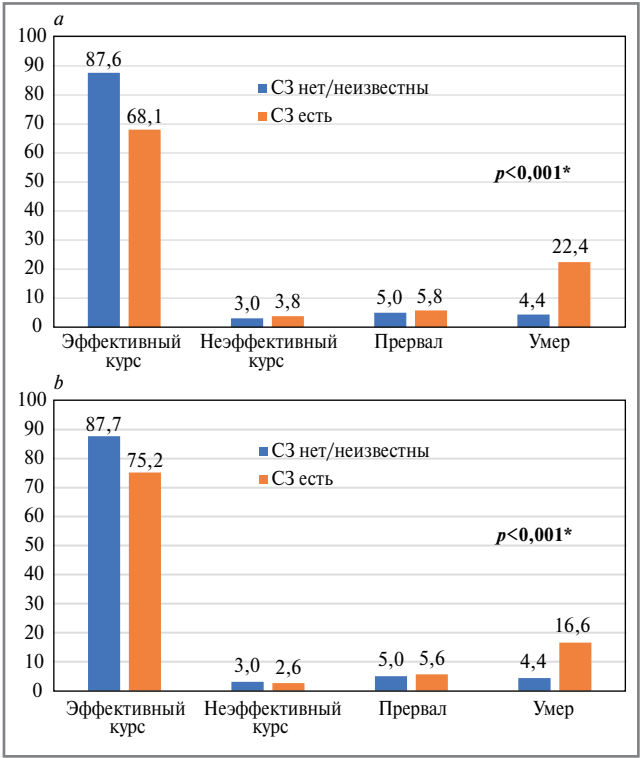


Рис. 3. Исходы лечения больных ТБ в зависимости от наличия СЗ, %: а – в общей выборке (n=3039); б – у больных без ВИЧ-инфекции (n=2491); *по критерию χ^2 .
Fig. 3. Treatment outcomes of TB patients depending on the presence of comorbidities, %: a – in the whole sample (n=3039); b – in HIV-uninfected patients (n=2491); *using χ^2 test.

происходила не от внешних причин, а значит, могла быть так или иначе связана с отягощающим влиянием ТБ на заболевание, вызвавшее смерть пациента.

Выявлено влияние на риск ЛИ следующих факторов: пола, возраста, наличия значимых СЗ, в частности ВИЧ-инфекции, ИБС, АГ, ХНЗЛ, ЗП, онкопатологии, ПЗ, расстройств, связанных с пагубным употреблением ПАВ. Все эти факторы включены в одномерный и далее – в регрессионный анализ, результаты которого представлены в табл. 2.

Таблица 2. Коморбидные факторы риска ЛИ при лечении больных ТБ (n=3039)
Table 2. Comorbid risk factors for death in the treatment of TB patients (n=3039)

Фактор риска	Анализ					
	одномерный			регрессионный		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Мужской пол	1,42	1,16–1,75	0,001	1,29	1,01–1,66	0,043
Возраст 60 лет и старше	1,75	1,36–2,25	<0,001	1,91	1,19–3,07	0,007
Любое СЗ	6,31	4,80–8,31	<0,001	2,45	1,67–3,59	<0,001
Индекс Charlson ≥3	4,86	3,91–6,05	<0,001	1,18	0,74–1,88	0,476
ВИЧ-инфекция	4,79	3,83–6,0	<0,001	3,89	2,42–6,22	<0,001
ИБС	2,24	1,64–3,06	<0,001	4,37	0,78–24,5	0,093
АГ	2,13	1,56–2,90	<0,001	0,35	0,06–1,96	0,233
ХНЗЛ	1,61	1,18–2,21	0,004	1,1	0,77–1,57	0,613
ЗП	3,1	2,16–4,45	<0,001	1,90	1,27–2,82	0,002
ПЗ	2,32	1,51–3,56	0,001	1,75	1,09–2,81	0,02
Пагубные последствия употребления ПАВ	2,76	1,92–3,94	<0,001	1,57	1,05–2,34	0,027
Онкопатология	1,42	1,16–1,75	0,005	1,86	0,95–3,64	0,069

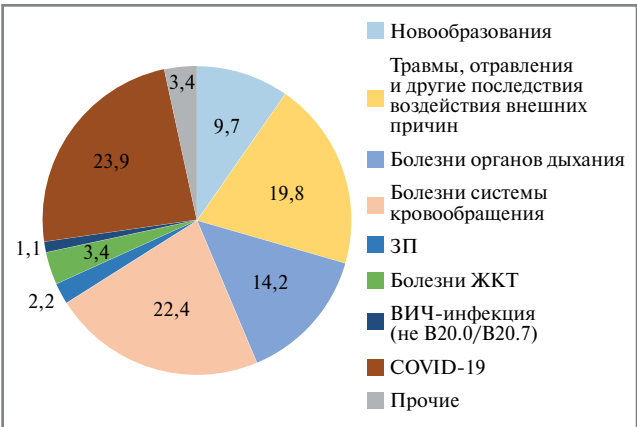


Рис. 4. Заболевания, ставшие причиной смерти больных ТБ, умерших от других причин, % (n=268).
Fig. 4. Diseases that caused the death of TB patients who died from other causes, % (n=268).

В качестве предикторов ЛИ в итоговую регрессионную модель вошли мужской пол, возраст 60 лет и старше, наличие СП, ВИЧ-инфекция, ЗП, ПЗ, пагубное употребление ПАВ. В дальнейшем на основе этой модели планируется построение шкалы коморбидного риска при лечении больных ТБ.

На кривых выживаемости продемонстрирована взаимосвязь СП не только с риском ЛИ, но и со сроками его наступления от момента регистрации больного на лечение. На рис. 5 показано, что наличие любой СП ассоциировалось с более короткими сроками наступления ЛИ ($p<0,001$ по лог-ранговому тесту).

Для каждой из нозологий, обладающих значимым влиянием на прогноз (ВИЧ-инфекции, ИБС, ЗП, ПЗ, пагубного употребления ПАВ), также построены кривые выживаемости и получены статистически значимые различия ($p<0,01$ по лог-ранговому тесту). С целью наглядного представления взаимосвязи разных типов СП и прогноза болезни пациентов построена модель коморбидомы, которая представляет собой

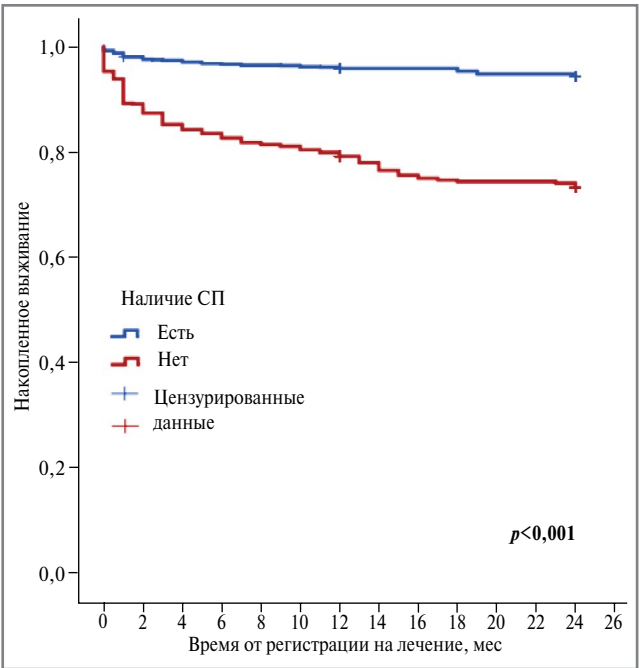


Рис. 5. Выживаемость больных ТБ в зависимости от наличия любого из регистрируемых СЗ (кривые Каплана–Мейера).
Fig. 5. Survival rate of TB patients depending on the presence of any of the registered concomitant diseases (Kaplan–Mayer curves).

вариант пузырьковой диаграммы, где в виде пузырьков изображены СЗ у пациентов исследуемой выборки. Каждое заболевание имеет 3 графические характеристики (рис. 6):

1. Диаметр пузырька – зависит от частоты заболевания в исследуемой популяции (чем чаще встречается заболевание, тем больше диаметр).
2. Удаление от центра диаграммы. Центр диаграммы обозначает ЛИ; чем ближе пузырек к центру, тем более это

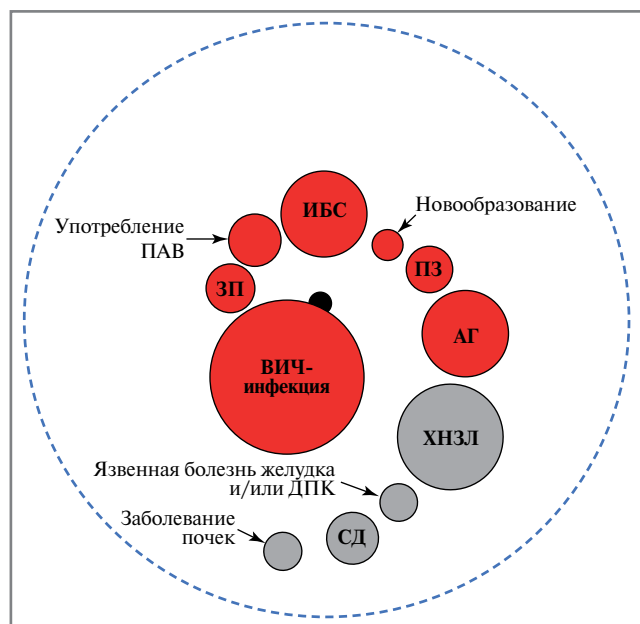


Рис. 6. Модель коморбидомы для оценки прогностической роли СЗ у больных ТБ.

Fig. 6. A comorbidoma model for assessing the prognostic role of concomitant diseases in TB patients.

заболевание влияет на прогноз, и наоборот. Расстояние от центра пузырька до центра диаграммы обратно пропорционально отношению рисков ЛИ, полученному при регрессионном анализе Кокса ($1/HR$); пунктирная граница соответствует $HR=1$.

3. Цвет пузырька – зависит от статистической значимости взаимосвязи «фактор – исход» (красные пузырьки отражают заболевание с наличием значимой взаимосвязи с исходом).

Данная модель может быть использована для наглядной оценки коморбидного риска в практике врача-фтизиатра.

Обсуждение

Проведенное исследование позволило сделать ряд выводов, важных для клинической работы и организационно-управленческих решений, а также дальнейших научных исследований в направлении персонализации лечения больных ТБ. Во-первых, охарактеризовано бремя коморбидности современной популяции больных ТБ в Москве: определены частота и спектр СП. Частота регистрации СП (50,3%) в целом выше значений, полученных в популяционных исследованиях [3, 7], но ниже результатов исследований «одного стационара» [4]. По сути, значимая СП встречается как минимум у каждого 2-го больного ТБ. Обращает на себя внимание закономерное увеличение частоты и объема СП с возрастом, что в условиях наблюдаемой тенденции к «старению» больных ТБ свидетельствует о перспективе дальнейшего роста бремени коморбидности и связанных с ней проблем. Показано, что в спектре СП лидируют ВИЧ-инфекция, ХНЗЛ и сердечно-сосудистые заболевания. Если первые два «лидера» хорошо известны [3, 6, 9–11], то нарастание частоты сердечно-сосудистой патологии требует особого внимания с учетом ее вклада в летальность больных ТБ. Оценка коморбидного фона позволяет планировать объем терапии сопровождения, дополнительные лечебно-диагностические и организационные ресурсы для оказания помощи коморбидным пациентам с акцентом на наиболее частые и значимые СЗ.

В рамках популяционного исследования впервые количественно охарактеризован риск НБИ лечения ТБ (включая летальность) в зависимости от наличия и характера коморбидной патологии; не исключено, что своевременная коррекция СЗ будет способствовать нивелированию этого риска. В качестве наиболее значимых коморбидных факторов выделены ВИЧ-инфекция, ЗП и пагубное употребление ПАВ. Эти факторы имеют логическое объяснение, упоминаются в других публикациях [3, 6, 9] и акцентируют необходимость разработки персонализированных стратегий ведения больных ТБ в сочетании с указанными заболеваниями. Получена регрессионная модель, на основе которой планируется создание и валидация шкалы индивидуального коморбидного риска при лечении больных ТБ.

На основе полученных данных построена наглядная модель коморбидомы с выделением круга наиболее частых и прогностически значимых СЗ; ее прототипом является коморбидома при ХОБЛ [14]. Следует отметить прогностическую роль применения индекса Charlson; полученные данные позволяют рекомендовать этот индекс при стартовой оценке коморбидного риска как в научных исследованиях, так и в клинической практике.

Исследование проведено в условиях выборки, максимально приближенной к генеральной совокупности. Оно имеет ряд ограничений, связанных с возможными дефектами заполнения регистра, недоучетом отдельных видов патологии, смещением оценок из-за не включения выживших пациентов. Тем не менее полученные данные даже с определенными допущениями могут быть использованы в практическом здравоохранении и научных исследованиях.

Перспективы дальнейшей работы включают доработку и расширение регистра с увеличением объема выборки, проведение уточняющих обсервационных исследований в целях совершенствования ведения больных ТБ с отдельными значимыми СЗ и состояниями.

Заключение

Наличие СП (в первую очередь ВИЧ-инфекции, ЗП, последствий употребления ПАВ) является значимым фактором риска НБИ этиотропного лечения и летальности у больных ТБ, что необходимо учитывать при организации и планировании противотуберкулезной помощи, ведении коморбидных пациентов в клинической практике.

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. На проведение исследование получено разрешение независимого этического

комитета ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом» (протокол заседания №5.2 от 21.03.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the Local Ethics Committee of Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control (Protocol No. 5.2 of 21.03.2023). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ДИ – доверительный интервал
ЗП – заболевание печени
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ЛИ – летальный исход
ЛУ – лекарственная устойчивость
НБИ – неблагоприятный исход
ОШ – отношение шансов
ПАВ – психоактивное вещество

ПЗ – психическое заболевание
СД – сахарный диабет
СЗ – сопутствующее заболевание
СП – сопутствующая патология
ТБ – туберкулез
ХНЗЛ – хроническое неспецифическое заболевание легких
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХТ – химиотерапия
АТО (adverse treatment outcome) – неблагоприятный исход лечения

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>. Accessed: 12.04.2024.
2. Эпидемиология, профилактика и лечение туберкулеза в г. Москве, 2022 г. Под ред. проф. Е.М. Богородской. М.: МНПЦБТ, 2023 [Epidemiologia, profilaktika i lechenie tuberkuleza v g. Moskve, 2022 g. Pod red. prof. EM Bogorodskoi. Moscow: MNPTsBT, 2023 (in Russian)].
3. Nowiński A, Wesołowski S, Korzeniewska-Koseła M. The impact of comorbidities on tuberculosis treatment outcomes in Poland: A national cohort study. *Front Public Health*. 2023;11:1253615. DOI:10.3389/fpubh.2023.1253615
4. Казимирова Н.Е., Артемьев А.М., Амирова З.Р., Златовев А.М. Проблемы диагностики туберкулеза у пациентов с разной коморбидностью. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(6):61-2 [Kazimirova NE, Artemiev AM, Amirova ZR, Zlatorev AM. Problems of diagnostics of tuberculosis in the patients with various co-morbidities. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(6):61-2 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2019-97-6-61-62
5. Богородская Е.М., Чижова О.В., Белиловский Е.М., и др. Смертность больных туберкулезом в мегаполисе в условиях внешней и внутренней миграции. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2023;11(2):3-18 [Bogorodskaya EM, Chizhova OV, Belilovsky EM, et al. Mortality of tuberculosis patients in the metropolis in the conditions of external and internal migration. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2023;11(2):3-18 (in Russian)]. DOI:10.54921/2413-0346-2023-11-2-3-18
6. Framework for collaborative action on tuberculosis and comorbidities. Geneva: World Health Organization, 2022. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240055056>. Accessed: 12.04.2024.
7. Fløe A, Hilberg O, Wejse C, et al. Comorbidities, mortality and causes of death among patients with tuberculosis in Denmark 1998–2010: A nationwide, register-based case-control study. *Thorax*. 2018;73(1):70-7. DOI:10.1136/thoraxjnl-2016-209240
8. Samuels JP, Sood A, Campbell JR, et al. Comorbidities and treatment outcomes in multidrug resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):4980. DOI:10.1038/s41598-018-23344-z
9. Гудиева И.Р., Малиев Б.М., Кобесов Н.В., и др. Заболеваемость сопутствующей патологией впервые выявленных больных туберкулезом взрослых. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(3):21-6 [Gudieva IR, Maliev BM, Kobesov NV, et al. The incidence of comorbidities in new adult tuberculosis cases. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(3):21-6 (in Russian)]. DOI:10.58838/2075-1230-2023-101-3-21-26
10. Скворцова Е.С., Бородулина Е.А., Осадчук А.М. Инфильтративный туберкулез легких, язвенная болезнь желудка и ВИЧ-инфекция (коморбидность и мультиморбидность заболеваний). *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(12):62-6 [Skvortsova ES, Borodulina EA, Osadchuk AM. Infiltrate pulmonary tuberculosis, gastric ulcer and HIV infection (comorbidity and multimorbidity). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(12):62-6 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2016-94-12-62-66
11. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Михайловский А.М. Особенности туберкулеза при его сочетании с сахарным диабетом и ВИЧ-инфекцией. *Врач*. 2018;29(12):18-22 [Komissarova OG, Abdullaev RYu, Mikhailovsky AM. Features of tuberculosis in its concurrence with diabetes mellitus and HIV infection. *Vrach*. 2018;29(12):18-22 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877305-2018-12-04
12. Yamaguti VH, Rijo RC, Crepaldi NY, et al. Charlson Comorbidities Index importance evaluation as a predictor to tuberculosis treatments outcome in the state of São Paulo, Brazil. *Procedia Computer Sci*. 2018;138:258-63. DOI:10.1016/j.procs.2018.10.037
13. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации, 2022. Режим доступа: http://roftb.ru/netcat_files/userfiles/project%202023.pdf?ysclid=lbwosudzv1805407054. Ссылка активна на 04.04.2024 [Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii, 2022. Available at: http://roftb.ru/netcat_files/userfiles/project%202023.pdf?ysclid=lbwosudzv1805407054. Accessed: 04.04.2024 (in Russian)].
14. van Boven JF, Román-Rodríguez M, Palmer JF, et al. Comorbidome, pattern, and impact of asthma-COPD overlap syndrome in real life. *Chest*. 2016;149(4):1011-20. DOI:10.1016/j.chest.2015.12.002

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.05.2024



OMNIDOCTOR.RU

Сравнительная оценка клинической эффективности применения противовирусных препаратов прямого действия у амбулаторных пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями

К.В. Козлов, О.В. Мальцев, К.В. Касьяненко[✉], В.С. Сукачев, Ю.И. Ляшенко, А.А. Косухина

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценить клиническую эффективность и безопасность, а также частоту госпитализации в стационар у лиц с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) при их лечении противовирусными препаратами с прямым механизмом действия (риамиловир и умифеновир) в амбулаторных условиях.

Материалы и методы. В исследование вошли 150 амбулаторных пациентов с ОРВИ в возрасте 18–27 лет: 50 пациентов получали риамиловир в режиме 250 мг 3 раза в стуки на протяжении 5 дней, во вторую группу вошли 50 пациентов, получавших умифеновир в режиме 200 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней, в третью – 50 лиц, которые получали только патогенетическое лечение.

Результаты. Использование противовирусных препаратов прямого действия характеризовалось наименьшей выраженностью боли и ломоты в теле, общей слабости в группе пациентов, получавших риамиловир, отмечены наименьшие значения выраженности ринита, кашля, зафиксирована наименьшая выраженность повышения температуры в утренние часы по сравнению с другими группами. Прием противовирусного препарата риамиловир приводил к сокращению длительности болезни за счет уменьшения длительности лихорадки, в том числе фебрильной. В группе пациентов, получавших риамиловир, наблюдалась наименьшая частота выявления возбудителей на 6-е сутки наблюдения. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между исследуемыми группами по данному показателю, амбулаторное лечение риамиловиром сопровождалось минимальным количеством случаев заболевания, потребовавших госпитализации.

Заключение. Применение препаратов прямого противовирусного действия способствует быстрому купированию симптомов ОРВИ у пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях. Наиболее выраженную эффективность (клиническую и лабораторную) показал противовирусный препарат риамиловир.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, острые респираторные заболевания, риамиловир, нуклеозидные аналоги, ОРВИ, умифеновир

Для цитирования: Козлов К.В., Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Сукачев В.С., Ляшенко Ю.И., Косухина А.А. Сравнительная оценка клинической эффективности применения противовирусных препаратов прямого действия у амбулаторных пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями. Терапевтический архив. 2024;96(8):797–803. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202911

© ООО «КОНСУЛЬТИРУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) продолжают оставаться важной проблемой здравоохранения из-за их высокой распространенности и заболеваемости по сравнению с другими инфекционными болезнями. По оценкам экспертов, вирусные инфекции в периоды эпидемий затрагивают от 10 до 20% населения страны, а размер экономических потерь оценивается в десятки миллиардов [1]. Респираторные заболевания вирусной этиологии неизменно занимают лидирующие позиции среди причин временной утраты трудоспособности; наибольшее число пациентов с ОРВИ получают медицинскую помощь в амбулаторных условиях, нанося существенный экономический ущерб государственному бюджету [2, 3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, количество летальных исходов, прямо или косвенно связанных с гриппом и осложнениями ОРВИ, во всем мире составляет более 450 тыс. ежегодно;

вместе с тем арсенал противовирусных средств, которыми располагает медицина в отношении возбудителей этих заболеваний, на сегодняшний день ограничен [4–8]. Нами проведено исследование, посвященное оценке эффективности, безопасности и влияния на частоту госпитализации препаратов прямого противовирусного действия – нуклеозидного аналога риамиловира и ингибитора фузии умифеновира – у амбулаторных пациентов с диагнозом ОРВИ. Выбор лекарственных препаратов для исследования обоснован имеющимися данными об их эффективности в терапии ОРВИ, подтвержденными рядом крупных исследований и рекомендациями Минздрава России по лечению ОРВИ у взрослых [9–15].

Материалы и методы

В исследование вошли 150 пациентов с ОРВИ в возрасте 18–27 лет, обратившихся за амбулаторной медицинской помощью в клинику инфекционных болезней

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Касьяненко Кристина Валерьевна – канд. мед. наук, препод. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний). E-mail: dr.snegur@gmail.com

Козлов Константин Вадимович – д-р мед. наук, проф., нач. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)

Мальцев Олег Вениаминович – канд. мед. наук, доц., зам. нач. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)

[✉]Kristina V. Kasyanenko. E-mail: dr.snegur@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9294-7346

Konstantin V. Kozlov. ORCID: 0000-0002-4398-7525

Oleg V. Maltsev. ORCID: 0000-0002-6286-9946

Comparative assessment of the clinical effectiveness of direct-acting antiviral drugs in outpatient patients with acute respiratory viral infections

Konstantin V. Kozlov, Oleg V. Maltsev, Kristina V. Kasyanenko[✉], Vitalii S. Sukachev, Yuri I. Lyashenko, Anastasia A. Kosuhina

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the clinical effectiveness, safety and compare the incidence of hospitalization during treatment with antiviral drugs with a direct mechanism of action (riamilovir and umifenovir) in people with acute respiratory viral infections (ARVI) in an outpatient setting.

Materials and methods. The study included 150 outpatients with ARVI aged 18–27 years: 50 patients received riamilovir 250 mg 3 times a day for 5 days, the second group included 50 patients who received umifenovir 200 mg 4 times a day for 5 days, 50 individuals received only pathogenetic treatment.

Results. The use of direct-acting antiviral drugs was characterized by the least severity of pain and aches in the body, general weakness, and in the group of patients receiving riamilovir, the lowest severity of rhinitis, cough, and the lowest morning body temperature were recorded compared to other groups. In riamilovir group reduction in the duration of the disease was observed. The lowest frequency of ARVI pathogens detection was observed on the 6th day in riamilovir group. Outpatient treatment with riamilovir was accompanied by a minimal number of cases of the disease requiring hospitalization.

Conclusion. The use of direct antiviral drugs contributes to the rapid relief of ARVI symptoms in patients receiving medical care on an outpatient basis. The antiviral drug riamilovir showed the most pronounced effectiveness (clinical and laboratory).

Keywords: acute respiratory viral infections, acute respiratory diseases, riamilovir, nucleoside analogues, ARVI, umifenovir

For citation: Kozlov KV, Maltsev OV, Kasyanenko KV, Sukachev VS, Lyashenko YuI, Kosuhina AA. Comparative assessment of the clinical effectiveness of direct-acting antiviral drugs in outpatient patients with acute respiratory viral infections. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(8):797–803. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202911

ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» (Санкт-Петербург) в первые 72 ч с момента появления первых симптомов ОРВИ и не имевших показаний для госпитализации в стационар. Диагноз устанавливался на основании жалоб, анамнеза, данных объективного обследования пациента в соответствии с методическими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике острых респираторных заболеваний и гриппа в Вооруженных силах Российской Федерации.

Перед включением в исследование участниками подписано добровольное информированное согласие. Проведение исследования одобрено решением локального этического комитета от 26 сентября 2023 г., протокол №281.

Пациенты были разделены на 3 группы. Рандомизация осуществлялась согласно таблице случайных чисел, стратифицированных до начала исследования.

Первую группу составили 50 пациентов, получавших, помимо стандартного патогенетического лечения, противовирусную терапию (ПВТ) риамиловиром в режиме 250 мг 3 раза в сутки на протяжении 5 дней, во вторую группу вошли 50 пациентов, получавших умифеновир в режиме 200 мг 4 раз в сутки в течение 5 дней. Третья группа состояла из 50 лиц, получавших только патогенетическое лечение согласно рекомендациям [12, 13]. Стандартное патогенетическое лечение включало дезинтоксикационную терапию, жаропонижающие, отхаркивающие, антиконгестантные лекарственные препараты.

Пациенты включены в исследование в эпидемический период по гриппу и ОРВИ с ноября 2023 по март 2024 г.

Для оценки клинической эффективности исследуемых схем лечения амбулаторных пациентов с ОРВИ оценивали длительность и выраженность основных клинических признаков заболевания (ринит, боль в горле, кашель, боль и ломота в теле, общая слабость, головная боль, озноб, жар и потливость, лихорадка в утреннее и вечернее время), извлеченных из дневников самонаблюдения, которые велись пациентами в течение всего периода наблюдения – 15 сут с момента включения в исследование. Выраженность указанных симптомов ранжировалась по шкале от 0 до 3 баллов.

Безопасность применения исследуемых схем лечения оценивали на основании частоты развития нежелательных явлений различной степени тяжести по данным субъективных жалоб в соответствии с текущей версией СТСАЕ, о которых пациенты сообщали посредством телефонного контакта и дополнительно отражали в дневниках самонаблюдения. Дневник самонаблюдения пациенты сдавали по окончании (15-е сутки) исследования.

На протяжении всего периода наблюдения отслеживали лиц, которым в ходе лечения потребовалась госпитализация (при развитии длительной лихорадки на фоне среднетяжелого течения заболевания и осложнений в любой из исследуемых групп). При этом проводили сравнение частоты госпитализации пациентов в сравниваемых группах.

Информация об авторах / Information about the authors

Сукачев Виталий Сергеевич – канд. мед. наук, ст. препод. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)

Ляшенко Юрий Иванович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)

Косухина Анастасия Александровна – слушатель фак-та руководящего медицинского состава

Vitalii S. Sukachev. ORCID: 0000-0003-0468-0165

Yuri I. Lyashenko. ORCID: 0000-0001-9163-7012

Anastasia A. Kosuhina. ORCID: 0009-0001-9738-6709

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту и полу
Table 1. Distribution of patients by age and sex

Признак	Всего (n=150)	Группа			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
		Риамиловир (n=50) ₁	Умифеновир (n=50) ₂	Без ПВТ (n=50) ₃			
Возраст, лет	24 [21; 26]	24 [22; 26]	24 [22; 26]	23 [20; 24]	0,57	0,007	0,016
Мужчины, абс. (%)	144/150 (96)	49/50 (98)	47/50 (94)	48/50 (96)	1,0	1,0	1,0
Женщины, абс. (%)	11/150 (4)	1/50 (2)	3/50 (6)	2/50 (4)	1,0	1,0	1,0

Таблица 2. Длительность заболевания пациентов из сравниваемых групп
Table 2. Duration of the disease in patients of the study groups

Признак	Всего (n=150)	Группа			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
		Риамиловир (n=50) ₁	Умифеновир (n=50) ₂	Без ПВТ (n=50) ₃			
Длительность, дни	5,44±1,43	4,96±1,33	5,58±1,52	5,78±1,3	0,037	0,001	0,351

Таблица 3. Длительность клинических проявлений заболевания у пациентов из сравниваемых групп
Table 3. Duration of clinical manifestations of the disease in patients of the study groups

Признак	Группа			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	Риамиловир (n=50) ₁	Умифеновир (n=50) ₂	Без ПВТ (n=50) ₃			
Ринит	4,5±1,08	4,82±1,75	5,04±1,76	0,299	0,135	0,616
Боль в горле	4,21±1,68	4,44±1,62	4,61±1,8	0,362	0,503	0,707
Кашель	3,79±1,31	4,34±1,68	4,23±1,24	0,097	0,098	0,783
Боль и ломота в теле	2,5±1,04	2,98±1,35	3,17±1,16	0,085	0,005	0,259
Общая слабость	3,0±1,22	3,20±1,26	3,29±1,74	0,345	0,572	0,809
Головная боль	2,82±1,21	3,02±1,42	3,11±1,29	0,609	0,318	0,651
Озноб/жар/потливость	2,2±0,84	2,21±1,01	3,91±2,09	0,777	<0,05	<0,05
Лихорадка	2,14±0,94	2,58±0,85	3,08±1,13	0,007	0,003	0,632
Фебрильная лихорадка	1,06±0,25	1,57±0,66	1,69±0,74	0,022	<0,05	0,027

Дополнительно оценивали наличие генетического материала возбудителей ОРВИ в биоматериале, собранном со слизистых оболочек верхних дыхательных путей (носоглотка), в трех контрольных точках: I точка – 1-й день исследования, II точка – 4-й день исследования, III точка – 6-й день исследования.

Значения возраста пациентов из исследуемых групп представлены в виде медианы (*Me*), 25 и 75% квартилей (*Q1*; *Q3*) при сравнении количественных признаков независимых групп. Средние выборочные значения количественных признаков сравниваемых показателей представлены в виде среднего значения (*M*), в таблицах – $M \pm SD$, где *SD* – стандартное отклонение. Для статистической обработки полученных данных выбраны непараметрические методы статистического анализа. Для сравнения признаков, характеризующихся непрерывными случайными величинами, в независимых группах выбран *U*-критерий Манна–Уитни. Для сравнения категориальных переменных использовали точный тест Фишера. Уровнем статистической значимости выбран $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен с использованием библиотеки SciPy пакета для научных исследований Anaconda языка Python.

Результаты

Пациенты из группы, не получавшей ПВТ, были незначительно моложе пациентов, получавших риамиловир ($p < 0,05$). Мужчины составили 96% исследуемой популяции (табл. 1).

При оценке длительности заболевания по данным дневников самонаблюдения установлено, что средняя продолжительность болезни составила 5,44±1,43 дня. Наименьшая длительность заболевания зарегистрирована в группах пациентов, получавших противовирусный препарат риамиловир, по сравнению с лицами, получавшими умифеновир или только стандартную терапию ($p < 0,05$). Длительность болезни пациентов из сравниваемых групп представлена в табл. 2.

Результаты анализа длительности основных клинических симптомов у пациентов из сравниваемых групп представлены в табл. 3.

Длительность жара, озноба и потливости у пациентов независимо от принимаемого противовирусного препарата была статистически значимо ниже, чем у пациентов из группы, где ПВТ не назначалась ($p < 0,05$).

Общая продолжительность лихорадки была статистически значимо меньше в группе пациентов, принимавших

Таблица 4. Выраженность клинических проявлений заболевания у пациентов из сравниваемых групп за период наблюдения

Table 4. The severity of clinical manifestations of the disease in patients of the study groups for the observation period

Признак	Группа			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	Риамилловир (n=50) ₁	Умифеновир (n=50) ₂	Без ПВТ (n=50) ₃			
Ринит, баллов	1,24±0,43	1,34±0,49	1,36±0,56	0,031	0,022	0,85
Боль в горле, баллов	1,35±0,55	1,38±0,57	1,45±0,62	0,576	0,091	0,273
Кашель, баллов	1,27±0,47	1,4±0,52	1,43±0,56	0,012	0,006	0,85
Боль и ломота в теле, баллов	1,4±0,6	1,35±0,51	1,61±0,68	0,871	0,006	0,002
Общая слабость, баллов	1,29±0,5	1,31±0,5	1,48±0,6	0,781	0,006	0,01
Головная боль, баллов	1,38±0,51	1,37±0,51	1,45±0,63	0,831	0,556	0,407
Озноб/жар/потливость, баллов	1,27±0,47	1,3±0,48	1,28±0,58	0,687	0,518	0,254
Температура тела (утро), °C	36,91±0,61	36,99±0,62	37,09±0,68	0,021	0,003	0,077
Температура тела (вечер), °C	36,87±0,59	37±0,59	37,04±0,59	0,007	< 0,05	0,271

риамилловир ($p=0,007$, $0,003$). Фебрильная лихорадка длилась меньше у пациентов, получавших как риамилловир, так и умифеновир, однако наименьшая длительность зафиксирована среди лиц, получавших риамилловир ($p<0,05$).

Длительность жалобы на ломоту в теле как одно из проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации в группе пациентов, получавших риамилловир, была статистически значимо меньше, чем в группе лиц, получавших только стандартную терапию ($p=0,05$). При этом оценку исходных данных выполняли комплексно за весь период наблюдения (т.е. сравнивали диапазоны данных) для каждой группы пациентов для получения большей репрезентативности.

Средние значения выраженности рассматриваемых симптомов ОРВИ у пациентов из сравниваемых групп представлены в **табл. 4**.

Выраженность клинических проявлений в виде ринита, кашля, температуры тела утром и вечером была статистически значимо ниже в группе пациентов, получавших противовирусный препарат риамилловир, по сравнению с пациентами из других групп ($p<0,05$). Выраженность боли и ломоты в теле, а также общей слабости была статистически значимо ниже в группах пациентов, получавших противовирусные препараты, по сравнению с группой без ПВТ ($p<0,05$).

В ходе исследования получены образцы биоматериала в количестве 404 проб. На 1, 4, 6-е сутки наблюдения забор биоматериала осуществлен у 108 (72%) пациентов; на I и II точках – у 38 (25,3%) пациентов, только в I точке – у 4 (2,7%) пациентов.

Результаты, полученные при оценке частоты элиминации возбудителей ОРВИ в 1, 4, 6-е сутки наблюдения на фоне различных схем лечения, представлены в **табл. 5**.

Возбудители ОРВИ идентифицированы у 36% пациентов, на 6-е сутки наблюдения возбудители выявлены у 11,33% пациентов. Наиболее часто обнаруживались РНК риновируса (27,8% случаев) и РНК вируса гриппа А (20,37% случаев), РНК метапневмовируса и аденовирусов (12,96%). В группе пациентов, не получавших ПВТ, отсутствие элиминации возбудителей ОРВИ к 6-м суткам наблюдения отмечено в 24% случаев. Это существенно превышало частоту выявления возбудителей при контрольном исследовании материала из носоглотки

в группах пациентов, получивших ПВТ риамилловиром ($p=0,001$).

В течение всего периода наблюдения мы регистрировали случаи, в которых пациентам из сравниваемых групп потребовалась госпитализация. Причиной ее являлось полное отсутствие регресса клинических проявлений среднего течения ОРВИ на фоне проводимой комплексной терапии. Полученные данные представлены в **табл. 6**.

На всем протяжении исследования пациенты не отмечали нежелательных явлений, которые могли быть связаны с приемом исследуемых препаратов.

Обсуждение

Глобализация, интенсивные миграционные процессы и существенные изменения экологических факторов способствуют распространению как известных, так и новых вирусных инфекций. Прогнозирование появления и последствий распространения новых вирусных патогенов становится все более сложным: последняя глобальная пандемия, вызванная SARS-CoV-2, привела к значительным потерям человеческих жизней и со всей очевидностью продемонстрировала необходимость разработки противовирусных препаратов с широким спектром активности и уникальными механизмами действия, наряду с поиском оптимальных и наиболее эффективных лечебных стратегий. Полученные нами результаты свидетельствуют о целесообразности применения исследуемой ПВТ у пациентов с ОРВИ в амбулаторных условиях, что в целом согласуется с результатами, полученными ранее при применении указанных соединений в стационаре [16–19].

С учетом развития лекарственной устойчивости вирусов к существующим препаратам при выборе лекарственного средства необходимо учитывать особенности механизма действия препарата, в том числе его мультимодальность: так, по данным Д. Мушкарова и др., умифеновир влияет на ключевые стадии взаимодействия вируса с клеткой, действуя в двух направлениях: как агент прямого действия (DAA – direct-acting agent), непосредственно атакующий вирус, и как агент, нацеленный на клетки-хозяева (HTA – host-targeting agent), вмешиваясь в клеточные механизмы, участвующие в жизненном цикле вируса. Кроме того, умифеновир воздействует на одну или несколько стадий жизненного цикла вируса, включая прикрепление,

Таблица 5. Частота выявления возбудителей ОРВИ в сравниваемых группах
Table 5. Frequency of detection of acute respiratory viral pathogens in the study groups

Возбудитель	Всего (n=150)			Риамилловир (n=50)			Умифеновир (n=50)			Без ПВТ (n=50)		
	ПЦР1	ПЦР2	ПЦР3	ПЦР1	ПЦР2	ПЦР3	ПЦР1	ПЦР2	ПЦР3	ПЦР1	ПЦР2	ПЦР3
PHK Iv – Influenza virus A	11/150	9/150	4/150	0/50	0/50	0/50	7/50	6/50	1/50	4/50	3/50	3/50
PHK Iv – Influenza virus A/ H1N1pdm2009	1/150	0/150	0/150	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
PHK Iv – Influenza virus B	2/150	1/150	1/150	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	2/50	1/50	1/50
PHK hRSv – Respiratory Syncytial virus	3/150	2/150	2/150	1/50	0/50	0/50	1/50	1/50	1/50	1/50	1/50	1/50
PHK hMpv – Metapneumovirus	7/150	2/150	2/150	3/50	1/50	1/50	0/50	0/50	0/50	4/50	1/50	1/50
PHK hCv – Coronavirus	5/150	3/150	2/150	2/50	1/50	0/50	1/50	1/50	0/50	2/50	1/50	2/50
PHK hRv – Rhinovirus	15/150	9/150	5/150	6/50	4/50	0/50	6/50	2/50	2/50	3/50	3/50	3/50
ДНК hAdv – Adenovirus B, C, E	7/150	1/150	1/150	2/50	0/50	0/50	2/50	0/50	0/50	3/50	1/50	1/50
ДНК hBv – Bocavirus	0/150	0/150	0/150	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
PHK hPiv – Parainfluenza virus	3/150	1/150	0/150	2/50	0/50	0/50	1/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50
Всего	54/150 (36%)	28/150 (18,67%)	17/150 (11,33%)	16/50 (32%)	6/50 (12%)	1/50 (2%)	19/50 (38%)	11/50 (22%)	4/50 (8%)	19/50 (38%)	11/50 (22%)	12/50* (24%)

* $p=0,001$ при сравнении частоты выявления возбудителей на 6-е сутки наблюдения в группе пациентов без ПВТ по сравнению с группой пациентов, получавших риамилловир; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Таблица 6. Число госпитализированных пациентов из сравниваемых групп
Table 6. Number of hospitalized patients of the study groups

Признак	Всего (n=150)	Группа			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
		Риамилловир (n=50) ₁	Умифеновир (n=50) ₂	Без ПВТ (n=50) ₃			
Госпитализация, человек	6/150 (4%)	1/50 (2%)	2/50 (4%)	3/50 (6%)	0,489	0,617	1,0

интернализацию и репликацию, обуславливая тем самым широкий противовирусный спектр, включая вирусы, лишенные гемагглютиниона [20–22].

Более выраженную эффективность нуклеозидного аналога, полученную в нашем исследовании, мы связываем со способностью исходных нуклеозидов хорошо проникать через клеточную мембрану как ДНК, так и РНК-содержащих вирусов с дальнейшей трансформацией в аналоги нуклеозидтрифосфата посредством трех последовательных фосфорилирований и действовать на вирусные полимеразы, часть из которых обладает, помимо функции синтеза РНК, функцией синтеза белковых праймеров [15, 23–26]. Однако для повышения репрезентативности исследования мы считаем целесообразным увеличить исследуемую выборку для более детальной оценки динамики заболевания у различных групп пациентов.

Заключение

Таким образом, противовирусный препарат риамилловир, с нашей точки зрения, продемонстрировал статистически значимо большую клиническую эффективность при применении у пациентов с ОРВИ в амбулаторных условиях. Применение риамилловира приводило к сокращению длительности лихорадки, в том числе фебрильной, значимому снижению выраженности интоксикационных проявлений, ринита, кашля по сравнению с другими группами. При этом наше исследование имеет некоторые ограничения: нельзя исключить возможное влияние отсутствия случаев гриппа, характеризующегося более выраженным и продолжительным течением острого периода, в группе пациентов, получавших риамилловир, на полученные в ходе исследования различия в клинических проявлениях респираторной инфекции. Также, несмотря на очевидную принадлежность

участников исследования одному возрастному диапазону, при проведении дальнейших исследований необходимо сбалансировать возрастную структуру сравниваемых групп для исключения статистической значимости различий.

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» от 26 сентября 2023 г. (протокол №281). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Kirov Military Medical Academy (protocol 281 from 26.09.2023). 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

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

ПВТ – противовирусная терапия

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Калюжин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: МИА, 2014 [Kalyuzhin OV. Ostrye respiratornye virusnye infektsii: sovremennyye vyzovy, protivovirusnyi otvet, immunoprofilaktika i immunoterapiia. Moscow: MIA, 2014 (in Russian)].
2. Романцов М.Г., Киселев О.И., Сологуб Т.В. Этиопатогенетическая фармакотерапия ОРВИ и гриппа. *Лечащий врач*. 2011;2 [Romantsov MG, Kiselev OI, Sologub TV. Etiopatogeneticheskaya farmakoterapiia ORVI i grippa. *Lechashchii vrach*. 2011;2 (in Russian)].
3. Hawkey CJ, Lanas AI; Sardinia NSAID meeting. Doubt and certainty about non-steroidal anti-inflammatory drugs in the year 2000: a multidisciplinary expert statement. *Am J Med*. 2001;110(1A):79-100. DOI:10.1016/s0002-9343(00)00651-3
4. Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А., и др. Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021;66(5-6):48-57 [Sabitov AU, Kovtun OP, Batskalevich NA, et al. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials of Riamilovir efficacy in the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021;66(5-6):48-57 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2021-66-5-6-48-57
5. Лазарева Н.Б., Журавлева М.В., Пантелеева Л.Р. ОРВИ: рациональная фармакотерапия с позиции клинической фармакологии. *Медицинский совет*. 2016;4:68-73 [Lazareva NB, Zhuravleva MV, Panteleeva LR. ARVI: rational pharmacotherapy from the standpoint of clinical pharmacology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(4):68-73 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2016-4-68-73
6. Львов Н.И., Писарева М.М., Мальцев О.В., и др. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013–2014 гг. *Журнал инфектологии*. 2014;6(3):62-79 [Lvov NI, Pisareva MM, Maltsev OV, et al. The features of ARVD etiological structure in different age and professional population groups in Saint-Petersburg during 2013–2014 epidemic season. *Journal Infectology*. 2014;6(3):62-70 (in Russian)]. DOI:10.22625/2072-6732-2014-6-3-62-70
7. Касьяненко К.В., Львов Н.И., Мальцев О.В., Жданов К.В. Нуклеозидные аналоги в терапии гриппа: история и опыт. *Журнал инфектологии*. 2019;11(3):20-6 [Kasianenko KV, Lvov NI, Maltsev OV, Zhdanov KV. Nucleoside analogues for the treatment of influenza: history and experience. *Journal Infectology*. 2019;11(3):20-6 (in Russian)]. DOI:10.22625/2072-6732-2019-11-3-20-26
8. Nguyen JT, Hoopes JD, Le MH, et al. Triple combination of amantadine, ribavirin, and oseltamivir is highly active and synergistic against drug resistant influenza virus strains in vitro. *PLoS One*. 2010;5(2). DOI:10.1371/journal.pone.0009332
9. Петров В.И., Ленева И.А., Недогода С.В. Применение отечественного противовирусного препарата с позиций доказательной медицины. *Лечащий врач*. 2011;1:71-9 [Petrov VI, Leneva IA, Nedogoda SV. Primenenie otechestvennogo protivovirusnogo preparata s pozitsii dokazatel'noi meditsiny. *Lechashchii vrach*. 2011;1:71-9 (in Russian)].
10. Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А., Львов Н.И., и др. Клиническая эффективность умифеновира при гриппе и ОРВИ (исследование АРБИТР). *Терапевтический архив*. 2019;91(3):56-63 [Pshenichnaya NYu, Bulgakova VA, Lvov NI, et al. Clinical efficacy of umifenovir in influenza and ARVI (study ARBITR). *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(3):56-63 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.03.000127
11. Сологуб Т.В., Токин И.И., Мидикари А.С., Цветков В.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом. *Инфекционные болезни*. 2017;15(3):25-32 [Sologub TV, Tokin II, Midikari AS, Tsvetkov VV. Comparative effectiveness and safety of the use of antiviral drugs in the treatment of patients with influenza. *Infektsionnye bolezni*. 2017;15(3):25-32 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2017-3-25-32
12. Бабак С.Л., Горелов А.В., Зайцев А.А., и др. Грипп у взрослых (клинические рекомендации). М.: МЗ РФ, 2022 [Babak SL, Gorelov AV, Zaitsev AA, et al. Gripp u vzroslykh (klinicheskie rekomendatsii). Moscow: MZ RF, 2022 (in Russian)].
13. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/724_1. Ссылка активна на 17.06.2024 [Ostrye respiratornye virusnye infektsii (ORVI) u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava RF. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/724_1. Accessed: 17.06.2024 (in Russian)].
14. Лиознов Д.А., Токин И.И., Зубкова Т.Г., Сорокин П.В. Практика применения отечественного противовирусного препарата в этио-

- тропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. *Терапевтический архив*. 2020;12:59-63 [Lioznov DA, Tokin II, Zubkova TG, Sorokin PV. The practice of using a domestic antiviral drug in the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(12):160-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.200427
15. Токин И.И., Зубкова Т.Г., Дроздова Ю.В., Лioznov Д.А. Опыт этиотропной терапии ОРВИ отечественным противовирусным препаратом. *Инфекционные болезни*. 2019;17(4):13-7 [Tokin II, Zubkova TG, Drozdova YuV, Lioznov DA. Experience of etiotropic therapy of acute respiratory viral infection with domestic antiviral drug. *Infeksionnye bolezni (Infectious Diseases)*. 2019;17(4):13-7 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2019-4-13-17
 16. Киселев О.И., Деева Э.Г., Мельникова Т.И., и др. Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования. *Вопросы вирусологии*. 2012;57(6):9-12 [Kiselev OI, Deyeva EG, Melnicova TI, et al. A New antiviral Drug Triazavirin: Results of Phase II Clinical Trial. *Voprosy virusologii*. 2012;57(6):9-12 (in Russian)].
 17. Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Андропова Н.В., и др. Изучение эффективности противовирусных препаратов (умифеновира, триазавирина) в отношении острых респираторных вирусных инфекций. *Казанский медицинский журнал*. 2018;99(2):215-23 [Tikhonova EP, Kuz'mina TYu, Andronova NV, et al. Study of effectiveness of antiviral drugs (umifenovir, triazavirin) against acute respiratory viral infections. *Kazan Medical Journal*. 2018;99(2):215-23 (in Russian)]. DOI:10.17816/KMJ2018-215
 18. Жданов К.В., Мальцев О.В., Касьяненко К.В., и др. Оценка клинической эффективности и безопасности применения риамиловира у лиц с острыми респираторными вирусными инфекциями при различных режимах дозирования препарата. *Терапевтический архив*. 2023;95(11):930-6 [Zhdanov KV, Maltsev OV, Kasyanenko KV, et al. Clinical efficiency and safety of riamilovir under various dosage regimens for treatment of acute respiratory viral infections in adults. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(11):930-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.11.20247
 19. Жданов К.В., Мальцев О.В., Касьяненко К.В., и др. Новые подходы к этиотропной терапии пациентов с ОРВИ препаратом риамиловир. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023;68(9-10):63-71 [Zhdanov KV, Maltsev OV, Kasyanenko KV, et al. New Approaches to Etiotropic Therapy of ARVI Patients with Riamilovir. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023;68(9-10):63-71 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2023-68-9-10-63-71
 20. Мушкарлов Д.Р., Ленков Д.Е., Бахтин В.М., и др. Молекулярный механизм действия умифеновира. Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы VI Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной году науки и технологий. 2021;2:1072-7 [Mushkarov DR, Lenkov DE, Bakhtin VM, et al. Umifenovir molecular mechanism of action. *Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsinskoi nauki i zdravookhraneniia: materialy VI Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii molodykh uchenykh i studentov, posvashchennoi godu nauki i tekhnologii*. 2021;2:1072-7 (in Russian)].
 21. Киселев О.И., Малеев В.В., Деева Э.Г., и др. Клиническая эффективность препарата Арбидол (умифеновир) в терапии гриппа у взрослых: промежуточные результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования АРБИТР. *Терапевтический архив*. 2015;87(1):88-96 [Kiselev OI, Maleev VV, Deeva EG, et al. Clinical efficacy of Arbidol (umifenovir) in the therapy of influenza in adults: Preliminary results of the multicenter double-blind randomized placebo-controlled study ARBITR. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(1):88-96 (in Russian)].
 22. Ленёва И.А., Фалынскова И.Н., Леонова Е.И., и др. Эффективность умифеновира (Арбидола) на модели экспериментальной сочетанной вирусно-бактериальной пневмонии мышей. *Антибиотики и химиотерапия*. 2014;59(9-10):17-24 [Leneva IA, Falynskova IN, Leonova EI, et al. Umifenovir (Arbidol) Efficacy in Experimental Mixed Viral and Bacterial Pneumonia of Mice. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2014;59(9-10):17-24 (in Russian)].
 23. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Русинов В.Л., и др. Изучение противовирусной активности Триазавирина в отношении возбудителя гриппа А (H5N1) в культуре клеток. *Антибиотики и химиотерапия*. 2007;52(11-12):18-20 [Loginova SYa, Borisevich SV, Rusinov VL, et al. Therapeutic Efficacy of Triazavirin, a Novel Russian Chemotherapeutic, Against Influenza Virus A (H5N1). *Antibiotiki i himioterapiya*. 2007;52(11-12):18-20 (in Russian)].
 24. Love RA, Maegley KA, Yu X, et al. The Crystal Structure of the RNA-Dependent RNA Polymerase from Human Rhinovirus: A Dual Function Target for Common Cold Antiviral Therapy. *Structure*. 2004;12(8):1533-44. DOI:10.1016/j.str.2004.05.024
 25. Roy V, Agrofoglio LA. Nucleosides and emerging viruses: A new story. *Drug Discov Today*. 2022;27(7):1945-53. DOI:10.1016/j.drudis.2022.02.013
 26. Boivin S, Cusack S, Ruigrok RW, et al. Influenza A virus polymerase: structural insights into replication and host adaptation mechanisms. *J Biol Chem*. 2010;285(37):28411-7. DOI:10.1074/jbc.R110.117531

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.06.2024



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность рабепразола для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в рамках 7-дневного неинтервенционного исследования

В.В. Цуканов^{✉1}, Е.В. Онучина², А.В. Васютин¹, Б.Б. Дамбаева², Ю.Л. Тонких¹, Н.В. Павлова³

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» СО РАН, Красноярск, Россия;

²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия;

³ООО «Др. Редди'с Лабораторис», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность 7-дневного лечения рабепразолом (Разо®) в дозе 20 мг 1 раз в сутки у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) и эзофагитом на основании мониторингирования результатов рН-импедансометрии желудка и пищевода и оценки клинической симптоматики.

Материалы и методы. Обследованы 30 больных с типичными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). В исследование включались пациенты, которым проведены рН-импедансометрия, эндоскопическое обследование и назначено лечение рабепразолом в дозе 20 мг 1 раз в день. Клинический мониторинг осуществлялся во время трех визитов: до начала лечения, через 3 и 7 дней лечения. Контрольная рН-импедансометрия выполнялась через 7 дней терапии. Третий визит являлся конечной точкой исследования.

Результаты. Через 7 дней лечения ответ для изжоги составил 86,7% в общей группе пациентов с ГЭРБ, 94,4% – у лиц с НЭРБ и 75,0% – у больных с эзофагитом в стадии А и В. После 7-дневной терапии рабепразолом мы зарегистрировали у больных ГЭРБ достоверное снижение общего количества рефлюксов (с 88 до 54; $p < 0,001$), количества кислых рефлюксов (с 53 до 22; $p < 0,001$), индекса DeMeester (с 23,81 до 7,62; $p < 0,001$), АЕТ (с 7,54 до 2,01; $p < 0,001$) в пищеводе и увеличение медианы суточной рН (с 1,8 до 5,4; $p < 0,001$) и времени с рН > 4 в желудке (с 2,57 ч и 10,7% до 12,3 ч и 51,3%; $p < 0,001$). Семидневная терапия рабепразолом сопровождалась выраженным улучшением у больных ГЭРБ по всем параметрам качества жизни. Сто процентов пациентов с ГЭРБ оценивали свою удовлетворенность терапией как «хорошую» и «очень хорошую».

Заключение. В результате 7-дневной терапии пациентов с НЭРБ и эзофагитом препаратом Разо® в дозе 20 мг/сут получен прекрасный клинический ответ, подтвержденный выраженной оптимизацией показателей рН-импедансометрии.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рабепразол, рН-импедансометрия, лечение, качество жизни

Для цитирования: Цуканов В.В., Онучина Е.В., Васютин А.В., Дамбаева Б.Б., Тонких Ю.Л., Павлова Н.В. Эффективность рабепразола для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в рамках 7-дневного неинтервенционного исследования. Терапевтический архив. 2024;96(8):804–811. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202895

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из наиболее частых патологий в клинике внутренних болезней и характеризуется разнообразием клинических проявлений и возможностью прогрессирования [1–3]. Диагностика ГЭРБ до настоящего времени относится к числу сложных проблем и не имеет «золотого стандарта» [4]. Широко обсуждаются патофизиологические аспекты ГЭРБ [5]. С учетом того, что около 30% пациентов с ГЭРБ не отвечают на терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП), современные подходы к ведению пациентов требуют тщательного анализа симптоматики, применения рН-импедансометрии для повышения эффективности терапии [6]. Активно обсуждается и совершенствуется понимание модификации диеты, дополнительных медикаментозных средств и хирургических технологий для достижения оптимального ответа на лечение

[7–10]. В этой связи изучение эффективности лечения различных вариантов ГЭРБ под контролем показателей рН-импедансометрии пищевода является безусловно актуальным.

Цель исследования – оценить эффективность 7-дневного лечения рабепразолом (Разо®) в дозе 20 мг 1 раз в сутки у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) и эзофагитом на основании мониторингирования результатов рН-импедансометрии желудка и пищевода и оценки клинической симптоматики.

Материалы и методы

Двухцентровое проспективное обсервационное неинтервенционное исследование «Влияние рабепразола (Разо® 20 мг) на клинические проявления и показатели рН-импедансометрии желудка и пищевода у пациентов с ГЭРБ (PION)» (The effect of rabePrazole on clInical manifestations and pH

Информация об авторах / Information about the authors

✉Цуканов Владислав Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. клиническим отд-нием патологии пищеварительной системы взрослых и детей Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера ФГБУН ФИЦ КНЦ. E-mail: gastro@impn.ru

Онучина Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. терапии терапевтического фак-та ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО

Васютин Александр Викторович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. клинического отд-ния патологии пищеварительной системы взрослых и детей Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера ФГБУН ФИЦ КНЦ

✉Vladislav V. Tsukanov. E-mail: gastro@impn.ru; ORCID: 0000-0002-9980-2294

Elena V. Onuchina. ORCID: 0000-0003-1954-6639

Alexander V. Vasyutin. ORCID: 0000-0002-6481-3196

Efficacy of rabeprazole for the treatment of gastroesophageal reflux disease in a 7-day non-interventional trial

Vladislav V. Tsukanov^{✉1}, Elena V. Onuchina², Alexander V. Vasyutin¹, Bairma B. Dambaeva², Julia L. Tonkikh¹, Nadezhda V. Pavlova³

¹Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center", Krasnoyarsk, Russia;

²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia;

³Dr. Reddy's Laboratories Ltd, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy of seven-day treatment with rabeprazole (Razo®) 20 mg once daily in patients with NERD and esophagitis based on monitoring the results of pH-impedancemetry of the stomach and esophagus and assessment of clinical symptoms.

Materials and methods. Thirty patients with typical GERD manifestations were examined. The study included patients who underwent pH-impedancemetry, endoscopic examination, and were prescribed treatment with rabeprazole at a dose of 20 mg once a day. Clinical monitoring was performed during three visits: before treatment, after 3 days, and after 7 days of treatment. Control pH-impedancemetry was performed after 7 days of therapy. The third visit was the endpoint of the study.

Results. After 7 days of treatment, the response rate for heartburn was 86.7% in the overall group of patients with GERD, 94.4% in those with NERD, and 75.0% in patients with esophagitis stage A and B. After 7 days of therapy with rabeprazole, we registered a significant decrease in the total number of refluxes (from 88 to 54; $p<0.001$), the number of acid refluxes (from 53 to 22; $p<0.001$), the DeMeester index (from 23.81 to 7.62; $p<0.001$), and AET (from 7.54 to 2.01; $p<0.001$) in the esophagus and an increase in the median daily pH (from 1.8 to 5.4; $p<0.001$) and the time with pH>4 in the stomach (from 2.57 hours and 10.7% up to 12.3 hours and 51.3%; $p<0.001$). 7-day therapy with rabeprazole was accompanied by a significant improvement in GERD patients in all parameters of quality of life. 100% of patients with GERD rated their satisfaction with therapy as "good" and "very good".

Conclusion. As a result of 7-day therapy of patients with NERD and esophagitis with Razo® at a dose of 20 mg per day, an excellent clinical response was obtained, confirmed by a marked optimization of pH-impedancemetry parameters.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, rabeprazole, pH-impedancemetry, treatment, quality of life

For citation: Tsukanov VV, Onuchina EV, Vasyutin AV, Dambaeva BB, Tonkikh JuL, Pavlova NV. Efficacy of rabeprazole for the treatment of gastroesophageal reflux disease in a 7-day non-interventional trial. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(8):804–811. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202895

measurements in the stomach and esophagus in patients with GERD) проведено с 27.02.2023 по 30.03.2024.

Всего в исследование включены 30 больных ГЭРБ (14 мужчин и 16 женщин, средний возраст – 46,7±2,6 года). НЭРБ диагностирована у 18 пациентов (8 мужчин и 10 женщин, средний возраст – 49,0±3,4 года), эрозивный эзофагит (ЭЭ) в стадии А–В отмечался у 12 человек (6 мужчин и 6 женщин, средний возраст – 43,2±4,0 года). Клинический осмотр и эндоскопическое обследование пациентов проводились на базе лечебно-диагностического отделения клиники НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ и консультативно-диагностического центра ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО.

В соответствии с решением врача-исследователя в условиях реальной клинической практики для купирования клинических проявлений ГЭРБ пациенту рекомендован прием препарата Разо® (Dr. Reddy's Laboratories, Индия) в дозе 20 мг 1 раз в день.

Критерии включения в исследование:

1. Подписание информированного согласия пациентом на участие в исследовании.

2. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет.

3. Наличие типичных клинических симптомов ГЭРБ (наличие изжоги с частотой не реже 1 раза в неделю).

4. Наличие эндоскопического обследования, уточняющего клинический диагноз ГЭРБ.

5. Диагностика НЭРБ или эзофагита стадии А и В по Лос-Анджелесской классификации.

6. Наличие рН-импедансометрии пищевода и желудка с исходными данными, верифицирующими кислый рефлюкс.

7. Наличие назначения препарата Разо® в дозе 20 мг 1 раз в сутки по усмотрению лечащего врача.

Критерии исключения:

1. Употребление каких-либо ИПП или других кислотоподавляющих препаратов в течение последних 14 дней.

2. Наличие резистентности или непереносимости рabeprazole.

3. Наличие противопоказаний к рН-импедансометрии (выраженный эзофагит, варикозное расширение вен пищевода, кровотечение, стеноз и непроходимость и др.).

4. Диагностика эзофагита стадии С и D по Лос-Анджелесской классификации.

5. Умеренная/тяжелая печеночная недостаточность.

6. Умеренная/тяжелая почечная недостаточность.

Информация об авторах / Information about the authors

Дамбаева Байрма Байровна – ассистент каф. терапии терапевтического факультета ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО

Тонких Юлия Леонгардовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера ФГБУН ФИЦ КНЦ

Павлова Надежда Викторовна – канд. мед. наук, мед. менеджер ООО «Др. Редди'с Лабораторис»

Bairma B. Dambaeva.

Julia L. Tonkikh. ORCID: 0000-0001-7518-1895

Nadezhda V. Pavlova. ORCID: 0000-0002-8909-8707

7. Психическое заболевание.
8. Диагностированная желчнокаменная болезнь или состояние после холецистэктомии.
9. Беременность или лактация.
10. Злоупотребление алкоголем или наркотиками.
11. Любое желудочно-кишечное или заболевание других органов и систем, которое может подвергнуть пациента риску, исказить результаты или помешать участию пациента в исследовании.
12. Пациенты, перенесшие абдоминальную хирургическую операцию.

Обследование пациентов проводилось во время трех визитов: 0-й визит – до начала лечения, 1-й визит – через 3 дня терапии рабепразолом, 2-й визит – через 7 дней лечения рабепразолом.

Во время 0-го визита проводился клинический осмотр с заполнением стандартных анкет, позволявших изучать анамнестические данные, симптоматику ГЭРБ и диспепсии. Качество жизни определялось с помощью опросника SF-8. Пациенты с наличием изжоги не реже 1 раза в неделю, результатами эзофагогастродуоденоскопии и 24-часовой рН-импедансометрии включались в исследование после подписания ими информированного согласия, в котором они подтверждали, что ознакомлены с целями и задачами исследования.

Пациенты с НЭРБ или ЭЭ в стадии А или В по Лос-Анджелесской классификации получали лечение препаратом Рazo® в дозе 20 мг 1 раз в день. Лечение всех больных ГЭРБ продолжалось в течение 7 дней с контрольными осмотрами и оценкой состояния больных через 3 и 7 дней. Далее лечение продолжено за рамками исследования.

Первый визит проводился через 3 дня от начала лечения рабепразолом. Клиническая динамика у пациентов с НЭРБ и эзофагитом оценивалась на основании продолжения заполнения стандартных анкет.

Второй визит осуществлялся через 7 дней терапии препаратом Рazo® в дозе 20 мг 1 раз в день. Результаты лечения оценивались на основании анализа динамики симптомов ГЭРБ и сравнении показателей исходной и заключительной 24-часовой рН-импедансометрии через 7 дней терапии. Завершение указанных процедур во время 2-го визита являлось конечной точкой исследования.

Диагностика изжоги и кислой отрыжки осуществлялась на основании Монреальского консенсуса по ГЭРБ [11]. НЭРБ определялась как наличие рефлюкс-ассоциированных симптомов при отсутствии повреждений слизистой пищевода во время эндоскопического обследования [11–13]. Диагностика диспепсии осуществлялась на основании Римских критериев IV [14]. Степень ЭЭ устанавливалась на основании Лос-Анджелесской классификации [15].

Исследование осуществляли с разрешения этического комитета ФГБНУ ФИЦ КНЦ (протокол №5 от 10.05.2023). Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

Результаты исследований оценивались согласно общепринятым методам статистического анализа. Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ Statistica (версия 7,0) и SPSS v.12.0. Для анализа статистической значимости различий качественных признаков использовалось вычисление отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ. Количественные показатели представлялись с помощью медианы (Me) и интерквартильного интервала (C25–C75). Достоверность различий количественных признаков ана-

Таблица 1. Динамика частоты типичных симптомов ГЭРБ во время лечения рабепразолом
Table 1. Dynamics of the frequency of typical GERD symptoms during treatment with rabeprazole

Время	Еженедельная изжога		Еженедельная отрыжка кислым	
	абс.	%	абс.	%
1. До лечения	30	100,0	28	93,3
2. Три дня лечения	21	70,0	16	53,3
3. После 7 дней лечения	4	13,3	1	3,3
ОШ (ДИ); p_{1-2}	26,95 (1,49–488,33); 0,004		10,02 (2,30–43,69); 0,001	
ОШ (ДИ); p_{2-3}	13,33 (3,79–46,87); <0,001		22,38 (3,75–133,47); <0,001	
ОШ (ДИ); p_{1-3}	359,22 (18,45–6986,13); <0,001		224,20 (27,77–1810,24); <0,001	

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: достоверность различий вычислена при помощи ОШ и ДИ для ОШ.

лизировалась с помощью критерия Манна–Уитни при межгрупповом анализе и критерия Вилкоксона при анализе показателей в рамках одной исследуемой группы, полученных в разные периоды времени. Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

Мы изучили динамику сочетания жалоб на еженедельную изжогу и/или еженедельную кислую отрыжку в течение 7 дней терапии рабепразолом. При анализе симптомов у всех обследованных пациентов ($n=30$) через 3 дня ответили на лечение рабепразолом (отсутствие жалоб на еженедельную изжогу и еженедельную кислую отрыжку) 26,7% больных, а через 7 дней – 86,7% пациентов (ОШ 0,06; ДИ 0,02–0,23; $p<0,001$). Иными словами, терапия рабепразолом позволила добиться прекрасного клинического эффекта через 7 дней терапии болями НЭРБ и ЭЭ. При раздельном анализе симптомов показано значительное снижение частоты еженедельной изжоги и еженедельной отрыжки (табл. 1). Заслуживает особенного внимания высокая эффективность рабепразола у пациентов с НЭРБ. Как известно, при этом субтипе ГЭРБ эффективность терапии является сравнительно невысокой [9]. В итоге ответ на лечение рабепразолом у пациентов с НЭРБ через 7 дней достигал 94,4%. У больных с ЭЭ ответ на терапию Рazo® через 7 дней составил для изжоги 75,0%.

В последнее время уделяется большое внимание исследованию клинических аспектов синдрома перекреста ГЭРБ с диспепсией. Мы обнаружили синдром перекреста изжоги с диспепсией у 73,3% (22 человека) обследованных пациентов. Через 3 дня приема рабепразола еженедельная изжога и еженедельная отрыжка кислым не определялись у 18,2% пациентов с перекрестом ГЭРБ с диспепсией и у 50% лиц без диспепсии (ОШ 0,24; ДИ 0,05–1,28; $p=0,2$). Через 7 дней лечения рабепразолом доля ответивших на терапию составила 81,8% среди больных ГЭРБ с диспепсией и 100% – среди пациентов с ГЭРБ без диспепсии (ОШ 0,24; ДИ 0,01–5,02; $p=0,49$).

Еще один фактор, который может быть ассоциирован с ответом на терапию ГЭРБ при помощи ИПП – ожирение. Одним из преимуществ рабепразола является высокая эффективность у больных с избыточной массой тела и ожире-

Таблица 2. Частота положительной динамики типичных симптомов ГЭРБ при лечении рабепразолом в зависимости от индекса массы тела
Table 2. Frequency of positive dynamics of typical GERD symptoms during treatment with rabeprazole depending on body mass index

ИМТ		Ответчики через 3 дня	Ответчики через 7 дней	ОШ (ДИ); <i>p</i>
1. Нормальная масса тела (ИМТ 18,5–25,0; <i>n</i> =14)	Абс.	4	13	0,05 (0,01–0,36); 0,002
	%	28,6	92,9	
2. Избыточная масса тела (25,0–29,99; <i>n</i> =10)	Абс.	3	8	0,14 (0,02–0,91); 0,07
	%	30,0	80,0	
3. Ожирение (30 и более; <i>n</i> =6)	Абс.	1	5	0,07 (0,01–0,96); 0,08
	%	16,6	83,3	
ОШ (ДИ); <i>p</i> _{1–2}		0,92 (0,17–4,94); 0,7	2,65 (0,29–23,86); 0,75	
ОШ (ДИ); <i>p</i> _{2–3}		1,71 (0,19–15,55); >0,9	0,93 (0,09–9,16); 0,62	
ОШ (ДИ); <i>p</i> _{1–3}		1,57 (0,19–13,04); >0,9	2,45 (0,21–29,04); 0,87	

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

нием, которая проявилась и в нашем исследовании. Ответ на лечение типичных симптомов ГЭРБ через 7 дней применения препарата Рazo® оказался высоким и не имел существенных отличий у больных с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением (табл. 2).

Мы провели рН-импедансометрию пищевода и желудка. В пищеводе проанализированы следующие показатели: общее количество рефлюксов, количество кислых рефлюксов, время с рН в пищеводе ниже 4 (АЕТ), индекс DeMeester, индекс пост-рефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны (post-reflux swallow-induced peristaltic wave – PSPW). Одним из основных параметров при рН-импедансометрии пищевода является число гастроэзофагеальных рефлюксов за 24 ч, обнаруженных по импедансу. В Лионском консенсусе установлено, что число рефлюксов за 24 ч <40 является нормальным, а >80 – патологическим. Диапазон от 40 до 80 соответствует неопределенной ситуации, когда для принятия решения, постановки диагноза требуется дополнительная информация [4]. Индекс DeMeester (обобщенный показатель DeMeester, composite score и др.) – показатель, предложенный J. Jamieson и соавт. в 1992 г. [16]. Нормальным считается показатель DeMeester <14,72. Если показатель DeMeester превосходит величину 14,72, то это говорит о наличии ГЭРБ. PSPW характеризует клиренс пищевода от рефлюксата с помощью вторичной перистальтики, вызванной глотками, возникающими под воздействием рефлюкса [17]. В желудке мы определяли медиану суточного рН, время с рН>4 в часах и в % – от общего времени исследования.

После 7-дневной терапии рабепразолом у пациентов с ГЭРБ общее число рефлюксов оказалось равно 54 (до лечения – 88; *p*<0,001). При этом после 7 дней лечения мы наблюдали значительное снижение количества кислых рефлюксов (в 2,4 раза; *p*<0,001), АЕТ (в 3,8 раза; *p*<0,001). Это сопровождалось также значительным снижением индекса DeMeester (с 23,81 до 7,62; *p*<0,001). Данные рН-метрии желудка показали увеличение в 3 раза медианы суточного рН и повышение в 4,8 раза времени с рН в желудке выше 4 (табл. 3). Аналогичные закономерности мы обнаружили при анализе отдельно пациентов с НЭРБ (табл. 4) и ЭЭ (табл. 5). У больных с ЭЭ в сравнении с лицами с НЭРБ зарегистрированы достоверно более высокие значения индекса DeMeester (29,45 против 17,79; *p*=0,003) и тенденция к более высокому уровню АЕТ (8,16% против 7,04%; *p*=0,09) до лечения рабепразолом. После

Таблица 3. Динамика показателей рН-импедансометрии во время лечения рабепразолом у пациентов с ГЭРБ (*n*=30)
Table 3. Dynamics of pH-impedancemetry indicators during treatment with rabeprazole in patients with GERD (*n*=30)

Показатель	До лечения, Ме (C25–C75)	После 7 дней лечения рабепразолом, Ме (C25–C75)	<i>p</i>
Общее количество рефлюксов	88 (73–108)	54 (37–67)	<0,001
Количество кислых рефлюксов	53 (40–71)	22 (12–41)	<0,001
Индекс DeMeester	23,81 (17,69–30,11)	7,62 (2,52–11,08)	<0,001
АЕТ, %	7,54 (6,04–8,61)	2,01 (0,57–3,24)	<0,001
PSPW, %	40,00 (32,43–57,32)	44,24 (35,68–59,57)	0,25
Медиана суточного рН в желудке	1,8 (1,6–2,1)	5,4 (5,1–6,2)	<0,001
% времени с рН>4 в желудке	10,7 (5,3–21,0)	51,3 (48,2–56,4)	<0,001
Время с рН>4 в желудке за сутки, ч	2,57 (1,27–5,03)	12,30 (11,58–13,54)	<0,001

Примечание. Здесь и далее в табл. 4–6: достоверность различий вычислена при помощи критерия Вилкоксона.

7-дневной терапии рабепразолом эти показатели не имели достоверных отличий между группами НЭРБ и ЭЭ.

У больных ГЭРБ через 3 и 7 дней лечения рабепразолом получена выраженная положительная динамика качества жизни по всем параметрам, включая общее состояние здоровья, физический компонент здоровья и психологический

Таблица 4. Динамика показателей рН-импедансометрии во время лечения рабепразолом у пациентов с НЭРБ (n=18)
Table 4. Dynamics of pH-impedancemetry indicators during treatment with rabeprazole in patients with NERD (n=18)

Показатель	До лечения, Ме (C25–C75)	После 7 дней лечения рабепразолом, Ме (C25–C75)	p
Общее количество рефлюксов	82 (73–101)	54 (46–67)	<0,001
Количество кислых рефлюксов	49 (40–62)	19 (11–38)	<0,001
Индекс DeMeester	17,79 (13,79–25,76)	6,77 (2,47–10,59)	<0,001
AET, %	7,04 (4,71–8,02)	2,01 (0,53–3,24)	<0,001
PSPW, %	51,66 (33,19–58,33)	52,24 (35,68–60,97)	0,38
Медиана суточного рН в желудке	1,6 (1,4–2,0)	5,4 (5,2–6,2)	<0,001
% времени с рН>4 в желудке	10,5 (3,0–15,4)	52,4 (49,0–57,7)	<0,001
Время с рН>4 в желудке за сутки, ч	2,52 (0,73–3,68)	12,56 (11,75–13,83)	<0,001

компонент здоровья (табл. 6), которая одинаково проявлялась у пациентов с НЭРБ и эзофагитом.

Необходимо подчеркнуть, что пациенты оказались полностью удовлетворены лечением препаратом Разо®. Через 7 дней терапии рабепразолом 100% пациентов с ГЭРБ оценивали свою удовлетворенность терапией как «хорошую» и «очень хорошую», а также отмечали, что их повседневная жизнь либо «скорее изменилась в лучшую сторону», либо «однозначно изменилась в лучшую сторону». Применение шкалы Лайкерта подтверждало эти данные (табл. 7). Все пациенты отметили хорошую переносимость терапии рабепразолом, не зарегистрировано нежелательных явлений.

Обсуждение

В настоящее время эффективность рабепразола для лечения НЭРБ [18–20] и эзофагита [21–23] продемонстрирована в ряде исследований. В нашей работе, опубликованной в 2022 г., мы при лечении 75 взрослых пациентов в течение 4 нед препаратом Разо® в дозе 20 мг 1 раз в сутки получили ответ 94,4% у пациентов с НЭРБ и 90,5% – у больных с эзофагитом стадии А и В по Лос-Анджелесской классификации. Особенного внимания заслуживает тот факт, что в нашем исследовании сумма пациентов, являющихся ультрабыстрыми, быстрыми и нормальными метаболизаторами CYP2C19, составляла 84% [24]. В этой связи исчезновение еженедельной изжоги через 7 дней терапии рабепразолом в дозе 20 мг 1 раз в сутки у 86,7% пациентов с ГЭРБ (94,4% больных НЭРБ и 75% больных с эзофагитом), включенных в нашу работу, выглядит логичным результатом.

Исследования эффективности ИПП при кислотозависимых заболеваниях с внутрижелудочным и внутрипищевод-

Таблица 5. Динамика показателей рН-импедансометрии во время лечения рабепразолом у пациентов с ЭЭ (n=12)
Table 5. Dynamics of pH-impedancemetry indicators during treatment with rabeprazole in patients with erosive esophagitis (n=12)

Показатель	До лечения, Ме (C25–C75)	После 7 дней лечения рабепразолом, Ме (C25–C75)	p
Общее количество рефлюксов	94,5 (75,5–112,5)	53 (34,5–67)	0,002
Количество кислых рефлюксов	58,5 (35–79,5)	29 (15,5–49,5)	0,006
Индекс DeMeester	29,45 (24,21–37,37)	8,55 (4,60–11,60)	0,002
AET, %	8,16 (6,75–9,55)	1,97 (1,06–3,52)	0,002
PSPW, %	36,34 (32,42–44,53)	41,49 (35,94–48,43)	0,1
Медиана суточного рН в желудке	2,0 (1,75–2,95)	5,0 (4,65–5,95)	0,002
% времени с рН>4 в желудке	13,1 (10,1–26,6)	49,8 (45,7–55,9)	0,002
Время с рН>4 в желудке за сутки, ч	3,15 (2,44–6,83)	11,95 (10,98–13,42)	0,002

ным рН-мониторингом являются достаточно гетерогенными. Довольно много работ выполнено японскими коллегами с применением низких доз рабепразола, составивших 5 или 10 мг/сут [25–27]. Такой подход объясняется превалированием среди азиатских пациентов промежуточных и медленных метаболизаторов CYP2C19 [28, 29]. Как мы раньше показали, в Красноярске и в целом в России превалируют быстрые и нормальные метаболизаторы CYP2C19 [24]. Еще одна проблема, мешающая анализировать информацию о влиянии ИПП на рН в желудке и пищеводе, – это несопоставимые дозы ИПП, которые используются для лечения, и различные сроки, выбранные для оценки результатов [30]. В этой связи мы обратили внимание прежде всего на исследования, характеризующиеся одинаковым дизайном с нашей работой.

Прежде всего следует указать, что наш методический подход, заключавшийся в измерении рН в желудке и пищеводе через 7 дней терапии ИПП, является классическим и ранее использован в известных работах наших европейских [31], азиатских [32] и американских коллег [33].

Другой существенный аспект состоит в том, какие показатели изменений суточного рН в желудке и пищеводе зафиксированы на дозе рабепразола 20 мг/сут через 5–7 дней терапии в международных исследованиях. Следует выделить работу М. Robinson и соавт. [33]. Американские авторы в одноцентровом двойном слепом рандомизированном двустороннем перекрестном исследовании изучили действие суточной дозы 20 мг рабепразола после 7 дней терапии на показатели рН в пищеводе у 20 пациентов. В конце периода наблюдения среднее АЕТ оказалось равно 5,1% (в нашей работе – 2,01%). Средний показатель рН в желудке в течение суток через 7 дней терапии оказался равен 4,3 (в нашей работе – 5,4) [33]. В известной работе Р. Miner и соавт., выполненной на 34 пациентах, среднесуточное значение рН в же-

Таблица 6. Динамика качества жизни пациентов с ГЭРБ во время лечения рабепразолом [опросник SF-8; $n=30$; Me ($C_{25}-C_{75}$)]
Table 6. Dynamics of quality of life of patients with GERD during treatment with rabeprazole [SF-8 questionnaire; $n=30$; Me ($C_{25}-C_{75}$)]

Параметр качества жизни/№ вопроса		1. До лечения	2. После 3 дней терапии	3. После 7 дней терапии	p
Общее состояние здоровья (GH)	1	20 (20–40)	40 (40–60)	60 (60–60)	$p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}=0,002$
Физическое функционирование (PF)	2	25 (25–25)	50 (25–75)	75 (75–100)	$p_{1-2}=0,004$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	3	25 (25–25)	50 (50–50)	75 (50–75)	$p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$
Интенсивность боли (BP)	4	60 (40–80)	60 (60–100)	100 (100–100)	$p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$
Физический компонент здоровья (PCS)	1–4	32,5 (27,5–40,0)	55,0 (43,75–71,25)	77,5 (71,25–83,75)	$p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$
Жизненная активность (VT)	5	25 (25–50)	50 (25–50)	75 (75–75)	$p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$
Социальное функционирование (SF)	6	25 (25–25)	37,5 (25–75)	75 (50–100)	$p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$
Психическое здоровье и общее эмоциональное состояние (MH)	7	25 (25–25)	37,5 (25–75)	75 (50–75)	$p_{1-2}=0,008$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	8	25 (25–25)	50 (50–75)	75 (75–100)	$p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$
Психологический компонент здоровья (MCS)	5–8	25,0 (18,75–37,5)	46,88 (31,25–68,75)	75,0 (62,5–87,5)	$p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$
Общий балл SF-8	1–8	28,75 (23,13–37,5)	46,56 (37,5–70,0)	76,25 (66,88–85,63)	$p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$

Таблица 7. Удовлетворенность пациента лечением рабепразолом, Me ($C_{25}-C_{75}$)
Table 7. Patient satisfaction with treatment with rabeprazole, Me ($C_{25}-C_{75}$)

Пациенты/Вопрос		После 3 дней терапии	После 7 дней терапии	p (критерий Вилкоксона)
Пациенты с НЭРБ ($n=18$)	1. Удовлетворенность пациента лечением рабепразолом	80 (80–80)	100 (80–100)	$<0,001$
	2. Как изменилась Ваша повседневная жизнь после начала лечения рабепразолом?	100 (75–100)	100 (100–100)	0,04
Пациенты с ЭЭ ($n=12$)	3. Удовлетворенность пациента лечением рабепразолом	80 (60–80)	100 (80–100)	0,008
	4. Как изменилась Ваша повседневная жизнь после начала лечения рабепразолом?	100 (75–100)	100 (100–100)	0,07
Все пациенты с ГЭРБ ($n=30$)	5. Удовлетворенность пациента лечением рабепразолом	80 (60–80)	100 (80–100)	$<0,001$
	6. Как изменилась Ваша повседневная жизнь после начала лечения рабепразолом?	100 (75–100)	100 (100–100)	0,008
Критерий Манна–Уитни				
p_{1-3}		0,53	0,67	
p_{2-4}		$>0,9$	0,45	

Примечание. Достоверность различий вычислена при помощи критерия Манна–Уитни и Вилкоксона.

лудке выше 4 после применения 20 мг рабепразола в течение 5 дней оказалось равно 12,1 ч (в нашей работе 12,3 ч) [30]. В британской работе V. Norris и соавт. обследованы 80 здоровых пациентов. Среднее время с рН в желудке выше 4 являлось равным 62% после применения рабепразола в суточной дозе 20 мг в течение 5 дней. В нашем исследовании при изучении больных ГЭРБ этот показатель оказался равен 51,3% [34]. Таким образом, наш результат полностью соответствует итогам международных работ.

Заключение

Нами обследованы 30 больных ГЭРБ (18 пациентов с НЭРБ и 12 больных с ЭЭ в стадии А и В по Лос-Анджелесской классификации), которым назначалось лечение рабепразолом в дозе 20 мг 1 раз в день в течение 7 дней. Обследование пациентов проводилось во время трех визитов (до начала лечения, через 3 дня терапии рабепразолом и через 7 дней лечения рабепразолом). Клиническая симптоматика изучалась с помощью стандартной анкеты, качество жизни определялось с помощью опросника SF-8. Перед включением в исследование пациенты на руках имели результаты эзофагогастродуоденоскопии и 24-часовой рН-импедансометрии. По окончании 7-дневного курса терапии пациенты проходили повторный рН-импеданс-мониторинг пищевода и желудка.

В итоге проведенного нами исследования мы получили высокую клиническую эффективность препарата Разо® в дозе 20 мг при приеме 1 раз в сутки для терапии больных ГЭРБ. Через 7 дней лечения ответ для изжоги составил 86,7% в общей группе пациентов с ГЭРБ, 94,4% – у лиц с НЭРБ и 75,0% – у больных с эзофагитом в стадии А и В. После 7-дневной терапии рабепразолом мы зарегистрировали у больных ГЭРБ достоверное снижение общего количества рефлюксов (с 88 до 54; $p<0,001$), количества кислых рефлюксов (с 53 до 22; $p<0,001$), индекса DeMeester (с 23,81 до 7,62; $p<0,001$), АЕТ (с 7,54 до 2,01; $p<0,001$) в пищеводе и увеличение медианы суточной рН (с 1,8 до 5,4; $p<0,001$) и времени с рН >4 в желудке (с 2,57 ч и 10,7% до 12,3 ч и 51,3%; $p<0,001$). PSPW существенно не изменялся, и его медиана составила 40,0% до лечения и 44,24% – после 7 дней терапии рабепразолом в общей группе больных ГЭРБ. Аналогичная динамика прослеживалась как у пациентов с НЭРБ, так и у лиц с ЭЭ.

Семидневная терапия рабепразолом сопровождалась выраженным улучшением у больных ГЭРБ по всем параметрам качества жизни, к которым относились общее состояние здоровья (с 20 до 60 баллов; $p<0,001$), физическое функционирование (с 25 до 75 баллов; $p<0,001$), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (с 25 до 75 баллов; $p<0,001$), интенсивность боли (с 60 до 100 баллов; $p<0,001$), жизненная активность (с 25 до 75 баллов; $p<0,001$), социальное функционирование (с 25 до 75 баллов; $p<0,001$), психическое здоровье и общее эмоциональное состояние (с 25 до 75 баллов; $p<0,001$), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (с 25 до 75 баллов; $p<0,001$). Общий балл физического компонента здоровья вырос с 32,5 до 77,5 ($p<0,001$), общий балл психологического компонента здоровья – с 25,0 до 75,0 ($p<0,001$), общий балл по анкете SF-8 – с 28,75 до 76,25 ($p<0,001$). У лиц с НЭРБ после 7-дневной терапии рабепразолом отмечена следующая динамика показателей качества жизни: общий балл физического компонента здоровья – 32,5–77,5 ($p<0,001$), общий балл психологического компонента здоровья – 25,0–78,13 ($p<0,001$), общий балл по анкете SF-8 – 29,69–77,81 ($p<0,001$). У больных с ЭЭ общий балл физического компонента здоровья увеличился с 34,38 до 77,5 ($p=0,002$), общий балл психологического компонента здоровья – с 25,0

до 75,0 ($p=0,002$), общий балл по анкете SF-8 – с 28,75 до 76,25 ($p=0,002$) после 7 дней терапии рабепразолом.

Пациенты с ГЭРБ выразили удовлетворенность итогами лечения препаратом Разо® в течение 7 дней. Сто процентов пациентов с ГЭРБ оценивали свою удовлетворенность терапией как «хорошую» и «очень хорошую» и отмечали, что их повседневная жизнь либо «скорее изменилась в лучшую сторону», либо «однозначно изменилась в лучшую сторону». Все пациенты отметили хорошую переносимость терапии, не зарегистрировано нежелательных побочных явлений.

В итоге наше исследование позволяет сделать вывод о высокой эффективности препарата Разо®, применявшегося в дозе 20 мг 1 раз в день в течение 7 дней, для лечения НЭРБ и эзофагита, которая подтверждалась значительной оптимизацией показателей 24-часовой рН-импедансометрии пищевода и желудка. Следует особенно подчеркнуть, что результаты рН-импедансометрии пищевода и желудка через 7 дней терапии рабепразолом соответствуют результатам международных исследований, что верифицирует высокое качество применяемого нами ИПП. Прекрасный клинический ответ у пациентов на применение препарата Разо® в течение 7 дней сопровождался выраженным улучшением показателей качества жизни и практически максимальной удовлетворенностью результатами лечения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Н.В. Павлова – медицинский отдел ООО «Др. Редди'с Лабораторис».

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests. N.V. Pavlova, Medical Department of Dr. Reddy's Laboratories.

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ ФИЦ КНЦ (протокол №5 от 10.05.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" (Protocol №5, 10.05.2023). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке компании ООО «Др. Редди'с Лабораторис».

Funding source. The research was carried out with the financial support of the company Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

Список сокращений

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
 ДИ – доверительный интервал
 ИПП – ингибиторы протонной помпы
 НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь
 ОШ – отношение шансов

ЭЭ – эрозивный эзофагит

АЕТ – время с pH в пищеводе ниже 4

PSPW (post-reflux swallow-induced peristaltic wave) – индекс пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Юренев Г.Л., Миронова Е.М., Юренева-Тхоржевская Т.В. Фенотип ожирения и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в контексте коморбидности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):126-33 [Maev IV, Yurenev GL, Mironova EM, Yureneva-Thorzhevskaya TV. Phenotype of obesity and gastroesophageal reflux disease in the context of comorbidity in patients with cardiovascular diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(2):126-33 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000099
2. Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Онучина Е.В., и др. Частота и клинические аспекты внепищеводных синдромов у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью пожилого возраста. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):28-32 [Tsukanov VV, Kasparov EV, Onuchina EV, et al. The frequency and clinical aspects of extraesophageal syndromes in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(2):28-32 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688228-32
3. Цуканов В.В., Онучина Е.В., Васютин А.В., и др. Клинические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого возраста: результаты 5-летнего проспективного исследования. *Терапевтический архив*. 2014;86(2):23-6. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31425>. Ссылка активна на 20.08.2024 [Tsukanov VV, Onuchina EV, Vasyutin AV, et al. Clinical aspects of gastroesophageal reflux disease in elderly patients: Results of a 5-year prospective study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(2):23-6. Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31425>. Accessed: 20.08.2024 (in Russian)].
4. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2024;73(2):361-71. DOI:10.1136/gutjnl-2023-330616
5. Argüero J, Sifrim D. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease: implications for diagnosis and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2024;21(4):282-93. DOI:10.1038/s41575-023-00883-z
6. Davis TA, Gyawali CP. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: Diagnosis and Management. *J Neurogastroenterol Motil*. 2024;30(1):17-28. DOI:10.5056/jnm23145
7. Lakananurak N, Pitisuttithum P, Sussantitaphong P, et al. The Efficacy of Dietary Interventions in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intervention Studies. *Nutrients*. 2024;16(3):464. DOI:10.3390/nu16030464
8. Ota K, Takeuchi T, Higuchi K, et al. Frontiers in Endoscopic Treatment for Gastroesophageal Reflux Disease. *Digestion*. 2024;105(1):5-10. DOI:10.1159/000533200
9. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Современные аспекты ведения пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью. *Медицинский Совет*. 2023;(18):28-33 [Tsukanov VV, Vasyutin AV, Tonkikh JL. Modern aspects of managing patients with non-erosive reflux disease. *Medical Council*. 2023;(18):28-33 (in Russian)]. DOI:10.21518/ms2023-218
10. Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Топалова Ю.Г., и др. Эзофагопротективная терапия у пациентов с эрозивным эзофагитом. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):985-91 [Bakulina NV, Tikhonov SV, Topalova YG, et al. Esophagoprotective therapy in patients with erosive esophagitis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(8):985-91 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.08.201828
11. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-20. DOI:10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
12. Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P, et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease – the Vevey NERD Consensus Group. *Digestion*. 2009;80(2):74-88. DOI:10.1159/000219365
13. Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P, et al. Non-erosive reflux disease – defining the entity and delineating the management. *Digestion*. 2008;78(Suppl. 1):1-5. DOI:10.1159/000151248
14. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-92. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.011
15. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999;45(2):172-80. DOI:10.1136/gut.45.2.172
16. Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, et al. Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. *Am J Gastroenterol*. 1992;87(9):1102-11. Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/demeester1992-6.pdf>. Accessed: 18.01.2024.
17. Frazzoni M, de Bortoli N, Frazzoni L, et al. Impedance-pH Monitoring for Diagnosis of Reflux Disease: New Perspectives. *Dig Dis Sci*. 2017;62(8):1881-9. DOI:10.1007/s10620-017-4625-8
18. Miner PJ, Orr W, Filippone J, et al. Rabeprazole in nonerosive gastroesophageal reflux disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(6):1332-9. DOI:10.1111/j.1572-0241.2002.05769.x
19. Kahrilas PJ, Miner P, Johanson J, et al. Efficacy of rabeprazole in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2005;50(11):2009-18. DOI:10.1007/s10620-005-3000-3
20. Miwa H, Sasaki M, Furuta T, et al. Efficacy of rabeprazole on heartburn symptom resolution in patients with non-erosive and erosive gastro-oesophageal reflux disease: a multicenter study from Japan. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(1):69-77. DOI:10.1111/j.1365-2036.2007.03350.x
21. Cutler A, Robinson M, Murthy A, Delemos B. Rabeprazole 20 mg for erosive esophagitis-associated symptoms in a large, community-based study: additional results. *Dig Dis Sci*. 2010;55(2):338-45. DOI:10.1007/s10620-009-0864-7
22. Caos A, Moskovitz M, Dayal Y, et al. Rabeprazole for the prevention of pathologic and symptomatic relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease. Rabeprazole Study Group. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(11):3081-88. DOI:10.1111/j.1572-0241.2000.03179.x
23. Caos A, Breiter J, Perdomo C, Barth J. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(3):193-202. DOI:10.1111/j.1365-2036.2005.02555.x
24. Цуканов В.В., Черепнин М.А., Васютин А.В., и др. Эффективность рабепразола (Разо*) для лечения различных клинических вариантов ГЭРБ: результаты исследования GERBERA. *Медицинский Совет*. 2022;(7):28-35 [Tsukanov VV, Cherepnin MA, Vasyutin AV, et al. Efficacy of rabeprazole (Razo*) in the treatment of various clinical variants of GERD: results from the GERBERA study. *Medical Council*. 2022;(7):28-35 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-7-28-35
25. Saitoh T, Fukushima Y, Otsuka H, et al. Effects of rabeprazole, lansoprazole and omeprazole on intragastric pH in CYP2C19 extensive metabolizers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(10):1811-7. DOI:10.1046/j.1365-2036.2002.01348.x
26. Ashida K, Kinoshita Y, Hongo M; Japan Rabeprazole Study Group for NERD. Acid-suppressive effect of rabeprazole 5 mg and 10 mg once daily by 24-hour esophageal pH monitoring in patients with non-erosive reflux disease in Japan: a multicenter, randomized, parallel-group, double-blind pharmacodynamic study. *Dig Dis Sci*. 2011;56(8):2333-42. DOI:10.1007/s10620-011-1583-4
27. Shimatani T, Inoue M, Kuroiwa T, et al. Acid-suppressive efficacy of a reduced dosage of rabeprazole: comparison of 10 mg twice daily rabeprazole with 20 mg twice daily rabeprazole, 30 mg twice daily lansoprazole, and 20 mg twice daily omeprazole by 24-hr intragastric pH-metry. *Dig Dis Sci*. 2005;50(7):1202-6. DOI:10.1007/s10620-005-2760-0
28. Zhang HJ, Zhang XH, Liu J, et al. Effects of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of proton pump inhibitors. *Pharmacol Res*. 2020;152:104606. DOI:10.1016/j.phrs.2019.104606
29. Ichikawa H, Sugimoto M, Sugimoto K, et al. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(4):716-26. DOI:10.1111/jgh.13233
30. Miner PJ, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(12):2616-20. DOI:10.1111/j.1572-0241.2003.08783.x
31. Morelli G, Chen H, Rossiter G, et al. An open-label, parallel, multiple-dose study comparing the pharmacokinetics and gastric acid suppression of rabeprazole extended-release with esomeprazole 40 mg and rabeprazole delayed-release 20 mg in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(7):845-54. DOI:10.1111/j.1365-2036.2011.04580.x
32. Li ZS, Zhan XB, Xu GM, et al. Effect of esomeprazole and rabeprazole on intragastric pH in healthy Chinese: an open, randomized crossover trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;22(6):815-20. DOI:10.1111/j.1440-1746.2006.04709.x
33. Robinson M, Maton PN, Rodriguez S, et al. Effects of oral rabeprazole on oesophageal and gastric pH in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11(5):973-80. DOI:10.1046/j.1365-2036.1997.00244.x
34. Norris V, Baisley K, Dunn K, et al. Combined analysis of three crossover clinical pharmacology studies of effects of rabeprazole and esomeprazole on 24-h intragastric pH in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(4):501-10. DOI:10.1111/j.1365-2036.2006.03221.x

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.07.2024



OMNIDOCTOR.RU

Синдром Барта у взрослого пациента: обзор проблемы и описание клинического случая

М.Д. Муксинова^{✉1}, Ю.Ф. Осмоловская¹, И.В. Леонтьева², М.А. Галаева¹, О.В. Стукалова¹, А.Г. Бенишвили³, А.А. Сафиуллина¹, И.В. Жиров¹, С.Н. Терешенко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;
²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Аннотация

Синдром Барта – редкое генетическое заболевание, вызванное аномальным метаболизмом кардиолипина, характеризующееся высокой смертностью в течение 5 лет от постановки диагноза в связи с сердечной недостаточностью и/или инфекционными осложнениями. В статье представлен клинический случай взрослого пациента с синдромом Барта. Описываются особенности течения заболевания, в том числе и трансформация гипертрофического типа кардиомиопатии в гипокINETический тип на фоне взросления этого пациента. В данной статье демонстрируется сложность в подборе оптимального лечения пациента с синдромом Барта в реальной клинической практике в условиях отсутствия четко прописанных рекомендаций и патогенетической терапии.

Ключевые слова: синдром Барта, кардиомиопатия, взрослый пациент, орфанное заболевание

Для цитирования: Муксинова М.Д., Осмоловская Ю.Ф., Леонтьева И.В., Галаева М.А., Стукалова О.В., Бенишвили А.Г., Сафиуллина А.А., Жиров И.В., Терешенко С.Н. Синдром Барта у взрослого пациента: обзор проблемы и описание клинического случая. Терапевтический архив. 2024;96(8):812–819. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202815

© ООО «КОНСУЛЬТИРУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Barth syndrome in an adult patient: an overview of the problem and case report. A review

Marina D. Muksinova^{✉1}, Yulia F. Osmolovskaya¹, Irina V. Leontyeva², Mareta A. Galaeva¹, Olga V. Stukalova¹, Allan G. Benishvili³, Alfiya A. Safiullina¹, Igor V. Zhironov¹, Sergey N. Tereshchenko¹

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

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Mental Health Science Center, Moscow, Russia

Abstract

Barth syndrome is a rare genetic disease caused by abnormal cardiolipin metabolism, characterized by high mortality within 5 years of diagnosis due to heart failure and/or infectious complications. This article describes a clinical case of an adult patient with Barth syndrome. The peculiarities of the course of the disease are described, including the transformation of the hypertrophic type of cardiomyopathy into the hypokinetic type as the patient grew older. This article demonstrates the difficulty in selecting the optimal treatment of a patient with Barth syndrome in real clinical practice, in the absence of clearly prescribed recommendations and pathogenetic therapy.

Keywords: Barth syndrome, cardiomyopathy, adult patient, orphan disease

For citation: Muksinova MD, Osmolovskaya YF, Leontyeva IV, Galaeva MA, Stukalova OV, Benishvili AG, Safiullina AA, Zhironov IV, Tereshchenko SN. Barth syndrome in an adult patient: an overview of the problem and case report. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(8):812–819. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202815

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Муксинова Марина Дамировна** – канд. мед. наук, врач-кардиолог отделения заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: mmd6638@yandex.ru

Осмоловская Юлия Фаильевна – канд. мед. наук, зав. отделением заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Леонтьева Ирина Викторовна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. детской кардиологии и аритмологии НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Галаева Марета Алихановна – врач отделения ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Стукалова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

✉ **Marina D. Muksinova.** E-mail: mmd6638@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6516-5322

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

Irina V. Leontyeva. ORCID: 0000-0002-5273-6859

Mareta A. Galaeva. ORCID: 0000-0002-8097-9030

Olga V. Stukalova. ORCID: 0000-0001-8377-2388

Введение

Синдром Барта – орфанное заболевание, распространенность которого составляет примерно 1 случай на 1 млн мужского населения, и в настоящее время описано около 230 случаев этой патологии [1]. Данный синдром характеризуется неблагоприятным прогнозом, в основном обусловленным сердечной недостаточностью и инфекционными осложнениями. Средняя продолжительность жизни составляет около 5 лет, хотя в последнее время у пациентов, родившихся после 2000 г., этот показатель увеличился вдвое [2]. Дожитие до 18-летнего возраста у пациентов с синдромом Барта ранее описано только у 1 пациента, и нами далее будет представлено второе описание клинического случая генетически и биохимически подтвержденного синдрома Барта у взрослого больного.

Синдром Барта является X-сцепленным заболеванием (хромосомная локализация – Xq28), при котором происходит мутация в гене TAZ, в результате чего нарушается работа его продукта, фермента тафазина, участвующего в процессах ремоделирования кардиолипина [3], что приводит к увеличению содержания монолизокардиолипина, промежуточного продукта ремоделирования кардиолипина, и уменьшению тканево-специфического кардиолипина с четырьмя линолеил-фрагментами (тетралинолеилкардиолипин – L4CL), практически на 80% локализующегося в тканях с высоким окислительным потенциалом (в сердечной и скелетных мышцах) [4], что, соответственно, обуславливает значительное повышение соотношения монолизокардиолипина: L4CL ~ 18:2 [4, 5]. Данные изменения являются причиной комплексных нарушений в поддержании структуры митохондрий [6], функции ряда митохондриальных белков [7], работы дыхательной цепи и выработке энергии в митохондриях [8], что приводит к усилению зависимости от анаэробного метаболизма для удовлетворения энергетических потребностей [9] и использованию глюкозы в качестве предпочтительного углеродного субстрата [10], а также происходит нарушение митохондриального апоптоза [11]. Тем не менее вследствие крайней редкости патогенез заболевания требует дальнейшего изучения.

Поскольку состояния вызваны аномальным геном на X-хромосоме, то проявляются преимущественно у мужчин. Женщины, у которых на одной из X-хромосом присутствует аномальный ген, являются носителями этого заболевания. Впрочем, имеется по крайней мере 1 описание клинического случая синдрома Барта у ребенка женского пола, которое обусловлено мозаицизмом для моносомии X и для кольцевой X-хромосомы с большой делецией длинного плеча, включая область Xq28 [12].

Типичными признаками заболевания являются кардиомиопатия (обычно дилатационная, иногда с некомпактно-

стью левого желудочка (ЛЖ) и/или фиброэластозом эндокарда), гораздо реже – с фенотипом гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) [13, 14], жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма (удлиненный корригированный интервал QT, желудочковая аритмия), низкая мышечная масса и мышечная слабость, что в свою очередь приводит к непереносимости физических упражнений, трудностям в обучении и проблемам с кормлением (например, затруднения при сосании, глотании или жевании, пациенты демонстрируют определенные предпочтения в еде), задержке роста и развития [2, 14]. К характерным изменениям в лабораторных анализах относится нейтропения (может быть хронической, интермиттирующей, циклической), что обуславливает частые инфекционные осложнения, 3-метилглутаконовая ацидурия, повышение которой в 5 и более раз является диагностическим критерием синдрома Барта [2, 14]. К более редким лабораторным проявлениям относятся гипогликемия, в том числе гипогликемия натощак (чаще всего в период новорожденности) [2, 14] и гипохолестеринемия [15].

К описанным клиническим проявлениям можно добавить психоневрологические аспекты синдрома Барта. Показано, что качество жизни, а также параметры физического и психоэмоционального функционирования, связанного со здоровьем, при данном заболевании хуже, чем при сахарном диабете 1-го типа и злокачественных новообразованиях [16]. Часто к одному из проявлений синдрома Барта добавляется когнитивный дефицит, выявляется снижение зрительно-моторных навыков (у 7 из 10 мальчиков), что связано с изменениями функционирования поперечнополосатой мускулатуры [17]. Описано также значимое ухудшение начальных математических навыков, усиливающееся в случае дожития пациентов до среднего школьного возраста [18].

В настоящее время не существует патогенетического лечения синдрома Барта. Лечебная стратегия направлена на купирование имеющейся клинической симптоматики. Впрочем, во многих случаях возможно управление клиническими проявлениями. Поскольку наличие различного фенотипа кардиомиопатий проявляется развитием сердечной недостаточности, по современным представлениям [19], требуется использование основных групп лекарственных средств для лечения данного симптомокомплекса (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, β -адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – иНГЛТ-2) [20].

По данным анализа описаний клинических случаев показано, что вследствие детского возраста пациентов среди кардиотропных препаратов чаще всего использовались

Информация об авторах / Information about the authors

Бениашвили Аллан Герович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. психофармакологии ФГБНУ НЦПЗ

Сафиуллина Альфия Ахатовна – д-р мед. наук, науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Allan G. Beniashvili. ORCID: 0000-0002-5149-3760

Alfiya A. Safiullina. ORCID: 0000-0003-3483-4698

Igor V. Zhiron. ORCID: 0000-0002-4066-2661

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

β-адреноблокаторы, сердечные гликозиды и петлевые диуретики [21].

Хотя использование иНГЛТ-2 у детей невозможно вследствие показаний к применению только у пациентов старше 18 лет, тем не менее существует гипотеза о возможном благоприятном эффекте препаратов этой группы вследствие повышения уровня циркулирующих кетонов и последующего окисления кетонов в миокарде [22]. При синдроме Барта это важно, поскольку ферменты окисления кетонов практически не зависят от взаимодействия с кардиолипинами из-за их локализации в митохондриальном матриксе [23].

Активно изучаются генная терапия, основанная на доставке генов рекомбинантным аденоассоциированным вирусом к сердцу и скелетным мышцам основных тканей, пораженных при синдроме Барта [24], терапия, нацеленная на усиление транскрипции генов, участвующих в окислительном метаболизме. Последнее направление связано с опытом применения безафибрата, агониста рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом, активирующего передачу сигналов 1-α, участвующих в углеводном и липидном обмене. В экспериментальной модели синдрома Барта назначение безафибрата приводило к улучшению систолической функции ЛЖ [25].

Доступны результаты исследования с элампретидом, который проникает через внешнюю мембрану митохондрии и связывается с кардиолипином, составляющим фосфолипидом внутренней мембраны, и в результате улучшает биоэнергетическую дисфункцию и морфологию митохондрий у пациентов с синдромом Барта. Использование элампретиды в течение 36 недель приводило к уменьшению количества конечных точек, ассоциированных с клинической симптоматикой и качеством жизни [26].

В условиях отсутствия патогенетического лечения методом выбора большинства авторов является метаболическая терапия. Дефицит L-карнитина и коэнзима Q₁₀ при синдроме Барта можно уменьшить путем заместительной терапии. Однако в настоящее время нет ни одного исследования, доказывающего их эффективность [21], и, более того, есть данные об отрицательной роли L-карнитина на течение заболевания [27].

Поскольку в большинстве работ сообщается об использовании полифармакологического подхода, невозможно выделить индивидуальный вклад каждого лекарства или группы лекарственных препаратов. В настоящий момент целью лечения пациентов с синдромом Барта является симптоматическая терапия, доказательная база которой остается крайне низкой.

Клинический случай

Пациент Ж. 1989 года рождения поступил в январе 2023 г. в ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» с основными жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке (подъем на 2-й лестничный пролет), приступы учащенного сердцебиения при незначительной физической нагрузке, постоянную слабость и быструю утомляемость. Аллергологический анамнез отрицает, профессиональные вредности отрицает, из вредных привычек: курение с 17 лет по 0,5–1 пачке в день до сентября 2022 г. Кроме того, из анамнеза жизни известно, что окончил 11 классов, проучился в университете 2 курса, отчислен, затем до 2022 г. работал электромонтажником.

Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощена. Возраст матери при рождении ребенка – 36 лет, здорова, жалобы не предъявляет. Физическое разви-

тие – ниже среднего, гармоничное: рост – 158 см, масса – 54 кг. Возраст отца при рождении ребенка – 37 лет, здоров, физическое развитие среднее: рост – 176 см, масса – 70 кг. Первая беременность матери закончилась медицинским абортom. Мальчик от 2-й беременности, протекавшей без токсикоза, мать перенесла грипп на 19–20-й неделях. Роды на 2 нед позже предполагаемого срока, со стимуляцией. Ребенок закричал сразу; масса тела при рождении – 3100 г, длина – 53 см. С рождения беспокоили срыгивания, нарушение сосания, находился на искусственном вскармливании. С 5 мес отмечены плохая прибавка массы тела и задержка статикомоторного и речевого развития. Ребенок начал сидеть с 8 мес, ходить – с 2 лет, говорить простые фразы – с 3 лет. Антропометрические показатели в возрасте 1 года составляли: рост – 70 см (<3 центиля), масса – 7 кг (<3 центиля). С 1 года наблюдался у невролога с диагнозом «миопатия».

Впервые изменения со стороны сердца выявлены в 1,5 года в виде симметричной необструктивной ГКМП. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) – 12 мм, задней стенки ЛЖ – 10 мм при норме 5 мм. На ЭКГ – повышение электрической активности ЛЖ, снижение процесса реполяризации в миокарде. В возрасте 3 лет проведено углубленное обследование мальчика в отделении кардиологии в НИИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Одним из основных клинических симптомов являлась задержка физического (рост <3 центиля, масса <10 центиля) и психомоторного развития, отмечены повышенная утомляемость, отставание психоречевого развития. Кожные покровы чистые. В легких дыхание пузильное, тоны сердца громкие ритмичные, живот мягкий безболезненный. В неврологическом статусе выявлена гипомимия лицевых мышц, периодически поперхивание, нарушение произнесения некоторых звуков, выражены общая мышечная гипотония и гипотрофия, снижение силы мышц. Сухожильные рефлексы снижены, больше в верхних конечностях. Походка изменена по типу утиной, с трудом поднимался по лестнице. Координаторных нарушений не обнаружено. В психологическом статусе отмечена легкая задержка психического развития. Офтальмологическое обследование изменений глазного дна не выявило.

ЭКГ – ритм синусовый, частота сердечных сокращений (ЧСС) 96 уд/мин – повышение электрической активности ЛЖ, снижение процесса реполяризации в миокарде. По данным ЭхоКГ полости сердца не расширены, сократительная способность не изменена, фракция выброса (ФВ) 66% (по Тейхольцу) в норме, выявлена симметричная не обструктивная ГКМП (ТМЖП – 12 мм, задней стенки ЛЖ – 13 мм при норме 5 мм).

Проведена позитронно-эмиссионная томография сердца. (Исследование выполнено на позитронно-эмиссионном томографе фирмы Scanditronix, Швеция, в Научно-практическом центре «Мозг» г. Санкт-Петербурга.) Энергетический метаболизм миокарда изучали с помощью радиофармпрепарата фтордезоксиглюкозы, меченной фтором-18, в исходе и при гипергликемии (внутривенное введение 10 мл 40% глюкозы), что позволяло оценить не только активность гликолиза, но и резервные возможности этого энергетического пути. Активность перфузии оценивалась по накоплению 13 NH₃ в миокарде. Накопление NH₃ незначительно снижено во всем миокарде по сравнению с нормой (2,7 при норме 3–4). При нагрузке Но-шпой оно увеличилось на 20% и стало в пределах нормы. Накопление фтордезоксиглюкозы, меченной фтором-18, снижено (0,9–1,4) по сравнению с нормой (2,0–2,5) во всем миокарде, в меньшей

степени – в перегородке и переднеперегородочной области (1,1–1,14), реакция на нагрузку снижена (10–25% при норме 25–30%).

Электроэнцефалография: легкие диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга. Электронейромиография: повышение числа полиморфных потенциалов, диффузные изменения нервно-мышечного характера, миопатический тип кривой. Компьютерная томография головного мозга – картина «пустого» турецкого седла. Содержание в крови тиреотропного гормона и гормонов щитовидной железы – в пределах нормы. При проведении пробы с Клофелином дефицита соматотропного гормона не обнаружено. Рентгенография трубчатых костей выявила остеопороз.

По клиническим анализам крови обнаружена транзиторная нейтропения, анализы мочи без особенностей. Проведенное биохимическое обследование ребенка выявило повышение уровня креатинфосфокиназы до 180 Ед/л, гипогликемию (2,0–3,12 ммоль/л при норме 3,3–5,7). Уровень молочной кислоты в сыворотке крови при повторных исследованиях варьировал от 0,35 до 2,63 ммоль/л (при норме 1,0–1,7 ммоль/л). После нагрузки глюкозой содержание молочной кислоты повысилось до 4,16 ммоль/л. Отмечался высокий уровень пировиноградной кислоты в крови (0,17–0,23 ммоль/л при норме 0,05–0,09 ммоль/л). Спектр аминокислот крови и мочи нормальный. Показатели равновесия кислот и оснований крови – без патологии.

Учитывая повышение уровня лактата и пирувата, транзиторную гипогликемию, сочетание в клинической картине инфантильного соматотипа (отставание в показателях физического развития), миопатического синдрома и кардиомиопатии, не исключалась митохондриальная патология, а также нарушение β -оксидации жирных кислот. Исследование состава органических кислот мочи методом газожидкостной хроматографии – хромато-масс-спектрометрии – обнаружило высокую экскрецию 3-метилглутаконовой, 3-метилглутаровой, 3-гидрокси-3-метилглутаровой кислот. Для исключения митохондриального генеза патологии проведена биопсия скелетной мышцы. Обнаружены очаги региональных некрозов, субсарколеммальные скопления мелкозернистых конгломератов кальция, феномен рваных красных волокон (ragged red fibres) в 15% волокон, субсарколеммальные скопления митохондрий, признаки их деструкции. Активность сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы не изменена. Данные свидетельствовали о митохондриальной патологии.

Таким образом, по результатам клинической картины, (инфантильный соматотип, кардиомиопатия, миопатия) проведенных исследований (нейтропения + высокая экскреция 3-метилглутаконовой, 3-метилглутаровой жирных кислот) пациенту поставлен диагноз «синдром Барта». Назначена метаболическая терапия цитохромом С, L-карнитином и коэнзимом Q_{10} . На фоне проводившейся терапии отмечалась положительная динамика с улучшением клинического состояния мальчика: увеличение моторной активности и мышечного тонуса, повышение толерантности к физическим нагрузкам, снижение степени мышечной гипотонии и слабости. На электрокардиограмме также отмечена положительная динамика в виде улучшения процесса реполяризации. По данным ЭхоКГ в возрасте 11 лет (от 2001 г.): ТМЖП – 8,4 мм, толщина задней стенки ЛЖ – 9,7 см, ФВ – 67%, конечно-диастолический размер (КДР) – 34 мм, в общем анализе от 2001 г. крови нейтрофилы на нижней границе нормы (лейкоциты – $5,5 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – 23%, базофилы – 2%, эозинофилы – 5%,

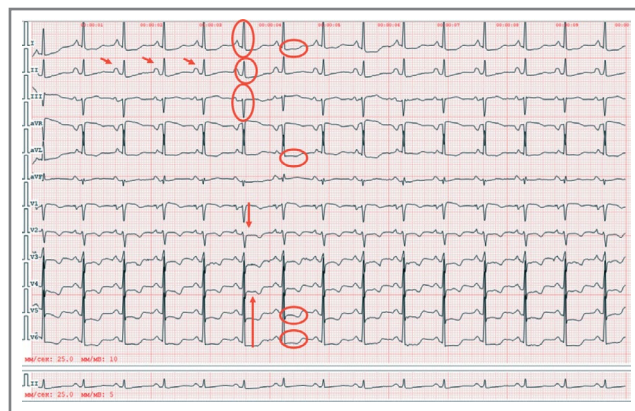


Рис. 1. Электрокардиограмма при поступлении.

Изменение зубца P по типу p-pulmonale (указано стрелками) и признаки гипертрофии ЛЖ: отклонение электрической оси сердца влево, дискордантное смещение сегмента ST в V_5 , V_6 , I, aVL (обведены), увеличение амплитуды зубца R в V_5 , V_6 , aVL и увеличение амплитуды зубца S в III, V_1 , V_2 (указано стрелками).

Fig. 1. Electrocardiogram at presentation. P-pulmonale (indicated by arrows) and signs of LV hypertrophy: left axis deviation, discordant ST-segment displacement in V_5 , V_6 , I, aVL (circles), increased amplitude of the R wave in V_5 , V_6 , aVL and increased amplitude of the S wave in III, V_1 , V_2 (indicated by arrows).

лимфоциты – 62%, моноциты – 8%), отмечено снижение экскреции 3-метилглутаконовой, 3-метилглутаровой и 3-гидрокси-3-метилглутаровой кислот. В возрасте 16 лет показатели физического развития в норме.

С 18 лет наблюдался у терапевта по месту жительства, принимал курсами L-карнитин, коэнзим Q_{10} и Милдронат. Ухудшение отмечено с лета 2022 г., когда стала прогрессировать одышка при минимальной физической нагрузке. По данным ЭхоКГ от 17.08.2022: объем левого предсердия (ЛП) – 44 мл, КДР – 5,0 см, конечно-систолический размер (КСР) – 3,8 см, ФВ – 44–45%, площадь правого предсердия – 19,5 см², переднезадний размер правого желудочка (ПЖ) – 4,2 см, повышенная трабекулярность ПЖ. Амбулаторно предпринята попытка назначения сакубитрила + валсартана 25 мг 2 раза в день, бисопролола 2,5 мг и эплеренона 25 мг, однако в связи с симптомной гипотонией, которую пациент плохо переносил, препараты самостоятельно отменил. Из семейного анамнеза известно, что родители и младшая сестра пациента соматически здоровы, а также что родной брат бабушки по материнской линии умер в младенчестве, причина неизвестна.

При осмотре обращают внимание глубоко посаженные глаза, большие уши, которые с возрастом приобрели вид оттопыренных, «гнусавость голоса», слаборазвитая мускулатура (особенно рук и ног). При физикальном осмотре на момент поступления ритм правильный, пульс – 89 уд/мин, артериальное давление – 100/70 мм рт. ст., тест шестиминутной ходьбы – 156 м, признаков декомпенсации не отмечалось: отеки отсутствовали, печень не увеличена, отрицательный гепатодуоденальный рефлюкс, хрипов нет. Помимо этого обращает внимание избыточное потребление сладкого: в среднем пациент потребляет по 5–10 пачек мармелада в день.

На электрокардиограмме (рис. 1) при поступлении регистрировались синусовый ритм с ЧСС 88 уд/мин, изменение зубца P по типу p-pulmonale и признаки гипертрофии ЛЖ.

Таблица 1. Общий анализ крови пациента при поступлении: абсолютная нейтрофилия без повышения общего количества лейкоцитов

Table 1. Hematology of the patient at presentation: absolute neutrophilia without an increase of the WBC count

Показатель	Значение	Референс
Гемоглобин, г/дл	14,40	13,00–18,00
Гематокрит, %	41,8	42,0–52,0
Эритроциты, 10 ¹² /л	5,02	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,4	4,8–10,8
Нейтрофилы, тыс./мкл	1,7	1,9–8,0
Нейтрофилы, %	31,7	40,0–74,0
Базофилы, тыс./мкл	0,07	0,0–0,2
Моноциты, тыс./мкл	0,98	0,2–1,0
Эозинофилы, тыс./мкл	0,1	0,0–0,8
Лимфоциты, тыс./мкл	2,6	0,9–5,2
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	202	130–400
СОЭ, мм/ч	9,0	0–15,0

В общем анализе крови отмечается небольшая нейтропения, в остальном без особенностей (табл. 1), в общем анализе мочи без клинически значимых изменений. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение мозгового натрийуретического пептида до 607,4 пг/мл, в остальном – в пределах нормальных значений (глюкоза – 4,80 ммоль/л, креатинин – 88,6 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI – 98,2 мл/мин/1,73 м², калий – 4,5 ммоль/л, натрий – 138,0 ммоль/л, печеночные ферменты – в пределах референтных значений).

По данным трансторакальной ЭхоКГ: размеры полостей сердца в пределах нормальных значений (КДР ЛЖ – 4,9 см, КСР ЛЖ – 3,6 см, ЛП – 3,6 см, индекс объема ЛП – 21 мл/м², переднезадний размер ПЖ – 2,7 см, площадь правого предсердия – 17 см²), небольшое снижение глобальной сократимости ЛЖ (ФВ≈45%). Отмечалась сепарация листков перикарда по всему периметру сердца, преимущественно в области атриовентрикулярных борозд (до 1,6 см справа, до 1,2 см слева) со следовым количеством свободной жидкости и наличием дополнительных масс, по структуре напоминающих жировую ткань (рис. 2, а, б, указано стрелкой). Признаков экссудативного и констриктивного перикардита не выявлено, однако требовалось проведение дифференциального диагноза между жировой тканью и фибриновым выпотом.

Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием (рис. 3, а–д), по данным которой очагового поражения миокарда желудочков воспалительного или ишемического характера, признаков отека миокарда и зон фиброза не выявлено. Не обнаружено расширения полостей ЛЖ и ПЖ (индексированный конечный диастолический объем ЛЖ – 60,4 мл/м², индексированный конечный диастолический объем ПЖ – 47,9 мл/м²). Сократимость ПЖ оставалась в пределах нормы, ЛЖ незначительно снижена – до 54%. Толщина миокарда ЛЖ и ПЖ – в пределах нормы. Визуализировалась трабекулярность боковой стенки ЛЖ, не достигающая критериев некомпактного миокарда (рис. 4, а–д). В полости перикарда не выявлено жидкости, однако обращали внимание ско-

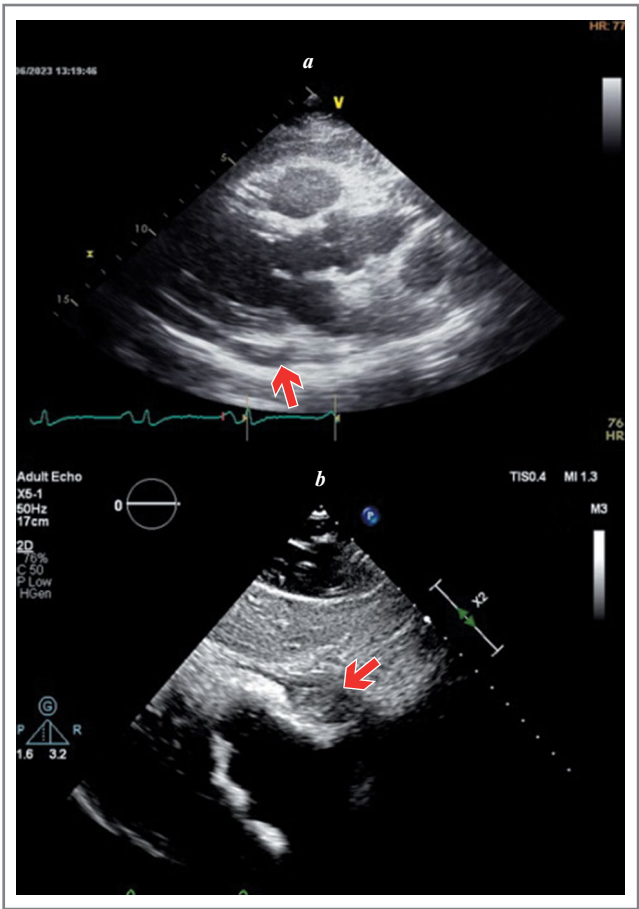


Рис. 2. ЭхоКГ (жировое отложение указано стрелкой).
Fig. 2. Echocardiography (fat deposition is indicated by an arrow).

пление эпикардиальной жировой ткани (более 200 г) на уровне атриовентрикулярных борозд, вдоль обоих желудочков, толщиной до 2,3–2,4 см (рис. 5, а–д), также липоматоз межпредсердной перегородки (рис. 5, б), скопление жировой ткани паракардиально (более 100 г).

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ регистрировался синусовый ритм со средней ЧСС 78 уд/мин (минимальная – 62 уд/мин, максимальная – 118 уд/мин), значимых нарушений ритма не выявлено (единичная желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия), данных за патологическое удлинение интервала QT не получено (при ЧСС 53 уд/мин QT 430 мс, при ЧСС 120 уд/мин – QT 320 мс).

Пациенту проведена коронарография (рис. 6), по данным которой гемодинамически значимых изменений не выявили.

Психический статус пациента характеризуется существенной для социальной динамики дисгармонией в отношениях со значимыми близкими: личные потребности в большей части, чем это ожидается от мужчины его возраста и культуры, подчинены интересам других. Такого рода альтруистическая, жертвенная позиция сочетается с интенсивной тревогой быть покинутым, остаться наедине с одиночеством. Нужда в эмоциональной поддержке ограничена убеждением в том, что забота о нем обременительна для его опекунов и компаньонов. В рамках этого паттерна депрессивные переживания, отчаяние находят форму самоиронии и горького сарказма в отношении недостижи-

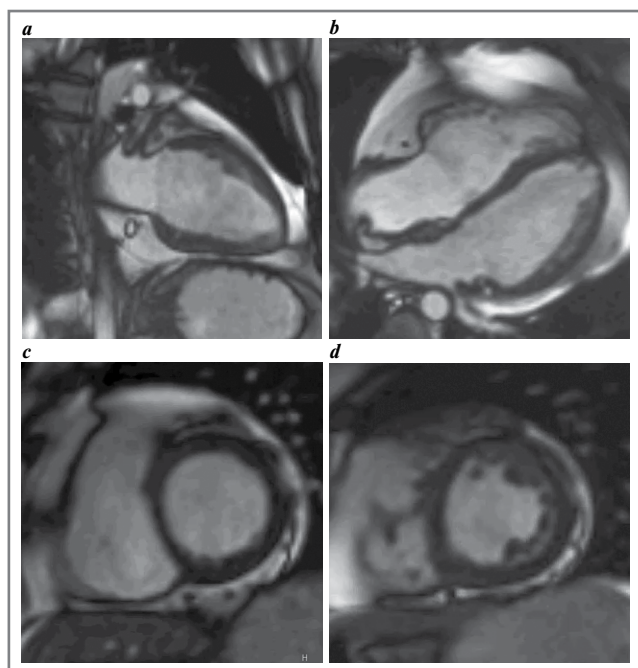


Рис. 3. МРТ сердца, кино-МРТ, фаза конечной диастолы: *a* – 2-камерная длинная ось ЛЖ; *b* – 4-камерная длинная ось ЛЖ; *c, d* – короткая ось ЛЖ через базальный и средний сегменты.

Fig. 3. Cardiac MRI, cine-MRI, end-diastole phase: *a* – 2-chamber long axis of the LV; *b* – 4-chamber long axis of the LV; *c, d* – short axis of the LV through the basal and middle segments.

мых аспектов зрелости, строительства семьи, реализации талантов. Компенсаторным образованием можно считать его рационализацию в понимании себя как «выжившего» для поиска спасения тех детей, кого «врачи будут лечить после». В то же время, кроме описанной аномалии в личностной организации, сочетающей отдельные критерии зависимой и мазохистической личности, других когнитивных или аффективных расстройств на текущий период не отмечается.

Для подтверждения диагноза пациент направлен в ФГБУ «Медико-генетический научный центр им. акад Н.П. Бочкова», где по данным проведенных анализов отмечалось повышение органических кислот в моче, в частности 9-кратное увеличение 3-метил-глутаконовой кислоты (до 83,27 мМ/моль CRE), а в результате генетического анализа в экзоне 4 гена TAZ (TAFazzin) выявлен вариант: NM_000116.5:c/367C>T(p.Arg123*) в гемизиготном состоянии (глубина покрытия точки ×347), который является патогенным вариантом в международных базах по мутациям: HGMD, ClinVar, ACMG. Таким образом, синдром Барта у данного пациента подтвержден биохимически и молекулярно-генетически.

С учетом симптомной выраженной гипотонии на фоне попыток назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов неприлизина пациенту назначены кандесартан 4 мг/сут, биспролол с титрацией дозы к выписке до 5 мг/сут и спиронолактон 25 мг/сут. С учетом наличия атеросклеротических изменений периферических артерий назначены аторвастатин 20 мг/сут и ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг/сут. Учитывая клинический положительный эффект от ранее проводи-

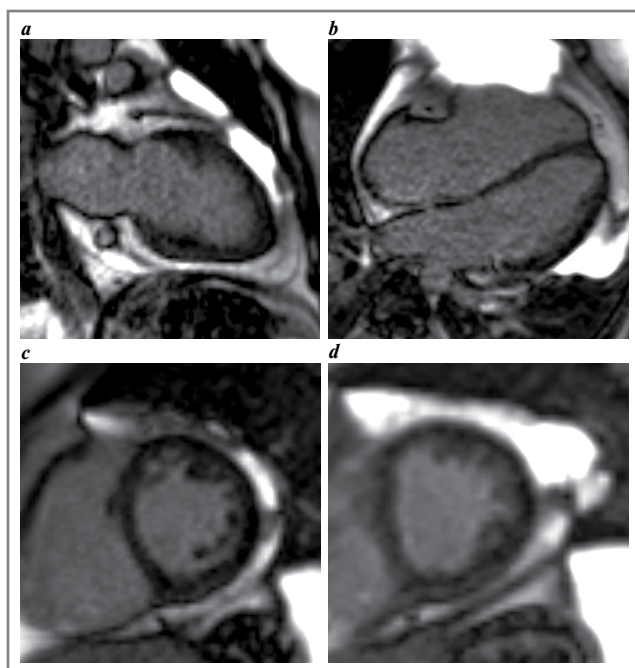


Рис. 4. МРТ сердца с отсроченным контрастированием: *a* – 2-камерная длинная ось ЛЖ; *b* – 4-камерная длинная ось ЛЖ; *c, d* – короткая ось ЛЖ через базальный и средний сегменты. Патологическое контрастирование миокарда ЛЖ и ПЖ отсутствует.

Fig. 4. Cardiac MRI with delayed contrast enhancement: *a* – 2-chamber long axis of the LV; *b* – 4-chamber long axis of the LV; *c, d* – short axis of the LV through the basal and middle segments. No abnormal contrast uptake of the LV and RV myocardium.

мой метаболической терапии, продолжены L-карнитин 500 мг/сут, коэнзим Q₁₀ 100 мг/сут. На фоне попыток назначения дапаглифлозина у пациента отмечалась симптомная гипогликемия (до 3,0 ммоль/л в течение дня), в связи с чем от дальнейших попыток назначения иНГЛТ-2 решили воздержаться.

На фоне проведенного лечения в стационаре отмечалась положительная динамика в виде уменьшения одышки и увеличения толерантности к физической нагрузке. По данным контрольной ЭхоКГ отмечалось небольшое увеличение ФВ до 52%, в остальном – без существенной динамики.

Обсуждение

Таким образом, нами представлен крайне редкий случай дожития пациента с синдромом Барта до взрослого возраста. Особенностью пациента является атипичное развитие кардиомиопатии, которая манифестировала с редкого при данном состоянии фенотипа ГКМП [13], а при взрослении трансформировалась в недилатационную гипокINETическую кардиомиопатию ЛЖ, наличие которой, по всей вероятности, связано с изменениями энергетического метаболизма сердца. Кроме того, не получено данных у пациента о снижении когнитивных способностей, но имелись личностные изменения, которые обусловлены длительным течением тяжелого заболевания.

Попытка назначения дапаглифлозина, которая привела к симптомной гипогликемии, по нашему мнению, обусловлена снижением реабсорбции глюкозы из клубочкового фильтра в проксимальных почечных канальцах в усло-

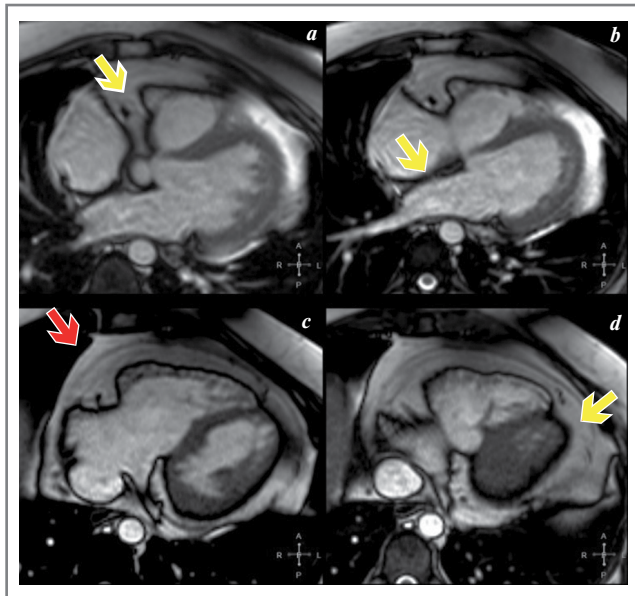


Рис. 5. МРТ сердца, импульсная последовательность TRUFI, поперечная плоскость. Стрелки указывают на жировую клетчатку, желтые – расположенные эпикардially, в том числе в области межпредсердной перегородки, красная – расположенную паракардially.

Fig. 5. Cardiac MRI, TRUFI pulse sequence, transverse plane. The arrows indicate fat tissue; yellow – located in the epicardium, including in the interatrial septum; red – located paracardially.

виях повышенной зависимости от анаэробного метаболизма глюкозы для удовлетворения энергетических потребностей. В остальном назначение тройной терапии сердечной недостаточности в комплексе с метаболической терапией привело к увеличению толерантности к физической нагрузке и улучшению ФВ.

Рассматриваемый клинический пример демонстрирует особенности течения кардиомиопатии и сложность в подборе оптимального лечения в условиях отсутствия патогенетической терапии. Описывается несоответствие гипотетически оправданного назначения лекарственных препаратов с возможностями в реальной клинической практике.

Заключение

Синдром Барта – это орфанное генетическое заболевание, при котором нет четко прописанных рекомендаций лечения и отсутствует патогенетическая терапия. Описание клинического случая дожития больного с данной пато-

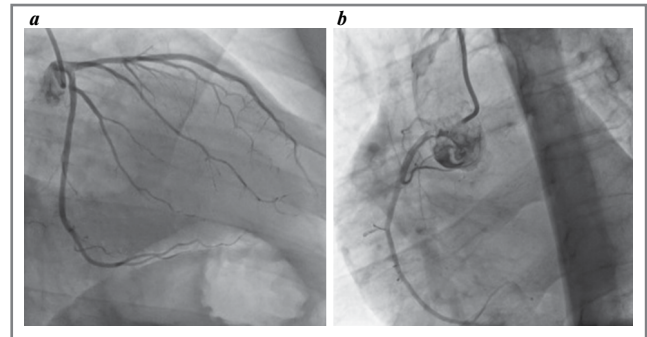


Рис. 6. Коронарография без гемодинамически значимых стенозов.

Fig. 6. Coronary angiography without hemodynamically significant stenoses.

логией до взрослого возраста и особенности клинического течения и лечения при объективном ограничении доказательной базы позволяют выработать эффективную индивидуальную лечебную стратегию.

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

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
КДР – конечно-диастолический размер
КСР – конечно-систолический размер
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие

МРТ – магнитно-резонансная томография
ПЖ – правый желудочек
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
ФВ – фракция выброса
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭхоКГ – эхокардиография

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Miller PC, Ren M, Schlame M, et al. A bayesian analysis to determine the prevalence of Barth syndrome in the pediatric population. *J Pediatr*. 2020;217:139-44. DOI:10.1016/j.jpeds.2019.09.074
2. Rigaud C, Lebre A-S, Touraine R, et al. Natural history of Barth Syndrome: A national cohort study of 22 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):70. DOI:10.1186/1750-1172-8-70
3. Bissler JJ, Tsoras M, Göring HH, et al. Infantile dilated X-linked cardiomyopathy, G4.5 mutations, altered lipids, and ultrastructural malformations of mitochondria in heart, liver, and skeletal muscle. *Labor Invest*. 2002;82(3):335-44. DOI:10.1038/labinvest.3780427
4. Acehan D, Malhotra A, Xu Y, et al. Cardiolipin affects the supramolecular organization of ATP synthase in mitochondria. *Biophys J*. 2011;100(9):2184-92. DOI:10.1016/j.bpj.2011.03.031
5. Houtkooper RH, Rodenburg RJ, Thiels C, et al. Cardiolipin and monolysocardiolipin analysis in fibroblasts, lymphocytes, and tissues using high-performance liquid chromatography-mass spectrometry as a diagnostic test for Barth syndrome. *Analytic Biochem*. 2009;387(2):230-7. DOI:10.1016/j.ab.2009.01.032
6. Schlame M, Ren M. The role of Cardiolipin in the structural organization of mitochondrial membranes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 2009;1788(10):2080-3. DOI:10.1016/j.bbamem.2009.04.019
7. Schlame M, Towbin JA, Heerdt PM, et al. Deficiency of tetralinoleoyl-cardiolipin in barth syndrome. *Ann Neurol*. 2002;51(5):634-7. DOI:10.1002/ana.10176
8. Klingenberg M. Cardiolipin and mitochondrial carriers. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 2009;1788(10):2048-58. DOI:10.1016/j.bbamem.2009.06.007
9. Cade WT, Bohnert KL, Peterson LR, et al. Blunted fat oxidation upon submaximal exercise is partially compensated by enhanced glucose metabolism in children, adolescents, and young adults with barth syndrome. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(3):480-93. DOI:10.1002/jimd.12094
10. Fatica EM, DeLeonibus GA, House A, et al. Barth syndrome: Exploring cardiac metabolism with induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Metabolites*. 2019;9(12):306. DOI:10.3390/metabo9120306
11. Gonzalez F, Gottlieb E. Cardiolipin: Setting the beat of apoptosis. *Apoptosis*. 2007;12(5):877-85. DOI:10.1007/s10495-007-0718-8
12. Cosson L, Toutain A, Simard G, et al. Barth syndrome in a female patient. *Mol Genet Metab*. 2012;106(1):115-20. DOI:10.1016/j.ymgme.2012.01.015
13. Kang S-L, Forsey J, Dudley D, et al. Clinical characteristics and outcomes of cardiomyopathy in Barth Syndrome: The UK experience. *Pediatr Cardiol*. 2015;37(1):167-76. DOI:10.1007/s00246-015-1260-z
14. Roberts AE, Nixon C, Steward CG, et al. The Barth Syndrome Registry: Distinguishing Disease Characteristics and growth data from a longitudinal study. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(11):2726-32. DOI:10.1002/ajmg.a.35609
15. Vernon HJ, Slanders Y, McClellan R, Kelley RI. Clinical Laboratory Studies in Barth syndrome. *Mol Genet Metab*. 2014;112(2):143-7. DOI:10.1016/j.ymgme.2014.03.007
16. Jacob ML, Johnco C, Dane BF, et al. Psychosocial functioning in Barth Syndrome: Assessment of individual and Parental Adjustment. *Children's Health Care*. 2015;46(1):66-92. DOI:10.1080/02739615.2015.1124768
17. Mazzocco MMM, Henry AE, Kelly RI. Barth syndrome is associated with a cognitive phenotype. *J Development Behav Pediatr*. 2007;28(1):22-30. DOI:10.1097/01.dbp.0000257519.79803.90
18. Raches D, Mazzocco MM. Emergence and nature of mathematical difficulties in young children with barth syndrome. *J Development Behav Pediatr*. 2012;33(4):328-35. DOI:10.1097/dbp.0b013e31824c4090
19. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC guidelines for the management of Cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503-626. DOI:10.1093/eurheartj/ehad194
20. Терещенко С.Н., Галывич А.С., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311-74 [Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311-74 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
21. Reynolds S. Successful Management of Barth Syndrome: A systematic review highlighting the importance of a flexible and multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc*. 2015;8:345-58. DOI:10.2147/jmdh.s54802
22. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. *JACC*. 2020;5(6):632-44. DOI:10.1016/j.jacmts.2020.02.004
23. Sumegi B, Srere PA. Binding of the enzymes of fatty acid beta-oxidation and some related enzymes to pig heart inner mitochondrial membrane. *J Biol Chem*. 1984;259(14):8748-52. DOI:10.1016/s0021-9258(17)47216-4
24. Wang D, Tai PW, Gao G. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery. *Nature Rev Drug Discov*. 2019;18(5):358-78. DOI:10.1038/s41573-019-0012-9
25. Huang Y, Powers C, Moore V, et al. The PPAR pan-agonist Bezafibrate ameliorates cardiomyopathy in a mouse model of barth syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1). DOI:10.1186/s13023-017-0605-5
26. Sabbah HN. Elamipretide for Barth syndrome cardiomyopathy: Gradual rebuilding of a failed power grid. *Heart Failure Rev*. 2021;27(5):1911-23. DOI:10.1007/s10741-021-10177-8
27. Aljishi E, Ali F. Barth Syndrome: An X-linked cardiomyopathy with a novel mutation. *Indian J Pediatr*. 2010;77(12):1432-33. DOI:10.1007/s12098-010-0222-y

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.04.2024



OMNIDOCTOR.RU

Гиалуроновая кислота в лечении остеоартрита: инновации в инъекционной терапии

И.В. Меньшикова✉

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

Аннотация

В обзоре кратко представлено современное понимание гетерогенности остеоартрита (ОА), в основе которой лежат патофизиологические особенности различных его вариантов. Эти различия отражены в концепции фенотипов и эндотипов ОА. В клинических рекомендациях по лечению ОА сделан акцент на место препаратов гиалуроновой кислоты, подробно изучены механизмы действия гиалуроната натрия с различной молекулярной массой. Приведены результаты исследований российских и зарубежных авторов по эффективности и безопасности применения разных форм этих препаратов. Персонализированная терапия пациентов с разными фенотипами ОА показана на примере линейки препаратов Флексотрон.

Ключевые слова: остеоартрит, фенотипы, эндотипы, клинические рекомендации, гиалуроновая кислота, персонализированная терапия
Для цитирования: Меньшикова И.В. Гиалуроновая кислота в лечении остеоартрита: инновации в инъекционной терапии. Терапевтический архив. 2024;96(8):820–825. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202916
© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis: innovations in injection therapy. A review

Irina V. Menshikova✉

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

Abstract

The review briefly presents modern understanding heterogeneity of osteoarthritis (OA) which is based on pathophysiological features of its variants. The concept of the phenotypes and endotypes of OA reflects these differences. In clinical recommendations description the emphasis on the place of hyaluronic acid is made. The mechanisms of action of sodium hyaluronate with different molecular mass are studied in detail. The results of foreign and Russian studies on efficacy and safety of different forms of hyaluronic acid are given. Personalized treatment of patients with different phenotypes of OA is shown by an example of a line of Flexotron series.

Keywords: osteoarthritis, phenotypes, genotypes, clinical recommendations, hyaluronic acid, personalized therapy

For citation: Menshikova IV. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis: innovations in injection therapy. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(8):820–825. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202916

Остеоартрит (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходами, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава: хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц [1]. Об ОА как заболевании всего сустава и о роли воспаления в его развитии стали говорить начиная со второго десятилетия XXI в. [2, 3], прежде ОА представляли как преимущественно дегенеративный процесс, в основе которого лежит разрушение суставного гиалинового хряща.

ОА имеет сложный мультифакторный патогенез, где взаимодействуют генетическая предрасположенность и факторы внешней среды. Известные факторы риска следующие: возраст старше 50 лет, женский пол (для ОА коленных суставов) или мужской пол (для ОА тазобедренных суставов), травмы (бытовые и спортивные), профессиональные нагрузки, подвывихи, дисплазии и генерализованная гипермобильность суставов, ожирение, наследственная предрасположенность и др. [4].

Различные патогенетические механизмы, лежащие в основе развития патологического процесса в тканях сустава, заставили исследователей искать разные подходы к лечению этого заболевания. В настоящее время не так много лекарственных средств имеет достаточную доказательную базу для эффективного лечения ОА различных локализаций. Впервые попытка персонифицировать терапию ОА предпринята Международным обществом по исследованию остеоартрита (OARSI) в 2014 г. [5], когда было предложено выделять фенотипы ОА, основываясь на локализации поражения, наличии или отсутствии сопутствующей патологии. В последнее десятилетие появились публикации о различных фенотипах ОА, направленные, например, на выявление пациентов с высоким риском прогрессирования, на выделение факторов риска или тех механизмов развития патологического процесса в суставе, которые могут наилучшим образом отвечать на те или иные терапевтические воздействия [6–8].

Подгруппа пациентов со сходными клиническими проявлениями, обусловленными генетическими и средовыми факторами, представляет фенотип ОА. В прогностическом плане

Информация об авторе / Information about the author

✉Меньшикова Ирина Вадимовна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 Института клинической медицины. E-mail: ivmenshikova@mail.ru

✉Irina V. Menshikova. E-mail: ivmenshikova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3181-5272

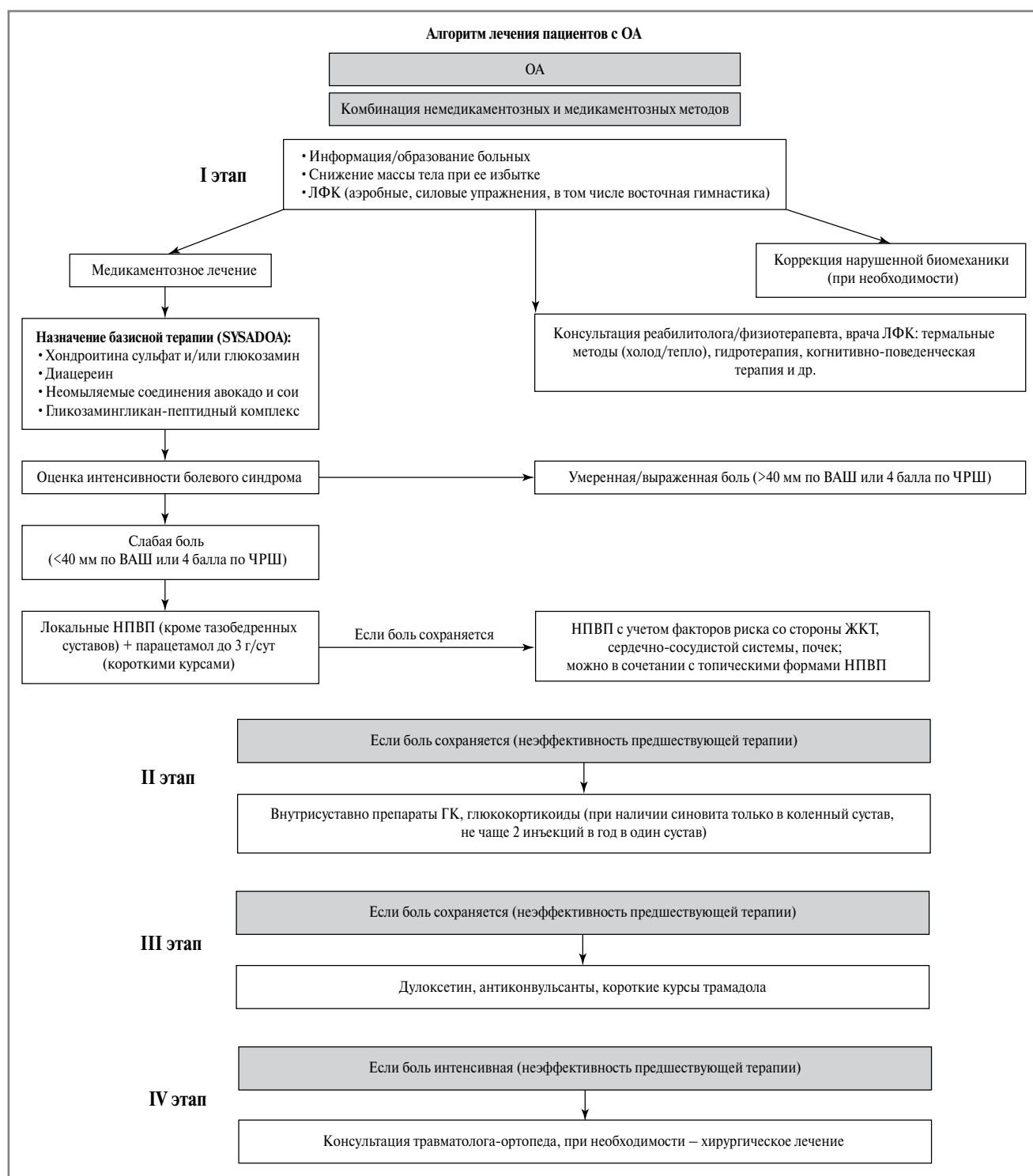


Рис. 1. Клинические рекомендации РНМОТ по диагностике и лечению первичного остеоартрита. 2022 г.

Примечание. ЛФК – лечебная физкультура, ВАШ – Визуальная аналоговая шкала (100 мм), ЧРШ – числовая рейтинговая шкала (0–10 баллов).

Fig. 1. Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Therapists for the diagnosis and treatment of primary osteoarthritis. 2022.

эти пациенты должны иметь похожие исходы и одинаково отвечать на применяемый метод лечения, что позволяет максимально персонализировать терапию [9]. Существует также понятие «эндофенотип» заболевания, который обусловлен в пер-

вую очередь молекулярными механизмами патофизиологического процесса. При ОА может быть выделено множество эндотипов, ключевыми из которых для выбора метода терапии являются костный, хрящевой и воспалительный [10].

Исследования в этой области продолжаются, лучшее понимание молекулярных эндотипов может способствовать более четкому определению клинических фенотипов [11].

В 2016 г. A. Dell'Isola и соавт. на основании систематического обзора 24 исследований предложили выделять 6 клинических фенотипов ОА коленного сустава: воспалительный, хронический болевой, метаболический, механический (перегрузка сустава), с минимальными изменениями в суставе и обусловленный нарушением метаболизма кости и хряща [7]. При этом 84% пациентов могли быть разделены по этим 6 фенотипам, а 12% всех пациентов представляли воспалительный фенотип. В дальнейшем A. Mobasher и соавт. (2017 г.) сформулировали несколько другие названия этих фенотипов: воспалительный с синовитом, метаболический, возраст-зависимый, генетически детерминированный (обуславливающий объем хряща и скорость его деградации), посттравматический и связанный с субхондральной костью [12]. Несколько ранее, в 2014 г., M. Karsdal и соавт. выделили 5 потенциальных фенотипов ОА с целью подбора «правильных» пациентов для «правильных» лекарств: механотрансдукционный, гормональный, метаболический, ауто-воспалительный и генетический [13]. В 2017 г., обобщив результаты работы группы экспертов Европейского общества по изучению клинических и экономических аспектов остеопороза, остеоартрита и скелетно-мышечных заболеваний (ESCEO) и Общества гериатрической медицины Европейского союза (EUGMS), G. Herregodt-Beaumont и соавт. предложили 4 фенотипа ОА для стратификации пациентов в клинических исследованиях: биомеханический, остеопоротический, метаболический и воспалительный [14]. В последние годы представление о фенотипах и эндотипах ОА развивается, в частности предлагается дифференцировать фенотипы боли при ОА коленных суставов: механический, воспалительный, энтезопатический, дисфункциональный, терминальный, и, соответственно, при назначении терапии делать акцент на препараты с определенным механизмом действия.

Основными целями лечения ОА являются: уменьшение боли, предупреждение функциональной недостаточности суставов, торможение прогрессирования и улучшение качества жизни больных. Основой лечения является сочетание немедикаментозных и медикаментозных методов (рис. 1). Среди немедикаментозных методов следует упомянуть обучение пациентов, снижение массы тела, аэробные нагрузки, ходьбу, ортопедические методы коррекции и физиотерапевтические процедуры. Для этих методов лечения существует различная степень доказательности (от А до D), однако все они могут использоваться в комплексном лечении больных ОА [15].

Медикаментозные средства делятся на симптоматические лекарственные средства быстрого и замедленного действия (SYSADOA). К первой группе относятся парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), трамадол и внутрисуставное введение глюкокортикостероидов (ГКС). К SYSADOA относятся препараты хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата (в том числе их комбинированные формы), диасереин, неомыляемые соединения авокадо и сои (Пиаскледин) и производные гиалуроновой кислоты – ГК (для внутрисуставного введения). Все эти средства, как правило, применяют повторными курсами с перерывами от 3 до 6 мес. Клинические рекомендации медицинских сообществ разных стран по лечению ОА во многом совпадают, но имеются и отличия, обусловленные гетерогенностью популяций больных ОА, высоким уровнем коморбидности, а также, очевидно, многообразием фено- и эндотипов заболевания [16–18].

Определение фенотипа ОА у конкретного пациента может способствовать выявлению риска быстрого прогрес-

сирования заболевания, ведущего патофизиологического механизма его развития и предикторов лучшего ответа на выбранный метод лечения. Сложности лечения пациентов с ОА возникают в связи с пожилым возрастом, частым сочетанием с артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими нарушениями, хронической болезнью почек и повышенным риском развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [19, 20]. Наличие этих заболеваний существенно ограничивает возможность применения НПВП, учитывая их нежелательные эффекты: неселективных НПВП – на слизистую ЖКТ, ЦОГ-2 селективных НПВП – на кардиоваскулярные риски, а также ограниченность их применения при наличии хронической болезни почек. Локальное (внутрисуставное) введение ГКС, рекомендованное на II этапе лечения при персистирующей боли и синовите, имеет ряд побочных действий. ГКС даже при внутрисуставном введении способствуют повышению артериального давления, уровня глюкозы в крови, могут провоцировать нарушения сердечного ритма, что крайне нежелательно у пациентов старшего возраста, при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и метаболического синдрома. С нашей точки зрения, их применение должно ограничиваться воспалительным фенотипом ОА (при наличии значительного синовита коленного сустава, реже при узелковом ОА кистей с воспалительным компонентом) у пациентов более молодого возраста и проводиться не чаще 2–3 раз в год с интервалом не менее 3–4 мес.

Наибольшую доказательную базу имеют препараты из группы так называемых SYSADOA, в первую очередь хондроитина сульфат и глюкозамина сульфат [15, 20, 21], хорошо известные российским специалистам, однако действие их развивается постепенно и требуются продолжительные и повторные курсы приема препарата. Преимуществом этих средств является хорошая переносимость и практически полное отсутствие побочных действий.

Препараты ГК согласно международным и российским рекомендациям должны применяться на II этапе лечения ОА при сохранении болевого синдрома [22, 23]. ГК является природным полимером (несульфатированным гликозаминогликаном) и входит в состав основных компонентов суставного гиалинового хряща. Она содержится как в стенке самих хондроцитов, так и в межклеточном матриксе, обладает гидрофильными свойствами и обуславливает упругость хрящевой ткани и вязко-эластические свойства синовиальной жидкости. Связываясь с молекулами агрегана, ГК формирует крупные белковые агрегаты, которые удерживают воду за счет своего отрицательного заряда. Суставной хрящ выполняет амортизационную функцию, обеспечивая устойчивость сустава к ударным нагрузкам. Одна из предшествующих теорий развития ОА объясняла его двумя патофизиологическими механизмами: избыточной механической нагрузкой на нормальный хрящ либо нормальной нагрузкой на генетически дефектный хрящ. Поэтому упругость суставного хряща и вязко-эластические свойства синовиальной жидкости являются кардинальными защитными механизмами опорно-двигательного аппарата. Известно, что в процессе старения эти свойства ухудшаются: цепочка ГК укорачивается (снижается ее молекулярная масса), а ее общее количество увеличивается [24].

За более чем 20 лет исследований свойств ГК в дополнение к амортизирующей функции хорошо изучены ее хондропротективные и противовоспалительные свойства. Так, С.-Т. Wang и соавт. еще в 2006 г. обнаружили, что ГК способствует снижению экспрессии провоспалительных ци-

токинов при взаимодействии с фибробластоподобными синовиоцитами [25]. ГК также подавляет выработку макрофагами простагландина E2 путем ингибирования фактора транскрипции NF- κ B [26], снижает выработку матриксных металлопротеиназ [27]. Многообразие механизмов действия ГК в полости сустава обобщено в систематическом обзоре R. Altman и соавт. (2015 г.): экзогенная ГК ускоряет синтез собственных протеогликанов и гликозаминогликанов, снижает апоптоз хондроцитов путем связывания с CD44-рецептором клеточной стенки, ингибирует продукцию оксида азота в синовиальной оболочке, способствуя таким образом уменьшению окислительного стресса [28].

Препараты ГК различаются по методам получения (животное происхождение, метод бактериальной ферментации и технология перекрестного сшивания), молекулярной массе (от 500 до 6000 МДа и более), молекулярной структуре (линейная, сшитая или их сочетание), методу сшивания, концентрации, дозировке и частоте введения. Создано более 80 препаратов ГК. До настоящего времени идут споры о преимуществах таких средств с большей или меньшей молекулярной массой, от которой в значительной степени зависит клиническая эффективность препаратов ГК. Препараты с более низкой и средней молекулярной массой (0,6–2,5 МДа) лучше уменьшают воспаление, стимулируют выработку собственных протеогликанов и способствуют восстановлению реологических свойств синовиальной жидкости, а препараты с большей молекулярной массой (более 3 МДа) и «сшивающими мостиками» в большей степени улучшают амортизационные свойства и являются «протезами синовиальной жидкости» [29, 30]. Следует учитывать, что для первой группы рекомендуется большее число внутрисуставных инъекций (3–5) с интервалом в неделю, а для вторых – 1–2 инъекции на курс.

В ряде исследований показано, что ГК сопоставима по обезболивающему эффекту с НПВП, но не имеет собственных им побочных действий, поэтому может быть использована у пациентов старшего возраста или при высоком риске применения НПВП [31]. При сравнении эффективности ГК и ГКС показано, что более быстрое воздействие на боль последних нивелируется к 4-й неделе, а при дальнейшем наблюдении действие ГК сохраняется до 8 нед и более, тогда как эффект ГКС убывает [32].

Несмотря на длительный опыт применения препаратов ГК для внутрисуставного введения, медицинские рекомендации по их использованию при ОА в разных странах отличаются. Так, Международное общество по исследованию остеоартрита (OARSI) [5], Европейская антиревматическая лига (EULAR) [10] и Ассоциация ревматологов России (АРР) [15] рекомендуют использовать внутрисуставное введение ГК при ОА, в то время как Национальный центр по хроническим заболеваниям (NCC-CC) [33], Американская академия хирургов-ортопедов (AAOS) [34] и Американская коллегия ревматологов (ACR) [35] не поддерживают такие рекомендации. При этом следует отметить, такая позиция обусловлена скорее недостаточной доказательной базой, чем обнаружением негативного воздействия ГК на ткани сустава или побочными эффектами. Подробный обзор отечественных и зарубежных публикаций на эту тему представлен Ю.С. Филатовой и соавт. в 2022 г. [36], в завершении которого приводятся рекомендации технической экспертной группы Международного симпозиума по внутрисуставной терапии, где определены критерии успешного введения ГК при ОА различных локализаций, а также предикторы успеха и неуспеха применения препаратов ГК.

Наибольшее значение с точки зрения функциональных нарушений имеет поражение крупных суставов (тазобе-

ренных и коленных). Методика пункции коленных суставов широко распространена среди травматологов-ортопедов, хирургов, ревматологов. Поэтому наиболее изучена эффективность препаратов ГК для ОА коленных суставов: российскими и зарубежными авторами показан пролонгированный анальгетический эффект и улучшение функционального индекса Лекена практически в 2 раза [37–40]. В одном из недавних метаанализов рандомизированных клинических исследований эффективности внутрисуставного введения различных субстанций в коленный сустав при ОА, проведенном в 2021 г. U. Anil и соавт., лучший эффект через 4–6 нед и через 3 мес по шкале WOMAC был получен для препаратов высокомолекулярной ГК [41]. Несколько сложнее осуществить введение ГК в тазобедренный сустав, поэтому требуется навигация с помощью ультразвукового датчика или компьютерной томографии. Подобные исследования выполнялись в России начиная с 2004 г., и также были получены обнадеживающие результаты [42, 43]. Практически все исследователи отмечают отсутствие побочных эффектов, хорошую переносимость препаратов ГК и значимое улучшение функционального состояния суставов, поэтому они могут быть рекомендованы для применения в различных возрастных группах пациентов как с ранней, так и развернутой стадией ОА, а также при наличии противопоказаний к использованию других методов лечения у больных с коморбидностью. В 2023 г. опубликован опыт российских исследователей по применению 1% гиалуроната натрия для внутрисуставной и околосуставной терапии тендинопатий верхних конечностей [44].

Широкий спектр представленных на российском рынке препаратов ГК делает возможным персонализированный подход к их назначению. Удачным представителем препаратов ГК является Флексотрон, представленный большой линейкой форм с различной молекулярной массой, концентрацией и объемом. Препарат изготавливается методом бактериальной ферментации из японского или французского сырья и является высокоочищенным гиалуронатом натрия. Опыт применения препаратов этой группы обобщен рядом исследователей, доказана их эффективность и хорошая переносимость [45, 46]. Линейные формы Флексотрона с более низкой молекулярной массой (в диапазоне 1–2 МДа) – Смарт и Форте – могут быть рекомендованы преимущественно при воспалительном и энтезопатическом фенотипах ОА, со средней молекулярной массой (2–2,5 МДа) – Плюс – при дисфункциональном и механическом фенотипах ОА, а более высокомолекулярные, «сшитые» и двухфракционные – Кросс, Соло и Ультра – при метаболическом, остеопоротическом и механическом фенотипах ОА.

Создание «бионических» препаратов ГК с помощью технологии конъюгации и перекрестной сшивки путем образования двух и более ковалентных связей между цепочками линейных молекул ГК использовано в разработке Флексотрон Кросс [47]. Технология его создания запатентована под названием СНАР. Она отличается от предшествующих (например, технологии NASHA) тем, что перед сшиванием цепей ГК они «запутываются» в клубок, что наряду с увеличением срока деградации продукта облегчает методику его введения в полость сустава. Примером инновационного подхода служит также двухфракционный Флексотрон Ультра, в составе которого присутствуют как низко-, так и высокомолекулярная фракция ГК, действующие последовательно и имеющие комплексный и пролонгированный эффект [48].

Разные формы препарата имеют и различные объемы предзаполненных шприцев: так, например, Флексотрон Форте объемом 3 мл удобен для введения в крупные суставы и рекомендован для 3–5 еженедельных инъекций, а имеющий

несколько большую концентрацию ГК Флексотрон Сمارт объемом 2 мл может использоваться и для средних суставов с меньшим количеством инъекций (1–3 на курс). Препарат Флексотрон Соло рекомендован для крупных и средних суставов в виде однократной инъекции и может применяться, например, после артроскопического вмешательства. Наконец, содержащий «сшитую» ГК и изготовленный по запатентованной технологии СНАР Флексотрон Кросс объемом 3 мл рекомендован для 1–2 инъекций на курс, а имеющий объем 5 мл Ультра содержит 2 фракции ГК (низко- и высокомолекулярную), которые действуют последовательно и способствуют пролонгированному эффекту.

О целесообразности применения так называемого пре-кондиционирования сустава, т.е. введения сначала низкомолекулярной ГК с противовоспалительным эффектом, а затем более высокомолекулярной ГК для длительного хондропротективного и амортизационного действия, стали писать в последние 2 года, в том числе и российские исследователи (И.С. Дыдыкина и соавт., Д.Е. Каратеев и соавт.) [49, 50]. Такой подход имеет определенные преимущества и может быть рекомендован в клинической практике. В качестве примера такой схемы применения препаратов ГК у пациентов с ОА коленного сустава можно предложить введение Флексотрона Форте [46] или Смарт, а затем дополнить его последовательным введением Флексотрона Плюс [51] или Кросс с интервалом в 7–10 дней. Двухфракционный препарат Флексотрон Ультра обладает комплексным действием, оказывая как непосредственное противовоспалительное, так и пролонгированное хондропротективное действие [45].

Заключение

Гетерогенность пациентов с ОА находит свое отражение в разделении их по определенным фенотипам. Такой подход, наряду с оценкой индивидуальных особенностей пациента и коморбидности, способствует проведению персонализированной терапии ОА. Препараты ГК для внутрисуставного введения обладают долговременной эффективностью и хорошим уровнем безопасности и могут быть использованы в комплексной терапии у значительного числа больных. С учетом механизмов их действия наличие различных форм, содержащих разные концентрации и объемы гиалуроната натрия, позволяет применять их максимально целенаправленно и с наибольшей эффективностью, что является основной задачей персонализированной терапии.

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. Статья спонсируется компанией АО «Система Плюс». Спонсорство не повлияло на результаты исследования.

Funding source. This article has been supported by Sistema Plus. Sponsorship did not influence the results of the study.

Список сокращений

ГК – гиалуроновая кислота
ГКС – глюкокортикостероиды
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

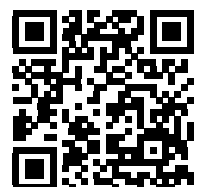
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОА – остеоартрит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya. Pod red. EL Nasonova. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
2. Loeser EF, Goldring SR, Scanzello CR. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):1697-707.
3. Sharma I. Osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 2021;384(1):51-9.
4. Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):483-9. DOI:10.1136/ard.2009.113100
5. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(3):363-88. DOI:10.1016/j.joca.2014.01.003
6. Waarsing JH, Bierma-Zeinstra SM, Weinana H. Distinct subtypes of knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(9):1650-8.
7. Dell'Isola A, Allan R, Smith SL, et al. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):425. DOI:10.1186/s12891-016-1286-2
8. Dell'Isola A, Steultjens M. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: data from the osteoarthritis initiative. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191045. DOI:10.1371/journal.pone.0191045.eCollection 2018
9. Jameson JL, Longo DL. Precision medicine – personalized, problematic and promising. *N Engl J Med.* 2015;372(23):229-34.
10. Oo WM, Little C, Duong V, Hunter DJ. The development of disease-modifying therapies for osteoarthritis (DMOADs): the evidence to date. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:2921-45.
11. Im GI, Moon JY. Emerging Concepts of Endotypes/Phenotypes in Degenerative Medicine for Osteoarthritis. *Tissue Eng Regen Med.* 2022;19(2):321-24.
12. Mobasheri A, Rayman MP, Gualillo O, et al. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:302-11.
13. Karsdal MA, Christiansen C, Ladel C, et al. Osteoarthritis – a case for personalized health care? *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(1):7-16.
14. Herreo-Beaumont G, Roman-Bias JA, Bruyere O, et al. Clinical settings in knee osteoarthritis: Pathophysiology guides treatment. *Maturitas.* 2017;96:54-7.
15. Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;3(11-2):48-52 [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines. *RMJ. Medical Review.* 2019;11(11-2):48-5 (in Russian)].
16. Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(1):59-66. DOI:10.1038/s41584-020-00523-9
17. Kroon FPB, Carmona I, Schoones JW, Kloppenburg M. Efficacy and safety of non-pharmacological, pharmacological and surgical treatment for hand osteoarthritis: a systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *RMD Open.* 2018;4(2):e000734. DOI:10.1136/rmdopen-2018-000734
18. Каратеев Д.Е., Лучихина Л.В., Лучихина Е.В., Голухов Г.Н. Современная стратегия ведения больных остеоартритом: обзор. *Вестник восстановительной медицины.* 2022;21(6):30-41 [Karateev DE, Luchikhina LV, Luchikhina EL, Golukhov G.N. Current Management Strategy for Osteoarthritis Patients: a Review. *Bulletin of Rehabilitation Medicine.* 2022;21(6):30-41 (in Russian)]. DOI:10.38025/2078-1962-2022-21-6-30-41
19. Park D, Park YM, Ko SH, et al. Association between knee osteoarthritis and the risk of cardiovascular disease and synergistic adverse effects of lack of exercise. *Sci Rep.* 2023;13(1):2777.
20. Чичасова Н.В. Современные подходы к терапии остеоартрита. *Медицинский совет.* 2020;(4):126-35 [Chichasova NV. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(4):126-35 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-4-126-135
21. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, et al. Glucosamine and chondroitin for knee placebo-controlled clinical trial evaluating osteoarthritis: a double-blind randomised single and combination regimens. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):851-8. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203954
22. Лила А.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И., и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению ОА 2022. *Современная*

- ревматология. 2022;16(6):106-16 [Lila AM, Mazurov VI, Martynov AI, et al. Resolution of the consensus of the Russian Federation experts on the diagnosis and treatment of osteoarthritis, 2022. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):106-16 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2022-6-106-116
23. Bruyere O, Honvo G, Veronesi N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337-50.
 24. Garatziotis S, Savani RC. Hyaluronan biology: a complex balancing act of structure, function, location and context. *Matrix Biol*. 2019;78-79:1-10. DOI:10.1016/j.matbio.2019.02.002
 25. Wang C-T, Lin Y-T, Chiang B-L, et al. High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(12):1237-47. DOI:10.1016/j.joca.2006.05.009
 26. Yasuda T. Hyaluronan inhibits prostaglandin E2 production via CD44 in U937 human macrophages. *Tohoku J Exp Med*. 2010;220(3):229-35. DOI:10.1620/tjem.220.229
 27. Sasaki A, Sasaki K, Kontinen YT, et al. Hyaluronate inhibits the interleukin-1beta-induced expression of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 in human synovial cells. *Tohoku J Exp Med*. 2004;204(2):99-107. DOI:10.1620/tjem.204.99
 28. Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *DMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:321.
 29. Gotoh S, Onaya J, Abe M, et al. Effects of the molecular weight of hyaluronic acid and its action mechanisms on experimental joint pain in rats. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(11):817-22. DOI:10.1136/ard.52.11.817
 30. Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? *Semin Arthritis Rheum*. 2002;32(1):10-37.
 31. Bannuri RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(5):593-99. DOI:10.1016/j.semarthrit.2013.10.002
 32. Bannuri RR, Natov NS, Obadan IE, et al. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1704-11. DOI:10.1002/art.24925
 33. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Osteoarthritis: National Clinical Guideline for Care and Management in Adults. London: Royal College of Physicians (UK), 2008.
 34. Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013;21(9):571-6. DOI:10.5435/JAAOS-21-09-571
 35. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip and Knee. *Arthritis Rheum*. 2020;72(2):220-33. DOI:10.1002/art.41142
 36. Филатова Ю.С., Соловьев И.Н. Гиалуроновая кислота в лечении остеоартрита различных локализаций. Обзор литературы. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):1014-9 [Filatova YS, Soloviev IN. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of various localization: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(8):1014-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.08.201790
 37. Меньшикова И.В., Маколкин В.И., Сугурова И.Ю. Применение препаратов гиалуроновой кислоты для локальной внутрисуставной терапии остеоартроза коленного сустава. *Терапевтический архив*. 2007;5:31-5 [Men'shikova IV, Makolkin VI, Sugurova Iu. Primenenie preparatov gialuronovoi kisloty dlia lokal'noi vnutrisustavnoi terapii osteoartroza kolennogo sustava. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2007;5:31-5 (in Russian)].
 38. Бялик В.Е., Макаров М.А., Бялик Е.И., и др. Сравнение эффективности препаратов гиалуроновой кислоты с различной молекулярной массой и в сочетании с хондроитин сульфатом в зависимости от стадии ОА коленного сустава. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):560-9 [Bialik VE, Makarov MA, Bialik EI, et al. Comparing the efficacy of hyaluronic acid products with various molecular weights as mono and combined with chondroitin sulfate regimens in treatment of patients with stage I-III knee osteoarthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):560-9 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2020-560-569
 39. Олонин Ю.А., Шендригин И.Н. Внутрисуставные инъекции в лечении остеоартроза. *Современная ревматология*. 2022;16(1):97-102 [Olyunin YA, Schendrigin IN. Intra-articular injections in the treatment of osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):97-102 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2022-1-97-102
 40. Алексеева Л.И., Кашеярова Н.Г., Таскина Е.А., и др. Эффективность и безопасность внутрисуставного применения комбинации гиалуроната натрия и хондроитина сульфата при остеоартрите коленного сустава: многоцентровое проспективное исследование. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):46-54 [Alekseeva LI, Kashevarova NG, Taskina EA. The efficacy and safety of intra-articular application of a combination of sodium hyaluronate and chondroitin sulfate for osteoarthritis of the knee: a multicenter prospective study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(5):46-54 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.05.000631
 41. Anil U, Marcus DH, Hurley ET, et al. The efficacy of intra-articular injections in the treatment of the knee osteoarthritis: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Knee*. 2021;32:173-82. DOI:10.1016/j.knee.2021.08.008
 42. Дженжера Н.А., Озеров С.К., Меньшикова И.В., и др. Опыт локальной внутрисуставной терапии инъекциями препарата гиалуроновой кислоты остеоартроза. *Эхография*. 2004;5(4):367-70 [Dzhenzherna NA, Ozerov SK, Men'shikova IV, et al. Opyt lokal'noi vnutrisustavnoi terapii in'ektsiyami preparata gialuronovoi kisloty ostеоartroza v tazobedrennyi sustav pod ul'trazvukovym kontrolem pri osteoartroze. *Ekhografiya*. 2004;5(4):367-70 (in Russian)].
 43. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Зайцева Е.М., и др. Результаты многоцентрового годичного исследования препарата Дьюролан. *Эффективная фармакотерапия*. 2011;1:50-7 [Alekseeva LI, Sharapova EP, Zaitseva EM, et al. Rezultaty mnogotsentrovogo godichnogo issledovaniia preparata D'iuroalan. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2011;1:50-7 (in Russian)].
 44. Филатова Ю.С., Ильин М.В. Использование натрия гиалуроната для терапии заболеваний верхних конечностей. *Терапевтический архив*. 2023;95(5):438-43 [Filatova YS, Ilyin MV. The use of sodium hyaluronate to treat upper limb disease: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(5):438-43 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.05.202273
 45. Беляева Е.А., Фатенко А.С., Авдеева О.С., Беляева С.В. Сравнительная эффективность внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты с различными физико-химическими свойствами при остеоартрите коленного сустава. *Современная ревматология*. 2021;15(6):48-54 [Belyaeva EA, Fatenko AS, Avdeeva OS, Belyaeva SV. Comparative effectiveness of intra-articular administration of different drugs of hyaluronic acid with various physico-chemical properties in knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):48-54 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2021-6-48-54
 46. Беляева И.Б. Современная концепция локальной инъекционной терапии остеоартрита и заболеваний околосуставных мягких тканей: фокус на препараты гиалуроновой кислоты (Флексотрон Форте). *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(29):6-12 [Belyaeva IB. Modern Concept of Local Injection Therapy of Osteoarthritis and Diseases of the Periarthral Soft Tissues: Focus on Hyaluronic Acid Preparations (Flexotron Forte). *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2022;18(29):6-12 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2022-18-29-6-12
 47. Dovedyts M, Liu ZJ, Bartlett S. Hyaluronic acid and its biomedical applications: a review. *Engineered Regeneration*. 2020;1:102-13.
 48. Blicharski T, Lukasik P, Plebanski R, et al. Efficacy and safety of intra-articular cross-linked sodium hyaluronate for the treatment of knee osteoarthritis: a prospective, active-controlled, randomized, parallel-group, double-blind, multicenter study. *J Clin Med*. 2023;12(8):2982.
 49. Дыдыкина И.С., Арутюнова Е.В., Коваленко П.С., Николаева Е.В. Методика preconditionирования сустава перед введением препаратов гиалуроновой кислоты кросс-линк ряда. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(42):24-30 [Dydykina IS, Arutyunova YeV, Kovalenko PS, Nikolayeva YeV. The Method of Preconditioning the Joint Before the Introduction of Cross-Link Hyaluronic Acid Preparations. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2023;19(42):24-30 (in Russian)]. DOI:10.11978/2307-3586-2023-19-42-24-30
 50. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Препараты гиалуроновой кислоты в комплексной терапии остеоартрита: современные возможности. *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(10):12-6 [Karateev DE, Luchikhina EL. Hyaluronic Acid Preparations in the Complex Therapy of Osteoarthritis: Modern Possibilities. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2024;20(10):12-6 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2024-20-10-12-16
 51. Гриднева Г.И. Роль гиалуроната натрия со средней молекулярной массой в лечении остеоартрита крупных суставов на примере препарата Флексотрон Плюс. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(9):28-32 [Gridneva GI. The Role of Sodium Hyaluronate with the Average Molecular Weight in the Treatment of Large Joints Osteoarthritis on the Example of the Drug Flexotron Plus. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2023;19(9):28-32 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2023-19-9-28-32

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.06.2024



OMNIDOCTOR.RU

Ферритин как биомаркер старения: геропротекторные пептиды стандартизированного гидролизата плаценты человека

О.А. Громова^{✉1}, И.Ю. Торшин¹, А.Г. Чучалин²

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Транспортный белок железа ферритин является белком острой фазы воспаления, оксидативного стресса, биомаркером цитолиза и ферроптоза. Воспаление, оксидативный стресс и перегрузка железом – характерные процессы патофизиологии старения. Гидролизаты плаценты человека представляют собой перспективное гепатопротекторное средство для антивозрастной терапии. Работа выполнена с целью систематизации данных по ферритину как маркеру старения и идентификации в составе гидролизатов плаценты человека «Лаеннек» (производитель – Japan Bioproducts) пептидов, противодействующих патофизиологии старения, в том числе через регуляцию обмена железа и ферритина. Результаты фундаментальных и клинических исследований подтверждают приведенные взаимосвязи и позволяют утверждать, что уровни ферритина в крови характеризуют хронологическое и биологическое старение организма человека.

Ключевые слова: старение, воспаление, перегрузка железом, ферритин, ферроптоз, протеомика

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г. Ферритин как биомаркер старения: геропротекторные пептиды стандартизированного гидролизата плаценты человека. Терапевтический архив. 2024;96(8):826–835. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202811 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Ferritin as a biomarker of aging: geroprotective peptides of standardized human placental hydrolysate. A review

Olga A. Gromova^{✉1}, Ivan Iu. Torshin¹, Alexander G. Chuchalin²

¹Federal Research Center “Informatics and Control”, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Ferritin, an iron transport protein, is an acute phase protein of inflammation and oxidative stress (OS), a biomarker of cytolysis and ferroptosis. Inflammation, OS and iron overload are characteristic processes of the pathophysiology of aging. Human placental hydrolysates (HPHs) are promising hepatoprotective agents for anti-aging therapy. The goal of the team of authors was to systematize data on ferritin as a marker of aging and to identify peptides that counteract the aging pathophysiology, including through the regulation of iron and ferritin metabolism, in the HPH Laennec (manufactured by Japan Bioproducts). The results of basic and clinical studies confirm the above relationships and indicate that blood ferritin levels characterize the chronological and biological aging of the human body.

Keywords: aging, inflammation, iron overload, ferritin, ferroptosis, proteomics

For citation: Gromova OA, Torshin Iu, Chuchalin AG. Ferritin as a biomarker of aging: geroprotective peptides of standardized human placental hydrolysate. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(8):826–835. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202811

Введение

Процессы старения часто сопровождаются нарушениями обмена железа (ОЖ), окислительным стрессом и воспалением. В частности, ферроптоз (железо-зависимый апоптоз) – системный путь программируемой гибели клеток, который характеризуется чрезмерным накоплением железа с последующей генерацией избытка активных форм кислорода и происходит на фоне снижения внутриклеточного глутатиона. Старение организма (СО) человека на фоне перегрузки железом (ПЖ) клеток, ферроптоза и гиперфер-

ритинемии связано с многочисленными заболеваниями, включая стеатогепатит, диабет, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), нейродегенерацию и рак [1].

ПЖ стимулирует развитие полиорганной патологии, что ускоряет СО. Ферроптоз гепатоцитов провоцируют диета с избытком насыщенных жиров и простых сахаров, прием фармацевтических форм железа в виде сульфата железа, оксида/гидроксида железа, антипсихотических препаратов, гиподинамия при портальной гипертензии, застой крови в венах печени и др. [2].

Информация об авторах / Information about the authors

✉Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф.,
Институт фармакоинформатики ФИЦ ИУ РАН.
E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Торшин Иван Юрьевич – канд. физ.-мат. наук, канд. хим. наук,
Институт фармакоинформатики ФИЦ ИУ РАН

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук,
проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», председатель
правления Российского респираторного общества

✉Olga A. Gromova. E-mail: unesco.gromova@gmail.com;
ORCID: 0000-0002-7663-710X

Ivan Iu. Torshin. ORCID: 0000-0002-2659-7998

Alexander G. Chuchalin. ORCID: 0000-0002-5070-5450

Одним из биомаркеров гомеостаза железа (ГЖ) является специальный белковый комплекс для хранения железа, известный как ферритин. В составе данного комплекса молекулы 12 «легких» субъединиц ферритина (FTL, 19 кДа) и 12 «тяжелых» субъединиц (FTN, 21 кДа) образуют сферическую конструкцию, внутри которой могут располагаться более 4000 ионов $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ в виде гидрофосфата железа. «Тяжелые» субъединицы обладают феррооксидазной активностью (окислением ионов Fe^{2+} в Fe^{3+}). Ненагруженная железом молекула ферритина называется *апоферритином*.

Ферритин содержится в большинстве типов клеток в виде цитозольного белка, небольшие количества которого секретируются в сыворотку (референтный интервал ферритина в крови у взрослых составляет 10–120 мкг/л для женщин и 20–250 мкг/л для мужчин). В условиях дефицита железа (ДЖ) начинается переработка гидрофосфата железа в составе ферритиновых комплексов, в результате чего уровни железа в крови повышаются, а уровни ферритина в крови, наоборот, снижаются. Снижение уровней ферритина на фоне ДЖ предшествует развитию анемии [3].

Однако помимо того что уровни ферритина в крови представляют собой биомаркер ГЖ, ферритин также является белком острой фазы и маркером цитолиза, в частности гепатоцитов. Соответственно, концентрация ферритина (КФ) в крови повышается при достаточно широком круге заболеваний, причем не только при врожденных нарушениях ОЖ (гемохроматозе), но и при воспалении любого генеза, в том числе инфекционного, заболеваниях печени, гемолизе, в частности при гемолитической анемии, гипертиреозе, опухолевых заболеваниях, синдроме активации макрофагов.

В зависимости от патологии уровни сывороточного ферритина (СФ) крови могут изменяться на 4 порядка: от 10–20 нг/мл для железодефицитной анемии (ЖДА) до 900 000 нг/мл в отдельных случаях гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. При болезнях, связанных с ПЖ, синдроме активации макрофагов, гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе и нарушениях свертывания крови, характерны пороговые значения ферритина в диапазоне 1000–6000 нг/мл, а в случае лейкозов, переливаний крови, коронавирусной инфекции (COVID-19), гриппа и других вирусных инфекций – 500–1000 нг/мл. В то же время для бактериальных инфекций, заболеваний печени и почек, сахарного диабета (СД), сосудистых и нейродегенеративных патологий диагностически интересны пороговые значения ферритина в диапазоне 300–500 нг/мл. Более высокая экспрессия гена FTN ассоциирована со значительным увеличением экспрессии генов, кодирующих провоспалительные цитокины интерлейкина- 1β , 6, 12, фактора некроза опухоли α и инфламматомы NLRP3 [4].

Тесная взаимосвязь гиперферритинемии с воспалением, ПЖ и цитолизом позволяет рассматривать ферритин как особый маркер старения. По данному вопросу в базе данных PUBMED (запрос “ferritin AND (aging OR senescence)”) зарегистрировано более 900 публикаций. Гиперферритинемия – прогностический маркер ускоренного старения суставов при остеоартрите, остеопорозе, системном ювенильном идиопатическом артрите и болезни Стилла [5]. Гиперферритинемия провоцирует ускоренное старение миокарда, причем экспериментальные делеции гена ферритина FTN способствовали сохранности кардиомиоцитов [6].

Значения КФ коррелируют с сокращением длительности жизни. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени ($n=222$) при наблюдении в течение 16 лет повышенный уровень СФ (>350 мкг/л у мужчин и 150 мкг/л у женщин) достоверно ассоциирован с 10% повышением

смертности (отношение шансов – ОШ 1,10, 95% доверительный интервал – ДИ 1,01–1,21; $p<0,05$) [7].

При КФ >600 нг/мл средняя продолжительность жизни составляет всего 55 лет, при 400–599 нг/мл – 72 года, при 200–399 нг/мл – 76 лет, при <200 нг/мл – 79 лет. Для КФ >600 нг/мл по сравнению с КФ <200 нг/мл риск смертности от рака повышается на 60% (ОШ 1,6, ДИ 1,1–2,3; $p=0,01$), при сочетании с гиперферритинемией риск смертности от СД повышается на 190% (ОШ 2,9, ДИ 1,7–5,0; $p=0,0001$), а в сочетании с сердечно-сосудистой патологией – на 50% (ОШ 1,5, ДИ 1,1–2,0; $p=0,01$) [8].

Препараты на основе стандартизированных гидролизатов плаценты человека (ГПЧ), проявляя гепатопротекторные, противовоспалительные, иммуномодуляторные, ранозаживляющие и общие регенераторные свойства, являются перспективным подходом к антивозрастной терапии. Изучено действие ГПЧ «Лаеннек» на маркеры старения *in vitro* (накопление β -галактозидазы в фибробластах человека) и *in vivo* (гистоморфологические маркеры регенерации тканей кожи, печени и других органов). Добавление ГПЧ снижало число стареющих клеток на 7,9% ($p=0,01$). Патогистологическое исследование секционного материала печени, почек и миокарда показало снижение воспалительно-клеточной инфильтрации, отека стромы, жировой дистрофии, накопления билирубина, что подтверждает регенеративное действие ГПЧ. Применение ГПЧ на модельном организме *Caenorhabditis elegans* в условиях теплового, токсического и оксидативного стресса (ОС) увеличивало продолжительность жизни *C. elegans* на 27–92% по сравнению с контролем [9].

Процессы старения замедляются при воздействии стандартизированных ГПЧ, а измерения уровней ферритина в крови и оценка их динамики могут быть использованы для оценки перспектив старения конкретного пациента. В работе представлены результаты анализа пептидов ГПЧ, противодействующих патофизиологии старения, в том числе через регуляцию ОЖ и обмена ферритина, и систематизированы данные по ферритину как маркеру старения тканей, в том числе вследствие нарушений ОЖ (при ПЖ или при анемии воспаления).

Материалы и методы

Методы анализа пептидного состава и проведения систематического компьютерного анализа публикаций опубликованы ранее [10, 11]. Вкратце определение состава пептидных препаратов основано на анализе данных, собранных на параллельной системе хроматографического разделения пептидов UltiMate™ 3000 RSLC nano-system с последующим анализом на масс-спектрометре Q-Exactive (Thermo Fisher Scientific, Германия). Секвенирование пептидов *de novo* осуществлено комплексом программ DNVSEQP, который основан на математических теориях топологического анализа данных, классификации значений признаков и теории хемографов [10]. Систематический компьютерный анализ данных по ферритину осуществлен с использованием современных методов анализа больших данных, что позволило выделить информативные биомедицинские термины, оценить их взаимодействие и сформировать карту молекулярной патофизиологии с терминологическими кластерами [11]. Биоинформационный анализ пептидов ГПЧ проведен интегральным методом аннотации протеома [12].

Результаты анализа пептидов ГПЧ

В результате проведения *de novo* секвенирования с использованием разработанного программного обеспечения стало возможным определение аминокислотных последо-

Таблица 1. Пептиды ГПЧ, для которых существуют обоснованные молекулярные механизмы их геропротекторного действия

Table 1. Human placental hydrolysates peptides with reasonable molecular mechanisms of their geroprotective action

Мм	Пептид ГПЧ	Фрагмент белка	Белок	Функция белка	Аннотация пептида
773,4	PGPLGPL	PSPLGPL	CSNK2A1	Рост и деление клетки	Фосфорилирование thr-360, ser-362 посредством CDK1
522,3	LSGSSP	LSGSTP	FRY	Деление клеток	Фосфорилирование thr-2508 посредством CDK1
401,7	SENALVA	SENSLVA	GRB10	Рост и деление клетки	Фосфорилирование ser-428 посредством mTOR и PKB
449,3	AYLSSPL	AYLSSPL	IKBKG	Регуляция провоспалительного фактора NF-kB	Фосфорилирование ser-376 посредством IKKB
562,3	SNPLAL	SSPLAL	IKBKG	Регуляция провоспалительного фактора NF-kB	Фосфорилирование ser-376 посредством IKKB
430,3	ANYGGF	YGGFM	PENK	Восприятие боли и реакции на стресс	Мет-энкефалин
439,7	QHAYGGF	YGGFL	PENK	Восприятие боли и реакции на стресс	Leu-энкефалин
505,3	PGGLYA	PGGVYA	VIM	Стабилизация цитоскелета клетки	Фосфорилирование ser-56 посредством CDK5 и CDK1
449,3	TFPGPQ	TFSPGPQ	WWC1	Регуляция апоптоза	Фосфорилирование thr-929, ser-931 посредством CDK1
506,8	NLTVLSLP	NLTILSLP	CCNF	Деление клетки	Ингибирование CUL1
556,3	SLLQLTG	SLLQITG	MED1	Транскрипция	Активация рецептора RXRA
572,3	LELDDSD	LELDDSD	PPARA	Метаболизм углеводов	Активация RXRA

Примечание. NF-kB – нуклеарный фактор каппа-би, CDK1 – циклиновая киназа, регулирующая деление клеток, CUL1 – белок, регулирующий распад железо-регуляторных белков и синтез ферритина, mTOR – таргетный белок геропротекции, RXRA – рецептор ретиноидов, снижающий окислительный стресс и регулирующий синтез ферритина, Мм – молекулярная масса пептида, г/моль. Строки таблицы упорядочены в соответствии с аббревиатурами генов. Механизмы действия пептидов рассмотрены далее в тексте статьи.

вательностей около 5200 пептидных фрагментов в составе ГПЧ. Экспертный анализ выделил пептиды с геропротекторным действием (табл. 1).

Анализ табл. 1 показывает, что пептиды «Лаеннека», которые могут участвовать в реализации геропротекторных свойств «Лаеннека», могут быть разделены на 5 групп:

- 1) пептиды, опосредующие реакцию организма на стресс (фрагменты проэнкефалина А);
- 2) пептиды-ингибиторы IKKB, снижающие системное воспаление;
- 3) пептиды-ингибиторы CDK1, снижающие интенсивность деления клеток;
- 4) пептиды-ингибиторы mTOR, регулирующие метаболизм, рост, выживаемость и старение клеток;
- 5) пептиды, снижающие ферритин.

В контексте нашего исследования наиболее интересными являются пептиды из последней группы, которые могут способствовать преодолению гиперферритинемии, регулирующие активность белка CUL1 (кулина-1), влияющего на распад железо-регуляторных белков IRP и синтез ферритина и рецептора ретиноидов RXRA, снижающего окислительный стресс, регулирующего синтез ферропортина и ферритина.

Снижение уровней ферритина пептидами ГПЧ осуществляется посредством ингибирования пептидами белкового комплекса убиквитинлигазы SKP1-CUL1-RBX1-

FBXL5, регулирующего распад железо-регуляторных белков IRP1 и IRP2. IRP-белки связываются с так называемыми «железо-чувствительными элементами РНК» (IRE) в мРНК ферритина и мРНК рецептора трансферрина. Связывание IRP-белков с элементами IRE в мРНК ферритина приводит к подавлению синтеза белка ферритина при трансляции на рибосомах. Комплекс SKP1-CUL1-RBX1-FBXL5 стимулирует деградацию белка IRP2 [13]. Пептид NLTVLSLP соответствует пептиду NLTILSLP 29-36 белка циклин-FOS, в котором фрагмент 35-36 LP взаимодействует с белками SKP1-CUL1 [14]. Соответственно, ингибирование белков SKP1 и CUL1 пептидом NLTVLSLP будет тормозить протеолиз белка IRP2 и ингибировать синтез новых молекул ферритина.

Пептиды ГПЧ могут усиливать сигналы от рецепторов ретиноидов (витамина А), что также способствует нормализации ГЖ. Например, пептид SLLQLTG соответствует фрагменту SLLQITG 606-612 белка под названием «транскрипционный медиатор РНК-полимеразы-1». Замена пары остатков «LL» (лейцин-лейцин) в положении 607–608 на остатки «AA» (аланин-аланин) ухудшает взаимодействие фрагмента с рецептором ретиноидов RXRA [15]. Аналогичным эффектом обладает и пептид LELDDSD, соответствующий фрагменту LELDDSD 368-374 рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом [16]. Оба пептида являются потенциальными ко-активаторами (т.е. совмест-

ными активаторами) рецептора ретиноидов RXRA. Усиление активации рецептора ретиноидов пептидами SLLQLTG и LELDSSD будет способствовать снижению не только синтеза ферритина, но и ПЖ тканей.

Результаты систематического анализа ферритина как биомаркера старения

Последовательно рассмотрены взаимосвязи между воспалением, ОС и ферритином как маркером старения, причем как при сниженных, так и при повышенных уровнях ферритина. Охарактеризованы взаимосвязи ферритина, ПЖ и патофизиологии старения (в том числе через гемохроматоз печени, почек, поджелудочной железы, головного мозга – ГМ, нейродегенерацию). Показаны перспективы применения стандартизированных ГПЧ для устранения гиперферритинемии и ПЖ.

Воспаление, ОС и ферритин как биомаркер старения

Характерными особенностями процесса старения являются «медленно текущее» хроническое воспаление (ХВ) и возрастание оксидативной нагрузки на ткани организма. Дисрегуляция метаболизма железа, в той или иной мере связанная и с нарушениями регуляции уровней ферритина, является патогенетическим фактором ХВ и ОС. Аберрантная активация трансферрина и ферритина вызывает накопление железа и воспаление вследствие окисления, приводящее к ферроптозу путем активации сигналов каскада нуклеарного фактора каппа-би [17].

Клеточное старение связано со снижением аутофагии, что приводит к нарушению обмена ферритина в стареющих фибробластах. Индукция аутофагии посредством ингибирования mTOR – таргетного белка геропротекции – рапамицином усиливала катаболизм «тяжелого» ферритина [18].

Естественно, что нарушения аутофагии ферритина, уже нагруженного прооксидантным железом (III), влияют на чувствительность клеток к окислительному стрессу. Макрофаги в культуре (клеточная линия J774) поглощали ферритин, нагруженный железом (Fe-Ft), или апоферритин (без железа). Затем клетки подвергались болюсному воздействию перекиси водорода. Апоферритин предотвращал проницаемость лизосомальных мембран, тогда как Fe-Ft – усиливал, тем самым способствуя апоптозу клеток в условиях окислительного стресса [19].

Уровни ферритина, мочевой кислоты и гамма-глутамилтрансферазы информативны для прогнозирования окислительного стресса у пациентов ($n=959$, средний возраст – 61 год). Уровни оксидантного 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина достоверно коррелировали с возрастом, ферритином и витамином Е. Уровни изопростана (индикатора воспаления и окислительного стресса) достоверно коррелировали с ферритином, витамином Е и гамма-глутамилтрансферазой [20].

Выброс прооксидантных ионов железа (III), происходящий при разрушении ферритиновых белковых комплексов, стимулирует ОС и воспаление, и наоборот, уже имеющееся воспаление способствует усилению ПЖ и росту уровней ферритина, тем самым замыкая порочный круг «воспаление – гиперферритинемия – ПЖ – ОС – воспаление».

В частности, интрапаллидальное введение (внутри бледного шара мозга) провоспалительных бактериальных липополисахаридов (ЛПС) крысам молодого и среднего возраста повышает уровень железа и ферритина в глиальных клетках черной субстанции и вызывает двигательные

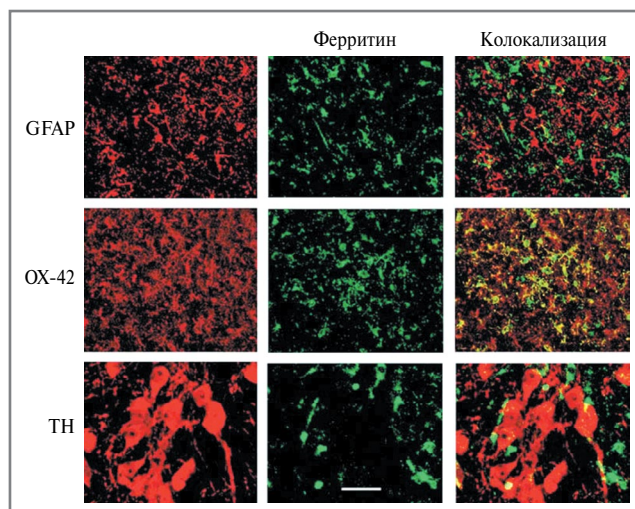


Рис. 1. Повышение экспрессии ферритина после инъекции ЛПС крысам среднего возраста в микроглии.

Повышение ферритина поддерживает воспалительно-обусловленное старение мозга (англ. *inflammaging*). Показана колокализация иммуноокрашивания на ферритин (зеленый) GFAP (красный, астроциты) или OX-42 (красный, микроглия). В компактной части черной субстанции показана колокализация ферритина с тирозин-гидроксилазой (TH, красный).

Fig. 1. Increased expression of ferritin after lipopolysaccharides injection in microglia in middle-aged rats. Increased ferritin supports inflammation-related brain aging (*inflammaging*). Colocalization of ferritin (Green) GFAP (red, astrocytes) or OX-42 (red, microglia) immunostaining is indicated. Colocalization of ferritin with tyrosine hydroxylase (TH, red) is shown in the compact part of the substantia nigra.

дефициты. Инъекция ЛПС существенно снижала иммуноокрашивание тирозингидроксилазы в черной субстанции через 4 нед после инъекции. Потеря экспрессии тирозингидроксилазы сопровождалась повышением уровня железа и ферритина в глиальных клетках черной субстанции. Повышение ферритина было менее выражено у старых крыс (что позволяет предположить ухудшение с возрастом белково-синтетической функции вообще и синтеза ферритина в частности). Инъекция ЛПС также увеличивала экспрессию α -синуклеина и убиквитина в тирозингидроксилаза-положительных нейронах, подтверждая, что воспаление в бледном шаре переднего мозга значительно увеличивает стресс на дофаминсодержащие нейроны в черной субстанции, ускоряя темпы старения мозга. Гистологический анализ, проведенный в работе, продемонстрировал, что ЛПС вызывали совместную локализацию ферритина в черной субстанции с маркером микроглии OX-42 и, в меньшей степени, с маркером астроцитов GFAP. В компактной части черной субстанции наблюдалась колокализация ферритина с тирозин-гидроксилаза-положительными нейронами (рис. 1) [21].

Гиперферритинемия – характерная черта острого воспаления при вирусных инфекциях (COVID-19, гепатите и др.). Спровоцированная пандемия COVID-19 не только унесла жизни миллионов людей, но и способствовала ускорению темпов старения выживших, прежде всего вследствие эндотелиопатии и дисфункции печени [22]. Показана взаимосвязь возраста, уровней ферритина и значений соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (СНЛ) как биомар-

кером потребности в интенсивной терапии и смертности пациентов с COVID-19 ($n=295$). Ферритин и СНЛ имели более высокие значения площади под кривой (AUC), чем другие биомаркеры воспаления. Комбинация ферритина и СНЛ показала более высокие значения AUC для прогнозирования потребности в интенсивной терапии и смертности, чем другие маркеры воспаления (AUC 0,78) [23]. В клиническом исследовании пациентов с длительным, застойным течением COVID-19 продемонстрирована эффективность снижения гиперферритинемии посредством ГПЧ (у мужчин – на 282 мкг/л, у женщин – на 80 мкг/л; $p=0,039$) на фоне улучшения оксигенации крови, снижения объема повреждения легких по данным компьютерной томографии, нормализации маркеров дисфункции печени (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы) и повышения на 8% относительного содержания лимфоцитов ($p=0,04$) [24]. Пептиды в составе данного ГПЧ проявляют самостоятельное противовирусное действие на всех стадиях репликации вирусов [25].

Ферритин как биомаркер старения: клиничко-эпидемиологические данные

Ферритин является одновременно транспортером сильнейшего оксиданта (тысячи ионов Fe^{3+} содержатся в каждой ферритиновой капсуле), белком острой фазы воспаления и маркером цитолиза. Неудивительно, что уровни СФ в крови коррелируют с возрастом пациента. Например, уровень ферритина у мужчин 20–50 лет повышается с возрастом. Низкие уровни СФ, железа, насыщения трансферрина и гемоглобина эритроцитов часто наблюдались у женщин 18–45 лет, а с 50 лет ферритин, как правило, возрастал [26]. В исследовании здоровых участников (39 мужчин, 56 женщин 22–94 лет) возраст достоверно коррелировал с возрастом ферритина (коэффициент корреляции +0,33; $p<0,05$) [27].

Установлена ассоциация между уровнями ферритина в крови и смертностью ($n=5471$, возраст >52 лет). По сравнению с контролем (нормоферритинемия) риск смертности от всех причин был повышен у мужчин с гиперферритинемией (194–598 нг/мл) на 49% (ОШ 1,49, 95% ДИ 1,03–2,16) [28].

В исследовании когорты пожилых пациентов ($n=776$, возраст 81 ± 10 лет) наблюдался заметный сдвиг уровней ферритина в крови в сторону более высоких значений. У более 25% обследованных выявлена гиперферритинемия (>220 мкг/л). Гиперферритинемия была коморбидна с воспалительным синдромом, почечной недостаточностью, ССЗ, алкоголизмом и СД 2-го типа (СД 2) [29].

Воспаление и окислительный стресс на фоне повышенного ферритина провоцируют старение поджелудочной железы, что способствует развитию СД 2. Показана взаимосвязь ферритина с уровнем глюкозы натощак и с риском диабета у пожилых мужчин ($n=4153$, 70–89 лет). Ферритин был связан с глюкозой натощак ($+0,05$ ммоль/л глюкозы при увеличении ферритина на каждые 10 нг/мл; $p=0,006$) и обратно пропорционален витамину D_3 ($-0,04$ нг/мл $25(\text{OH})\text{D}_3$ на каждые 10 нг/мл ферритина; $p<0,001$), что соответствовало увеличению риска диабета при более высоких уровнях ферритина [30].

По результатам китайского исследования здоровья и питания ($n=8564$) установлена ассоциация между уровнем СФ, риском СД 2, метаболического синдрома и ожирения. Повышенные КФ были ассоциированы с более высоким индексом массы тела, окружностью талии, уровнями липидов, инсулина и глюкозы (все факты $p<0,0001$). КФ увеличивается у женщин после 50 лет. У мужчин наблюдалась

U-образная связь между ферритином и возрастом: КФ, как повышенная, так и пониженная, была ассоциирована с более высоким риском развития метаболического синдрома ($p<0,0001$), ожирения ($p=0,01$) и СД 2 ($p<0,0001$) [31].

Накопление ферритина наблюдается при атеросклеротических поражениях сосудов у пожилых. Сравнение нормальных и атеросклеротических сегментов артерий, полученных при аутопсии или хирургическом вмешательстве, показало накопление ферритина в областях атеросклеротических бляшек [32]. КФ коррелируют с холестерином липопротеидов низкой плотности (фактора риска атеросклероза) и аполипопротеином-В [33]. Соответственно, повышенные уровни СФ ассоциированы с повышенным риском развития ишемической болезни сердца ($n=1823$), в частности установлено увеличение риска данного заболевания на 5% на каждые 10 нг/мл повышения уровня ферритина [34].

Эффекты сниженных уровней ферритина на процессы старения

И гиперферритинемия, и гипоферритинемия способствуют старению. В частности, гипоферритинемия, сопровождающая ЖДА у пожилых, ассоциирована с ухудшением когнитивных функций при старении [35]. В крупномасштабном клиничко-эпидемиологическом исследовании риска атеросклероза ARIC ($n=3472$) более низкие уровни ферритина в плазме крови у пожилых людей без диагностированной анемии ассоциированы с более высоким риском развития сердечной недостаточности [36]. Взаимосвязь сниженных уровней ферритина с сердечно-сосудистым риском опосредована, в том числе, и старением профиля микробиоты кишечника: состоянием метаболизма фенилаланина, аргинина и пролина, деградацией герамиола, биосинтеза нерибосомальных пептидов, гликолиза/глюконеогенеза и др. [37].

Физиологический ферритин-опосредованный митохондриальный ГЖ необходим для выживания и дифференциации гемопоэтических стволовых клеток (СК). Делеция гена *Fth*, кодирующего «тяжелую» цепь ферритина, снижает нормальную интенсивность деления СК гемопоэза, снижает уровень клеточного железа, приводит к нарушению функции митохондрий и к инициации апоптоза. Дотации железа и антиоксидантов увеличивали жизнеспособность СК с делецией *Fth* [38]. Степень дегенерации сетчатки глаза у мышей с гетерозиготной делецией гена (*Fth*+/-) под воздействием сверхинтенсивного света более выражена, чем в интактном контроле (*Fth*+/-) [39].

Потери железа запускают митофагию на фоне увеличения продукции митохондриального ферритина (ген *FtMt*) [40]. При воспроизведении модели ишемии ГМ у мышей отмечено повышение уровней митохондриального ферритина. При делеции гена *FtMt* воспроизведение модели ишемии приводит к более грубым повреждениям мозга, которые сопровождаются более интенсивным ферроптозом на фоне ОС (перекисным окислением липидов, снижением глутатиона). Более высокая экспрессия *FtMt*, наоборот, тормозит развитие ишемии [41].

Отметим, что стандартизированные ГПЧ поддерживают функционирование митохондрий, способствуя торможению формирования митохондриальной поры, апоптоза и избыточной аутофагии митохондрий в условиях ОС/токсического стресса, ХВ и/или гиперинсулинемии. Среди таргетных белков (ТБ), активность которых регулируется пептидами ГПЧ, представлены каспазы (CASP1, CASP3, CASP4) и иные белки регуляции апоптоза (BCL2, CANPL1, PPARA), митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK1,

МАРК3, МАРК4, МАРК8, МАРК9, МАРК10, МАРК14), киназы каскада АКТ1/GSK3B/MTOR и другие (ADGRG6, IKKE/NF-κB, SIRT1, ULK1 и др.). Представляется интересным изучение влияния ГПЧ у пациентов с митохондриальной дисфункцией [10].

Ферритин, ПЖ и старение органов

Следует отметить, что вследствие комплекса биологических ролей ферритина, таких как транспорт железа, белок острой фазы, индикатор цитолиза, уровни СФ в крови сами по себе являются весьма слабым предиктором ЖДА. Например, исследование пожилых пациентов с ЖДА ($n=80$, $72,9 \pm 8$ лет) и больных анемией без ДЖ ($n=160$, $71,6 \pm 7,6$ года) показало, что уровни ферритина при пороговом значении 100 нг/мл позволяли дифференцировать пациентов с ЖДА с чувствительностью всего 60% и специфичностью 59% (AUC $0,62 \pm 0,04$; $p=0,004$). Иначе говоря, ЖДА у пожилых может развиваться вне зависимости от уровней ферритина [42].

Сложность взаимосвязи ферритина и обеспеченности железом связана с тем, что экспрессия ферритина связана с уровнями железа посредством весьма специфического молекулярно-биологического механизма регуляции биосинтеза белка ферритина. Данный механизм включает специфические взаимодействия мРНК ферритина с особым белком-сенсором уровней железа в крови. Чтобы в ответ на повышение уровня клеточного железа быстро произвести достаточное количество белка ферритина, в цитоплазме накапливается большое количество мРНК ферритина. Каждая из мРНК Н-ферритина и L-ферритина содержит 28-нуклеотидную структуру «стебель-петля» в начале последовательности мРНК. При достаточно низких уровнях железа структура «стебель-петля» связана с белком-сенсором IRE-BP (ферментом аконитаза с железом-связывающими кластерами, который является сенсором железа в клетках и в жидкостях организма). При этом трансляция мРНК Н/Л ферритинов невозможна, поскольку взаимодействие фрагмента «стебель-петля» с белком IRE-BP предотвращает взаимодействие мРНК ферритина с рибосомой. Однако когда концентрации внутриклеточного железа возрастают, белок IRE-BP активируется, перестает взаимодействовать со структурой «стебель-петля» мРНК ферритина. В результате мРНК высвобождается от IRE-BP, происходит трансляция мРНК Н/Л ферритинов и осуществляется биосинтез больших количеств новых субъединиц ферритина за достаточно короткое время [43]. Затем вновь синтезированные субъединицы в пропорции 12+12 собираются в ферритиновую капсулу посредством специфических электростатических и гидрофобных взаимодействий между субъединицами.

Несмотря на сложность данного механизма, уровни ферритина в крови коррелируют с уровнями отложения железа в тканях (которые, как известно, увеличиваются с возрастом). Количественная T2* магнитно-резонансная томография (T2*-МРТ) позволяет получить представление о степени ПЖ различных органов. Данные T2*-МРТ печени, поджелудочной железы и селезенки у здоровых участников среднего и пожилого возраста ($n=129$, возраст 48 ± 11 лет) показали корреляцию ПЖ по данным T2*-МРТ с уровнем СФ. Значения уровней нагрузки железом по T2*-МРТ печени и селезенки у женщин были значительно выше, чем у мужчин ($p<0,01$). Установлены значительные отрицательные корреляции между накоплением железа в печени ($r=-0,62$) и селезенке ($r=-0,64$) и ферритином в крови ($p<0,0001$) [44].

Выявлено накопление ферритина в гепатоцитах мышцей на фоне ПЖ. Однократное подкожное введение

железо-декстрана (600 мг железа/кг) мышам линии C57BL/10ScSn вызывало ПЖ. Большая часть железа в форме гемосидерина находилась в макрофагах и гепатоцитах (гистохимическая окраска по Перлсу), соответственно, к 24-й неделе эксперимента 37% перипортальных гепатоцитов содержали включения. Иммуногистохимические исследования показали, что железо присутствует в виде агрегатов ферритина [45]. Установлено возрастное увеличение содержания ферритина в печени самцов крыс, без различий в пропорциях субъединиц Н и L [46].

ПЖ печени и других тканей (гемосидероз, т.е. отложение нанодисперсных окислов железа в различных тканях) провоцирует и существенно отягощает течение неалкогольной жировой болезни печени, стимулируя усиление ХВ, инсулинорезистентности, гемосидероза и старения не только печени, но и других органов (поджелудочной железы, почек, мозга) вследствие ферроптоза клеток в них [47].

В составе ГПЧ найдены пептиды, важные для элиминации гемосидероза тканей: пептиды-хелаторы ионов железа, гормоноподобные пептиды (геморфин, спинорфин) и пептиды-ингибиторы ТБ (TMPRSS6, FURIN, FKBP1A, CUL1, SKP1). Регулируя уровни гепидина (основного гормона ГЖ), снижая синтез ферритина, проявляя противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты, приведенные пептиды ГПЧ способствуют устранению нарушений ОЖ [48]. Экспериментальное исследование ГПЧ «Лаеннек» при хронической перегрузке сульфатом железа приводило к снижению повреждения гепатоцитов, аспаратаминотрансферазы и гемосидероза печени, почек и ГМ [49].

Гепатопротекторные пептиды ГПЧ «Лаеннек» проявляют противовоспалительные, антифибротические, антидиабетические, антиатеросклеротические свойства посредством поддержки инозитолфосфатных сигналов, активации ТБ RARA, AMPK, ингибирования белков Notch1, GSK-3, RAK1 и TLR4 [50]. В ГПЧ «Лаеннек» найдены 48 пептидов, которые могут оказывать нефропротекторные эффекты: аденомедуллина, пептиды – ингибиторы ряда киназ FYN, SHN, WNK1/4, SGK1, IRAK4, ROCK1/2 и фиброгенных рецепторов PDGFR, TGFβ11. Указанные пептиды осуществляют нефропротекцию через снижение воспаления, антистрессорные эффекты и предотвращение фиброза [51].

Старение как аспект взаимосвязи ферритина и гемосидероза ГМ

Уровни железа, трансферрина и ферритина в мозге изменяются в процессе старения. Нейроны в большинстве областей мозга содержат гранулярные отложения железа, количество которых увеличивается с возрастом. Ферритин больше всего присутствует в клетках микроглии, особенно в гиппокампе. С возрастом наблюдается увеличение количества железа в нейронах без увеличения нейронального ферритина, что позволяет предположить независимое от ферритина возрастное накопление железа в нейронах [52].

В эксперименте у крыс концентрации железа, трансферрина и ферритина при рождении являются самыми высокими в 3 областях мозга (в среднем мозге, коре ГМ и мосте мозжечка) и быстро снижаются в каждой области до минимальных уровней в течение 3-й недели постнатального периода. Снижение уровня железа, трансферрина и ферритина наиболее выражено в мосту мозжечка и в коре ГМ, а наименее – в среднем мозге. Начиная с 17-го дня постнатального развития содержание железа и ферритина медленно увеличивается на протяжении всей последующей жизни крысы, при этом уровни трансферрина остаются довольно постоянными в каждой области мозга [53].

Нарастание содержания ферритина и железа с возрастом связано с нарастанием глиоза ГМ (замещения погибших нейронов клетками нейроглии). Клеточное распределение ферритина, трансферрина и железа в мозге отличается у людей среднего возраста (28–49 лет) и пожилых (60–90 лет). Ферритин, трансферрин и железо обнаруживали во всех областях мозга, преимущественно в околоядерной цитоплазме олигодендроцитов. Данные клетки присутствуют в зрительном нерве, а также в сером и белом веществе коры ГМ, мозжечке, обонятельной луковице. В подкорковых областях (в полосатом теле, гиппокампе, миндалевидном теле) ферритин, трансферрин и железо содержались и в олигодендроцитах, и в астроцитах. Ферритин также обнаружен в микроглии серого вещества большинства областей мозга. Приведенные результаты показывают, что в норме олигодендроциты содержат большую часть железа и ферритина, обнаруженных в мозге, а увеличение возраста связано с изменением клеточного распределения ферритина, характерного для глии [54].

Содержание ферритина и железа в черной субстанции мозга здоровых людей также нарастает в процессе старения. Уровни железа в черной субстанции составляли 20 нг/мг в 1-й год жизни, увеличивались до 200 нг/мг к 4-му десятилетию и оставались стабильными до 90 лет. Концентрация «тяжелого» ферритина также была очень низкой (29 нг/мг) в течение первого года жизни, но быстро увеличивалась до 200 нг/мг к 20 годам, затем оставаясь постоянной до 80 лет. «Легкий» ферритин также имел тенденцию к увеличению в течение жизни, хотя концентрации были примерно на 50% меньше, чем у «тяжелого» ферритина в каждом возрасте. Мессбауэровское исследование показало, что высокоспиновое трехвалентное железо в черной субстанции представлено в виде ферритиноподобного железо-оксигидроксидного кластера [55].

Ферритин и нейродегенеративная патология

Железо, хранящееся в ферритине ГМ, может влиять на риск нейродегенерации. Количество железа в молекулах ферритина измеряли у здоровых взрослых ($n=165$, 19–82 года) посредством МРТ. Имели место существенные возрастные изменения железа в составе ферритина: увеличение в гиппокампе, хвостом теле, скорлупе, бледном шаре и снижение в мозолистом теле [56].

Железо накапливается в мозге в процессе старения при болезни Альцгеймера (БА), болезни Паркинсона (БП), болезни Хантингтона (БХ) и деменции с синдромом Дауна (ДСД). Установлено, что при старении мозга происходят накопление ферритина и потеря ферропортина. Уровни ферритина в спинномозговой жидкости у пациентов с БА выше по сравнению с контрольной группой того же возраста [57].

Показано возрастное накопление железа в экзосомах – внеклеточных нановезикулах (транспортных пузырьках), выделяемых наружу нейронов для межклеточной коммуникация, секреции белков и др. Уровни ферритина в экзосомах нейронов значительно выше у пациентов с БП ($406,46 \pm 241,86$ нг/мл), чем в контроле ($245,62 \pm 165,47$ нг/мл; $p=0,001$) [58].

Ферритин откладывается в сенильных бляшках при БА и ДСД, а также в нейромеланин-содержащих нейронах в тельцах Леви при БП ГМ. Обширное повреждение кровеносных сосудов в базальных ганглиях и отложение «тяжелых» цепей ферритина FTH обнаружены в хвостом ядре и в стриосомах/матрикс мозга как при БП, так и при ДСД [59].



Рис. 2. Корреляция между ферритином плазмы и неокортикальной нагрузкой β -амилоидом.

Fig. 2. Correlation between plasma ferritin and β -amyloid neocortical loading.

При нейродегенеративных заболеваниях, поражающих базальные ганглии (БП, БХ, прогрессирующем супрануклеарном параличе – ПСП, мультисистемной атрофии – МСА), отмечены разнонаправленные изменения уровней ферритина, железа, меди, цинка и марганца, характерные для каждого из приведенных заболеваний. Анализ ГМ *post mortem* показал увеличение железа в черной субстанции при БП, ПСП и МСА, но не при БХ. Уровни общего железа в полосатом теле (скорлупе и/или хвостом ядра) были повышены при ПСП, МСА и БХ, но при БП не изменялись и даже были снижены в бледном шаре. Уровни меди были снижены в черной субстанции при БП, в мозжечке при ПСП и повышены в скорлупе и в черной субстанции при БХ. Уровни цинка в черной субстанции, хвостом ядра и латеральной скорлупе повышались только при БП. Повышенный уровень железа в базальных ганглиях был ассоциирован с повышенным уровнем иммунореактивности нейронов на ферритин. Только при БП отмечали повышение уровня общего железа и снижение содержания ферритина в нейронах [60].

Уровни СФ у пациентов ($n=44$) с боковым амиотрофическим склерозом (БАС) повышены по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста ($n=44$), при этом не обнаружено различий в уровнях сывороточного железа, трансферрина, насыщения железом, общей железосвязывающей способности, С-реактивного белка или церулоплазмينا. Следовательно, повышенные уровни ферритина при БАС не просто связаны с воспалением и нейромышечной дегенерацией, а представляют какие-то иные, неизученные патофизиологические механизмы БАС [61].

Ферритин и старение: БА

На трансгенной модели БА (линия мышей APP/PS1) усиливается накопление ферритина и железа в амилоидных бляшках [62]. Ферритин плазмы крови у добровольцев 65–90 лет достоверно повышен при более высокой неокортикальной β -амилоидной нагрузке. Пациентов разделили на группы с высокой и низкой амилоидной нагрузкой, определенной по данным позитронно-эмиссионной томографии. Установлена корреляция между КФ и уровнями β -амилоида в мозге (рис. 2). Добавление уровней ферритина к другим предикторам, таким как возраст, пол, генетический полиморфизм, апополипротеин E*4, уровень С-реактивного белка, позволило получить наилучшую схему прогнозирования возрастной динамики β -амилоидной нагрузки ГМ (чувствительность – 75%, специфичность – 71%, AUC 0,81) [63].

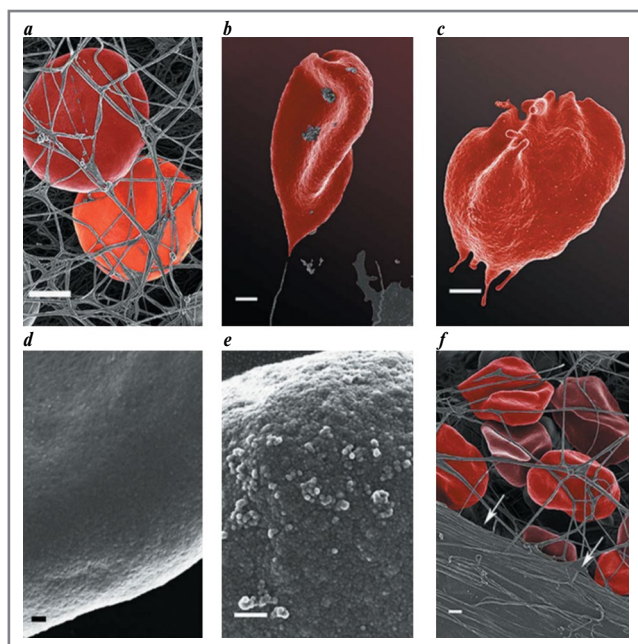


Рис. 3. Форма эритроцитов, гиперфerrитинемия и БА: *a* – эритроциты пациентов с БА без гиперфerrитинемии (масштаб = 1 мкм). При добавлении тромбина в цельную кровь клетки сохраняют дискоидную форму (масштаб = 1 мкм); *b* – большое увеличение мембраны эритроцитов, показывающее глобулярную структуру (масштаб = 100 нм); *c, d* – типичные микрофотографии пациента с БА и гиперфerrитинемией, *e* – высокое увеличение ($\times 150$ тыс.) атипичной мембраны эритроцитов у человека с высоким СФ при БА (масштаб = 100 нм), *f* – добавление тромбина в цельную кровь: клетки теряют дискоидную форму, спутанные отложения фибрина указаны стрелками (масштаб = 1 мкм).

Fig. 3. Erythrocyte shape, hyperferritinemia and Alzheimer's disease (AD): *a* – patients' erythrocytes with AD without hyperferritinemia (scale = 1 μ m). When thrombin is added to the whole blood, the cells retain a discoid shape (scale = 1 μ m); *b* – a marked increase in the erythrocyte membrane, showing a globular structure (scale = 100 nm); *c, d* – typical microphotographs of a patient with AD and hyperferritinemia, *e* – a marked increase ($\times 150,000$) in the atypical erythrocyte membrane in a person with high serum ferritin in AD (scale = 100 nm), *f* – the addition of thrombin to the whole blood: the cells lose their discoid shape, entangled fibrin deposits are indicated by arrows (scale = 1 μ m).

Повышенные уровни ферритина в крови пациентов с БА могут оказывать прямое влияние на морфологию эритроцитов при повышенной свертываемости крови. Данные световой и сканирующей электронной микроскопии показали разницу между морфологией эритроцитов, взятых у здоровых людей и пациентов с БА без гиперфerrитинемии. Когда тромбин добавляется к цельной крови здоровых людей, эритроциты сохраняют свою дискоидную форму, как и у пациентов с БА с нормальным ферритином (рис. 3, *a–c*). Однако при гиперфerrитинемии у пациентов с БА наблюдались заостренные расширения и другие нарушения формы эритроцитов. При наличии волокон фибрина, образующихся после добавления тромбина, эритроциты сгибаются вокруг волокон, отмечаются участки утолщенного и спутанного фибрина [64] (рис. 3, *d*).

Микроглиальная дистрофия в стареющем мозге и при БА связана с иммунореактивностью ферритина. В группе пациентов с БА ($n=24$, возраст 34–97 лет) иммунореактивные к ферритину клетки микроглии представляют собой субпопуляцию более крупного пула микроглии, меченную антителом к антигенам HLA-DR. 89% ферритин-позитивных микроглиальных клеток в тканях БА имели дистрофическую морфологию. В более молодом мозге ферритин-положительная дистрофическая микроглия была менее выражена по сравнению с ферритин-позитивной дистрофической микроглией в старых тканях. Ферритин-положительная дистрофическая микроглия у пациентов с БА не концентрировалась вокруг сенильных бляшек, а была рассеяна по паренхиме ГМ. Приведенные результаты позволяют предположить, что участие ферритин-содержащей микроглии в хранении и метаболизме железа способствует нейродегенерации [65].

Заключение

Транспортный белок железа ферритин одновременно является белком острой фазы воспаления, ОС и биомаркером цитолиза. Воспаление, ОС и ПЖ – характерные процессы патофизиологии старения. Гиперфerrитинемия и ПЖ сопровождают более тяжелое течение стеатогепатита, диабета, ССЗ, нейродегенеративных, ревматологических и опухолевых заболеваний, что соответствует снижению длительности и качества жизни. Результаты фундаментальных и клинических исследований не только подтверждают приведенные взаимосвязи, но и позволяют утверждать, что уровни ферритина в крови характеризуют хронологическое и биологическое СО. Стандартизированные гидролизаты плаценты человека, способствуя устранению гиперфerrитинемии, ХВ и ПЖ, тормозят процесс биологического старения.

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

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

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

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

Источник финансирования. Работа выполнена по гранту Российского научного фонда (проект № 23-21-00154). Работа выполнялась с использованием инфраструктуры Центра коллективного пользования «Высокопроизводительные вычисления и большие данные» (ЦКП «Информатика») ФИЦ ИУ РАН (г. Москва).

Funding source. The work was carried out under a grant from the Russian Science Foundation (project no. 23-21-00154). The research was conducted using the infrastructure of the Shared Research Facilities «High Performance Computing and Big Data» (СКР «Informatics») of FRC CSC RAS (Moscow).

Список сокращений

БА – болезнь Альцгеймера
 БАС – боковой амиотрофический склероз
 БП – болезнь Паркинсона
 БХ – болезнь Хантингтона
 ГЖ – гомеостаз железа
 ГМ – головной мозг
 ГПЧ – гидролизат плаценты человека
 ДЖ – дефицит железа
 ДИ – доверительный интервал
 ДСД – деменция с синдромом Дауна
 ЖДА – железодефицитная анемия
 КФ – концентрация ферритина
 ЛПС – липополисахариды
 МСА – мультисистемная атрофия
 ОЖ – обмен железа
 ОС – оксидативный стресс
 ОШ – отношение шансов
 ПЖ – перегрузка железом
 ПСП – прогрессирующий супрануклеарный паралич

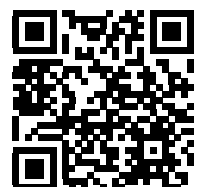
СД – сахарный диабет
 СК – стволовые клетки
 СНЛ – соотношение нейтрофилов и лимфоцитов
 СО – старение организма
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 СФ – сывороточный ферритин
 T2*-МРТ – T2*-магнитно-резонансная томография
 ТБ – таргетный белок
 ХВ – хроническое воспаление
 АUC – площадь под кривой
 COVID-19 – коронавирусная инфекция
 CUL1 – белок, регулирующий распад железорегуляторных белков и синтез ферритина
 FTH – «тяжелые» субъединицы ферритина
 FTL – «легкие» субъединицы ферритина
 mTOR – таргетный белок геропротекции
 RXRA – рецептор ретиноидов, снижающий окислительный стресс и регулирующий синтез ферритина

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Coradduzza D, Congiargiu A, Chen Z, et al. Ferroptosis and Senescence: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3658. DOI:10.3390/ijms24043658
- May M, Barlow D, Ibrahim R, Houseknecht KL. Mechanisms Underlying Antipsychotic-Induced NAFLD and Iron Dysregulation: A Multi-Omic Approach. *Biomedicines*. 2022;10(6):1225. DOI:10.3390/biomedicines10061225
- Wang W, Knovich MA, Coffman LG, et al. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1800(8):760-9. DOI:10.1016/j.bbagen.2010.03.011
- Ruscitti P, Di Benedetto P, Berardicurti O, et al. Pro-inflammatory properties of H-ferritin on human macrophages, ex vivo and in vitro observations. *Sci Rep*. 2020;10(1):12232. DOI:10.1038/s41598-020-69031-w
- Каледа М.И., Федоров Е.С. Значение гиперферритинемии как диагностического и прогностического биомаркера. *Современная ревматология*. 2022;16(2):74-80 [Kaleda MI, Fedorov ES. Significance of hyperferritinemia as a diagnostic and prognostic biomarker. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):74-80 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2022-2-74-80
- Fang X, Cai Z, Wang H, et al. Loss of Cardiac Ferritin H Facilitates Cardiomyopathy via Slc7a11-Mediated Ferroptosis. *Circ Res*. 2020;127(4):486-501. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.120.316509
- Hagström H, Nasr P, Bottai M, et al. Elevated serum ferritin is associated with increased mortality in non-alcoholic fatty liver disease after 16 years of follow-up. *Liver Int*. 2016;36(11):1688-95. DOI:10.1111/liv.13144
- Ellervik C, Marott JL, Tybjaerg-Hansen A, et al. Total and cause-specific mortality by moderately and markedly increased ferritin concentrations: general population study and metaanalysis. *Clin Chem*. 2014;60(11):1419-28. DOI:10.1373/clinchem.2014.229013
- Леонов С.В., Марусич Е.И., Громова О.А., и др. Антивозрастной эффект гидролизата плаценты человека. Доказательный стандарт. *Терапия*. 2017;4(14):130-8 [Leonov SV, Marusich YE, Gromova OA, et al. Anti-aging effect of human placenta hydrolysate. Evidence-based standard. *Therapy*. 2017;4(14):130-8 (in Russian)].
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Тихонова О.В., Чучалин А.Г. О молекулярных механизмах воздействия пептидов стандартизированного гидролизата плаценты на функционирование митохондрий. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1133-40 [Torshin IY, Gromova OA, Tikhonova OV, Chuchalin AG. Molecular mechanisms of the effect of standardized placental hydrolysate peptides on mitochondria functioning. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1133-40 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202494
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Чучалин А.Г. Профилактика и лечение COVID-19 с позиций постгеномного фармакологического анализа. Систематический компьютерный анализ 290 000 научных статей по COVID-19. *Терапевтический архив*. 2024;96(3):205-11 [Torshin IY, Gromova OA, Chuchalin AG. Prevention and treatment of COVID-19 based on post-genomic pharmacological analysis: Systematic computer analysis of 290,000 scientific articles on COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):205-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.03.202635
- Torshin IYu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. New York: Nova Biomedical Books, 2009.
- Vashisht AA, Zumbrennen KB, Huang X, et al. Control of iron homeostasis by an iron-regulated ubiquitin ligase. *Science*. 2009;326(5953):718-21. DOI:10.1126/science.1176333
- D'Angiolella V, Donato V, Vijayakumar S, et al. SCF(Cyclin F) controls centrosome homeostasis and mitotic fidelity through CP110 degradation. *Nature*. 2010;466(7302):138-42. DOI:10.1038/nature09140
- Rachez C, Gamble M, Chang CP, et al. The DRIP complex and SRC-1/p160 coactivators share similar nuclear receptor binding determinants but constitute functionally distinct complexes. *Mol Cell Biol*. 2000;20(8):2718-26. DOI:10.1128/MCB.20.8.2718-2726.2000
- Gorla-Bajszczak A, Juge-Aubry C, Pernin A, et al. Conserved amino acids in the ligand-binding and tau(i) domains of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha are necessary for heterodimerization with RXR. *Mol Cell Endocrinol*. 1999;147(1-2):37-47. DOI:10.1016/S0303-7207(98)00217-2
- Sze SCW, Zhang L, Zhang S, et al. Aberrant Transferrin and Ferritin Upregulation Elicits Iron Accumulation and Oxidative Inflammation Causing Ferroptosis and Undermines Estradiol Biosynthesis in Aging Rat Ovaries by Upregulating NF-κB-Activated Inducible Nitric Oxide Synthase: First Demonstration of an Intricate Mechanism. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20). DOI:10.3390/ijms232012689
- Ott C, König J, Höhn A, et al. Reduced autophagy leads to an impaired ferritin turnover in senescent fibroblasts. *Free Radic Biol Med*. 2016;101:325-33. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.492
- Kurz T, Gustafsson B, Brunk UT. Cell sensitivity to oxidative stress is influenced by ferritin autophagy. *Free Radic Biol Med*. 2011;50(11):1647-58. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2011.03.014
- Oda K, Kikuchi E, Kuroda E, et al. Uric acid, ferritin and γ-glutamyltransferase can be informative in prediction of the oxidative stress. *J Clin Biochem Nutr*. 2019;64(2):124-8. DOI:10.3164/jcbs.18-23
- Zhang J, Stanton DM, Nguyen XV, et al. Intrapallidal lipopolysaccharide injection increases iron and ferritin levels in glia of the rat substantia nigra and induces locomotor deficits. *Neuroscience*. 2005;135(3):829-38. DOI:10.1016/j.neuroscience.2005.06.049
- Галкин К.А. Новые тренды в исследованиях возраста и старения в постпандемный период (обзор исследований). *Успехи геронтологии*. 2023;36(3):284-91 [Galkin KA. New trends in age and aging research in the post-pandemic period (research overview). *Advances in Gerontology*. 2023;36(3):284-91 (in Russian)]. DOI:10.34922/AE.2023.36.3.001
- Rasyid H, Sangkereng A, Harjianti T, Soetjipto AS. Impact of age to ferritin and neutrophil-lymphocyte ratio as biomarkers for intensive care requirement and mortality risk in COVID-19 patients in Makassar, Indonesia. *Physiol Rep*. 2021;9(10):e14876. DOI:10.14814/phy2.14876
- Максимов В.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г., и др. Эффективность и безопасность полипептидного препарата (Лаеннек) в терапии COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(6):55-63 [Maksimov VA, Torshin IYu, Chuchalin AG, et al. The effectiveness and safety of a polypeptide drug (Laennec) for the treatment of COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(6):55-63 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-178-6-55-63
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Диброва Е.А., и др. Пептиды в составе препарата Лаеннек, потенцирующие его противовирусные эффекты. *Российский аллергологический журнал*. 2018;1:82-90 [Torshin IYu, Gromova OA, Dibrova EA, et al. Peptides in the composition of Laennec that show antiviral effects in the therapy of atopic dermatitis and herpes infection. *Russian Journal of Allergy*. 2018;1:82-90 (in Russian)].
- Ueno Y, Fujita K, Takashina N, et al. Studies on the change in the levels of serum ferritin, serum iron and total iron binding capacity caused by aging and sex difference. *Rinsho Byori*. 1991;39(5):523-30 (in Japanese)].
- Yamashita N, Oba K, Nakano H, Metori S. Age-related changes in concentrations of ferritin, glycosylated ferritin, and non-glycosylated ferritin. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 1996;33(10):754-60 (in Japanese)]. DOI:10.3143/geriatrics.33.754

28. Kadoğlu NPE, Biddulph JP, Rafnsson SB, et al. The association of ferritin with cardiovascular and all-cause mortality in community-dwellers: The English longitudinal study of ageing. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178994. DOI:10.1371/journal.pone.0178994
29. Toutou Y, Proust J, Carayon A, et al. Plasma ferritin in old age. Influence of biological and pathological factors in a large elderly population. *Clin Chim Acta*. 1985;149(1):37-45. DOI:10.1016/0009-8981(85)90271-2
30. Carrivick S, Alfonso H, Golledge J, et al. Differential associations of ferritin and 25-hydroxyvitamin D with fasting glucose and diabetes risk in community dwelling older men. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(7):e3172. DOI:10.1002/dmrr.3172
31. Han LL, Wang YX, Li J, et al. Gender differences in associations of serum ferritin and diabetes, metabolic syndrome, and obesity in the China Health and Nutrition Survey. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58(11):2189-95. DOI:10.1002/mnfr.201400088
32. Li W, Xu LH, Yuan XM. Macrophage hemoglobin scavenger receptor and ferritin accumulation in human atherosclerotic lesions. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1030:196-201. DOI:10.1196/annals.1329.025
33. van Jaarsveld H, Pool GF, Barnard HC. Influence of ferritin levels on LDL cholesterol concentration in women. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 1997;98(2):201-8.
34. Olesnevich ME, Fanelli Kuczmarski M, Mason M, et al. Serum ferritin levels associated with increased risk for developing CHD in a low-income urban population. *Public Health Nutr*. 2012;15(7):1291-8. DOI:10.1017/S1368980011003284
35. Rosell-Diaz M, Santos-González E, Motger-Alberti A, et al. Lower serum ferritin levels are associated with worse cognitive performance in aging. *J Nutr Health Aging*. 2024;28(4):100190. DOI:10.1016/j.jnha.2024.100190
36. Aboelsaad IAF, Claggett BL, Arthur V, et al. Plasma Ferritin Levels, Incident Heart Failure, and Cardiac Structure and Function: The ARIC Study. *JACC Heart Fail*. 2024;12(3):539-48. DOI:10.1016/j.jchf.2023.11.009
37. Rosell-Diaz M, Santos-González E, Motger-Alberti A, et al. Gut microbiota links to serum ferritin and cognition. *Gut Microbes*. 2023;15(2):2290318. DOI:10.1080/19490976.2023.2290318
38. Yi W, Zhang J, Huang Y, et al. Ferritin-mediated mitochondrial iron homeostasis is essential for the survival of hematopoietic stem cells and leukemic stem cells. *Leukemia*. 2024;38(5):1003-18. DOI:10.1038/s41375-024-02169-y
39. Picard E, Ranchon-Cole I, Jonet L, et al. Light-induced retinal degeneration correlates with changes in iron metabolism gene expression, ferritin level, and aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(3):1261-74. DOI:10.1167/iovs.10-5705
40. Hara Y, Yanatori I, Tanaka A, et al. Iron loss triggers mitophagy through induction of mitochondrial ferritin. *EMBO Rep*. 2020;21(11):e50202. DOI:10.15252/embr.202050202
41. Wang P, Cui Y, Ren Q, et al. Mitochondrial ferritin attenuates cerebral ischaemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis. *Cell Death Dis*. 2021;12(5):447. DOI:10.1038/s41419-021-03725-5
42. Babaei M, Shafiei S, Bijani A, et al. Ability of serum ferritin to diagnose iron deficiency anemia in an elderly cohort. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2017;39(3):223-8. DOI:10.1016/j.bjhh.2017.02.002
43. Munro H. The ferritin genes: their response to iron status. *Nutr Rev*. 1993;51(3):65-73. DOI:10.1111/j.1753-4887.1993.tb03072.x
44. Schwenzer NF, Machann J, Haap MM, et al. T2* relaxometry in liver, pancreas, and spleen in a healthy cohort of one hundred twenty-nine subjects-correlation with age, gender, and serum ferritin. *Invest Radiol*. 2008;43(12):854-60. DOI:10.1097/RLI.0b013e3181862413
45. Smith AG, Carthew P, Francis JE, et al. Characterization and accumulation of ferritin in hepatocyte nuclei of mice with iron overload. *Hepatology*. 1990;12(6):1399-405. DOI:10.1002/hep.1840120622
46. Rikans LE, Ardinska V, Hornbrook KR. Age-associated increase in ferritin content of male rat liver: implication for diquat-mediated oxidative injury. *Arch Biochem Biophys*. 1997;344(1):85-93. DOI:10.1006/abbi.1997.0172
47. Торшин И.Ю., Громова О.А., Богачева Т.Е. Систематический анализ взаимосвязей между неалкогольной жировой болезнью печени и перегрузкой тканей железом: перспективные направления применения полипептидной терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;(10):139-52 [Torshin IYu, Gromova OA, Bogacheva TE. Systematic analysis of the relationship between non-alcoholic fatty liver disease and tissue iron overload: promising areas for the use of polypeptide therapy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(10):139-52 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-218-10-139-152
48. Громова О.А., Торшин И.Ю., Максимов В.А., и др. Пептиды в составе препарата Лаеннек®, способствующие устранению гиперферритинемии и перегрузки железом. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):413-25 [Gromova OA, Torshin IYu, Maksimov VA, et al. Peptides contained in the composition of Laennec that contribute to the treatment of hyperferritinemia and iron overload disorders. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):413-25 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.070
49. Назаренко О.А., Громова О.А., Демидов В.И., и др. Сравнительная оценка хронической перегрузки железом при применении препаратов железа в субтоксических дозах. *Фарматека*. 2016;18:40-4 [Nazarenko OA, Gromova OA, Demidov VI, et al. Comparative assessment of chronic iron overload using iron supplements at the sub-toxic doses. *Pharmateca*. 2016;18:40-4 (in Russian)].
50. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тихонова О.В., Згода В.Г. Гепатопротекторные пептиды препарата Лаеннек. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(7):21-30 [Torshin IYu, Gromova OA, Tikhonova OV, Zgoda VG. Hepatoprotective peptides of the drug Laennec. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(7):21-30 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-203-7-21-30
51. Громова О.А., Торшин И.Ю., Громов А.Н., Тихонова О.В. Нефропротекторные пептиды препарата Лаеннек® в контексте фармакотерапии нефрогепатометаболических нарушений. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(4):570-86 [Gromova OA, Torshin IYu, Gromov AN, Tikhonova OV. Nephroprotective peptides of Laennec® in the context of pharmacotherapy for nephro-hepato-metabolic disorders. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(4):570-86 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.215
52. Benkovic SA, Connor JR. Ferritin, transferrin, and iron in selected regions of the adult and aged rat brain. *J Comp Neurol*. 1993;338(1):97-113. DOI:10.1002/cne.903380108
53. Roskams AJ, Connor JR. Iron, transferrin, and ferritin in the rat brain during development and aging. *J Neurochem*. 1994;63(2):709-16. DOI:10.1046/j.1471-4159.1994.63020709.x
54. Connor JR, Menzies SL, St Martin SM, Mufson EJ. Cellular distribution of transferrin, ferritin, and iron in normal and aged human brains. *J Neurosci Res*. 1990;27(4):595-611. DOI:10.1002/jnr.490270421
55. Zecca L, Gallorini M, Schünemann V, et al. Iron, neuromelanin and ferritin content in the substantia nigra of normal subjects at different ages: consequences for iron storage and neurodegenerative processes. *J Neurochem*. 2001;76(6):1766-73. DOI:10.1046/j.1471-4159.2001.00186.x
56. Bartzokis G, Tishler TA, Lu PH, et al. Brain ferritin iron may influence age- and gender-related risks of neurodegeneration. *Neurobiol Aging*. 2007;28(3):414-23. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2006.02.005
57. Kuiper MA, Mulder C, van Kamp GJ, et al. Cerebrospinal fluid ferritin levels of patients with Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and multiple system atrophy. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*. 1994;7(2):109-14. DOI:10.1007/BF02260965
58. Chen ZT, Pan CZ, Ruan XL, et al. Evaluation of ferritin and TfR level in plasma neural-derived exosomes as potential markers of Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*. 2023;15:1216905. DOI:10.3389/fnagi.2023.1216905
59. Raha AA, Biswas A, Henderson J, et al. Interplay of Ferritin Accumulation and Ferroportin Loss in Ageing Brain: Implication for Protein Aggregation in Down Syndrome Dementia, Alzheimer's, and Parkinson's Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3). DOI:10.3390/ijms23031060
60. Dexter DT, Carayon A, Javoy-Agid F, et al. Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. *Brain*. 1991;114(Pt. 4):1953-75. DOI:10.1093/brain/114.4.1953
61. Goodall EF, Haque MS, Morrison KE. Increased serum ferritin levels in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *J Neurol*. 2008;255(11):1652-6. DOI:10.1007/s00415-008-0945-0
62. Svobodová H, Kosnáč D, Balázsová Z, et al. Elevated age-related cortical iron, ferritin and amyloid plaques in APP(swe)/PS1(deltaE9) transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Physiol Res*. 2019;68(Suppl. 4):S445-51. DOI:10.33549/physiolres.934383
63. Gozjee K, Chatterjee P, James I, et al. Elevated plasma ferritin in elderly individuals with high neocortical amyloid-β load. *Mol Psychiatry*. 2018;23(8):1807-12. DOI:10.1038/mp.2017.146
64. Bester J, Buys AV, Lipinski B, et al. High ferritin levels have major effects on the morphology of erythrocytes in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2013;5:88. DOI:10.3389/fnagi.2013.00088
65. Lopes KO, Sparks DL, Streit WJ. Microglial dystrophy in the aged and Alzheimer's disease brain is associated with ferritin immunoreactivity. *Glia*. 2008;56(10):1048-60. DOI:10.1002/glia.20678

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.05.2024



OMNIDOCTOR.RU

Экстракты лекарственных растений в гепатопротекции: антиоксидантные и иммуномодулирующие эффекты

Е.В. Ших[✉], Е.Д. Хайтович, Д.Н. Цветков

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

Аннотация

Глобальный рынок растительных препаратов оценивается в 83 млрд дол. и продолжает стремительно расти. Экстракты лекарственных растений (ЛР), широко используемые благодаря эффективности и минимальным побочным эффектам, играют значительную роль в поддержании функции печени. Лечение заболеваний печени, включая гепатиты различной этиологии, алкогольную и неалкогольную жировую болезнь печени и цирроз, а также профилактика лекарственных поражений печени требуют назначения эффективных гепатопротекторных препаратов. Антиоксидантные и иммуномодулирующие фармакологические эффекты играют значимую роль в механизмах гепатопротекции экстрактов ЛР. Цель исследования – проанализировать механизмы гепатопротекторных эффектов различных экстрактов ЛР, входящих в состав лекарственного препарата (ЛП) ДИПАНА®, их антиоксидантные и иммуномодулирующие эффекты, а также представить результаты клинических исследований (КИ), подтверждающих их эффективность при различных заболеваниях печени. Анализ проводили на основе доступных литературных данных и результатов КИ по применению ЛП ДИПАНА®. Рассмотренные экстракты ЛР и их комплекс (ЛП ДИПАНА®) демонстрируют эффективность на экспериментальных моделях поражения печени и при проведении КИ у пациентов с заболеваниями данного органа, включая алкогольный и неалкогольный стеатогепатит, лекарственные поражения, а также функциональные расстройства желчного пузыря. Препарат оказывает гепатопротекторное, холеретическое, спазмолитическое действие и хорошо переносится больными.

Ключевые слова: гепатопротекторы, антиоксиданты, иммуномодуляторы, экстракты, заболевания печени

Для цитирования: Ших Е.В., Хайтович Е.Д., Цветков Д.Н. Экстракты лекарственных растений в гепатопротекции: антиоксидантные и иммуномодулирующие эффекты. Терапевтический архив. 2024;96(8):836–845. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202841

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Herbal extracts in hepatoprotection: antioxidant and immunomodulatory effects. A review

Evgenia V. Shikh[✉], Evgeniy D. Khaytovich, Dmitry N. Tsvetkov

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

Abstract

The global market for herbal medicines is valued at \$83 billion and continues to expand rapidly. Plant extracts, widely used due to their safety and minimal side effects, play a significant role in supporting liver function. The treatment of liver diseases, including hepatitis of various etiologies, alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease, and cirrhosis, involves the use of effective hepatoprotective drugs. Plant extracts provide antioxidant and immunomodulatory pharmacological effects that contribute to the maintenance of liver function. The aim of this review was to analyze the mechanisms underlying the hepatoprotective effects of various herbal extracts included in the formulation of DIPANA®, focusing on their antioxidant and immunomodulatory properties. Additionally, the review aimed to present clinical study results supporting their efficacy in treating various liver diseases. The analysis was based on available literature data and clinical studies on the use of DIPANA®. The reviewed herbal extracts and their combination (DIPANA®) demonstrate efficacy in experimental models of liver damage and clinical studies involving patients with liver diseases, including alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis, drug-induced liver injury, and functional disorders of the gallbladder. This drug exhibits hepatoprotective, choleretic, relaxing effects and is well-tolerated by patients.

Keywords: hepatoprotectors, antioxidants, immunomodulators, plant extracts, liver diseases

For citation: Shikh EV, Khaytovich ED, Tsvetkov DN. Herbal extracts in hepatoprotection: antioxidant and immunomodulatory effects. A review. *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh.)*. 2024;96(8):836–845. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202841

Введение

Глобальный рынок растительных препаратов (РП) оценивается в 83 млрд дол. США и продолжает стремительно расти [1]. По оценкам экспертов, примерно 25% современных лекарственных препаратов (ЛП) получены из веществ природного происхождения [2]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения более 80% населения

мира положительно относятся к препаратам природного происхождения благодаря их безопасности и минимальным побочным эффектам. Растущий спрос на РП требует обеспечения надлежащего качества подобной продукции.

Одним из наиболее востребованных направлений применения препаратов природного происхождения является поддержание функции печени. Заболевания печени, такие

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Ших Евгения Валерьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней. E-mail: chih@mail.ru

Хайтович Евгений Дмитриевич – ассистент каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, врач – клинический фармаколог

Цветков Дмитрий Николаевич – ассистент каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

[✉]Evgenia V. Shikh. E-mail: chih@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6589-7654

Evgeniy D. Khaytovich. ORCID: 0000-0003-2629-9250

Dmitry N. Tsvetkov. ORCID: 0000-0002-9460-7289

как вирусные гепатиты (ВГ), алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз печени (ЦП) и рак печени, широко распространены и представляют серьезную угрозу для здравоохранения. Хотя печень обладает сложной антиоксидантной системой (АОС) защиты и хорошо защищена от оксидативного стресса по сравнению с другими органами, чрезмерное образование в ней активных форм кислорода является важным механизмом повреждения. Клеточное повреждение, вызванное активными формами кислорода, может увеличивать восприимчивость печени к другим механизмам повреждения или даже усиливать их [3].

Иммунные механизмы играют одну из главных ролей в повреждении печени. Выработка цитокинов и прочих медиаторов воспаления является важной частью протекции организма [4]. Большинство цитокинов могут вырабатываться локально в печени в зависимости от специфичи повреждающего фактора. Например, интерферон (ИФН)- γ в основном продуцируется гепатоцитами в ответ на вирусную инфекцию. Синтез фактора некроза опухоли α (ФНО- α), также ассоциированного с печеночным повреждением, происходит в клетках Купфера в ответ на бактериальные и грибковые инфекции. Избыточная секреция медиаторов воспаления оказывает повреждающее действие на ткани печени [5].

Изучение роли Т-лимфоцитов в развитии цитотоксичности продемонстрировало, что активация лимфоцитов происходит в результате взаимодействия гистосовместимого антигена с рецептором. Основным механизмом цитотоксичности Т-клеток является высвобождение цитотоксических веществ, таких как белок перфорин, гранзимы, например протеазы и эстеразы [6]. В научной литературе в качестве одной из причин цитотоксичности Т-лимфоцитов рассматривают индукцию апоптоза, которая, помимо всего прочего, является самостоятельным механизмом повреждения печени. Такая локализация мощного иммунного ответа в печени в конечном итоге приводит к некрозу гепатоцитов [3].

Широкое применение РП в лечении заболеваний печени обусловлено рядом факторов. Так, растения обладают полимодальностью действия: содержат разнообразные биологически активные вещества, такие как флавоноиды, алкалоиды, гликозиды, которые обладают антиоксидантными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, что обеспечивает их комплексное воздействие.

Несмотря на значительные достижения в лечении хронических заболеваний печени (ХЗП) в последние годы, в клинической практике часто возникают ситуации, когда невозможно назначить этиотропную терапию. Соответственно, появляется необходимость в уменьшении активности воспалительного процесса, для чего традиционно используются препараты, относящиеся к группе гепатопротекторов. Считается, что они повышают устойчивость печени к действию повреждающего фактора, усиливают детоксикационную функцию за счет активации различных ферментных систем, включая цитохром P450 и другие микросомальные ферменты, а также способствуют восстановлению печеночных функций при различных повреждениях [7]. Проблемой является отсутствие унифицированной классификации гепатопротекторов и понимания того, какие препараты следует относить к данной группе.

ДИПАНА® – комплекс биологически активных веществ растительного происхождения, предназначенный для защиты печени от токсических воздействий, например

алкоголя и ксенобиотиков, а также для стимуляции регенерации клеток печени, нормализации ее белково-синтетической функции, который способствует улучшению процессов пищеварения. Данный ЛП используют для лечения и профилактики различных заболеваний печени, включая острые и хронические гепатиты, алкогольную болезнь печени (АБП), жировую дистрофию печени (ЖДП) и ЦП, а также рекомендуют для профилактики поражений печени при хронических интоксикациях и гипомоторной дискинезии желчевыводящих путей (ГДЖВП).

В состав ЛП ДИПАНА® входят сухие водные экстракты таких растений, как пикрориза курроа, андрографис метельчатый, маслен черный, филлантус нирури, тиноспора сердцелистная, иссоп водный, эклипта белая, берхавия раскидистая, имбирь лекарственный, перец длинный.

Гепатопротекторные механизмы растительных компонентов ЛП ДИПАНА® *Пикрориза курроа* (*Picrorhiza Kurroa Benth. – P. kurroa*)

Фитохимические соединения, такие как гликозиды, алкалоиды, кукурбитацины, иридоиды, фенолы и терпены, содержащиеся в *P. kurroa*, демонстрируют выраженную фармакологическую активность [8, 9]. Данное растение обладает разнонаправленными фармакологическими эффектами, в частности слабительным, желчегонным, гепатопротекторным [10].

D. Rajaprabhu и соавт. (2007 г.) изучали защитные эффекты *P. kurroa* в отношении АОС миокарда при адрямицин-индуцированной кардиомиопатии у крыс. Внутривентрикулярное введение адрямицина (доксорубидина гидрохлорида) по 1,5 мг/кг массы тела (МТ) в день в течение 15 дней вызывало значительное повышение в плазме уровней диагностических маркерных ферментов – аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, перекисное окисление липидов в сердечной ткани экспериментальных крыс. Одновременно наблюдали снижение уровня восстановленного глутатиона и активности глутатион-зависимых антиоксидантных и антипероксидных ферментов в тканях миокарда. Пероральное введение экстракта *P. kurroa* по 50 мг/кг МТ в день в течение 15 дней значительно снижало все приведенные негативные эффекты, вызванные адрямицином. Защитный эффект *P. kurroa* может быть объяснен его мембраностабилизирующими и/или антиоксидантными свойствами [11]. Мембраностабилизирующий эффект *P. kurroa* является важным компонентом гепатопротекции, т.к. он обеспечивает защиту клеточных мембран гепатоцитов от повреждений, а также поддерживает их структурную и функциональную целостность, способствует снижению воспалительных процессов.

Для оценки анти-НВs-подобной активности (вируса гепатита В) соединений/экстрактов, полученных из *P. kurroa in vitro*, использовали положительные образцы сыворотки на поверхностный антиген вируса гепатита В (НВsAg), взятые у пациентов с ХЗП и острыми ЗП, ассоциированными с вирусом гепатита В (НВV), а также у здоровых носителей НВsAg. Ожидаемая анти-НВsAg-подобная активность отмечена у пикролива (содержащегося в *P. kurroa*), катальпола и *Phyllanthus niruri*. Пикролив также ингибировал очищенные антигены НВV (НВsAg и специфические иммуноглобулины к ядерному антигену – НВсAg), приготовленные из сыворотки здоровых носителей НВsAg [12].

В другом исследовании оценивали влияние биополимерной фракции RLJ-NE-205, выделенной и очищенной из

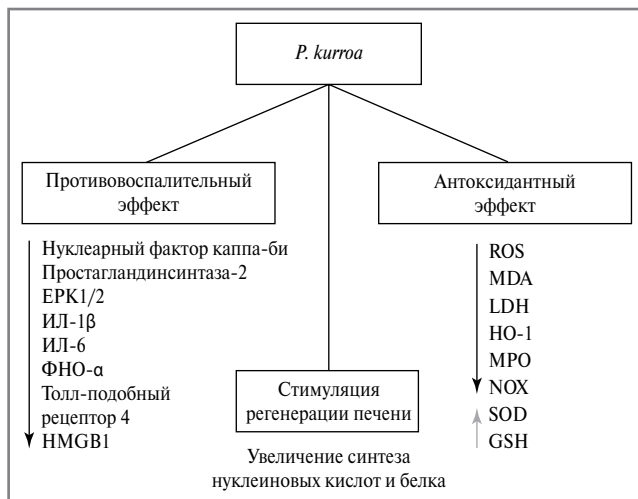


Рис. 1. Механизм действия *P. kurroa*.

Примечание. ROS (reactive oxygen species) – активные формы кислорода, MDA (malondialdehyde) – малоновый диальдегид, LDH (lactate dehydrogenase) – лактатдегидрогеназа, HO-1 (heme oxygenase) – гемоксигеназа, MPO (myeloperoxidase) – миелопероксидаза, NOX (NADPH oxidase) – НАДФН-оксидаза, SOD (superoxide dismutase) – супероксиддисмутаза, GSH (glutathione) – глутатион.

Fig. 1. The mechanism of action of *P. kurroa*.

корневищ *P. kurroa*, на иммунную функцию мышей *in vivo*. Мышей линии Balb/c лечили биополимерной фракцией RLJ-NE-205 (12,5, 25 и 50 мг/кг МТ) в течение 14 дней с использованием эритроцитов овец в качестве антигена. При дозе 50 мг/кг наблюдали значительное увеличение пролиферации лимфоцитов ($p < 0,001$) и уровней цитокинов (интерлейкина [ИЛ]-4 и ИФН- γ) в сыворотке ($p < 0,001$). Дозозависимое увеличение продемонстрировано титром гемагглютинационных антител ($p < 0,05$), бляшкообразующих клеток ($p < 0,05$), а также со стороны реакции гиперчувствительности замедленного типа ($p < 0,01$), фагоцитарного индекса ($p < 0,05$) и популяции CD4/CD8 ($p < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют о том, что биополимерная фракция RLJ-NE-205 улучшает функцию иммунной системы и может рассматриваться в качестве иммуномодулятора [13].

В результатах исследования V. Rajkumar и соавт. (2011 г.) продемонстрирован антиоксидантный потенциал экстрактов *P. kurroa*. Антиоксидантную активность оценивали с использованием различных методов, таких как захват свободных радикалов, восстановление железа и тест с тиобарбитуровой кислотой для ингибирования перекисного окисления липидов [14].

Таким образом, основные механизмы действия *P. kurroa* обеспечивают 3 основных аспекта эффективности: противовоспалительный, антиоксидантный и гепатопротекторный (рис. 1) [15].

В ряде исследований показано, что *P. kurroa* оказывает значительное влияние на течение различных заболеваний печени, как самостоятельно, так и в комбинации с другими средствами, способствует улучшению печеночных функций, снижению уровней билирубина, АЛТ и АСТ. Результаты свидетельствуют о гепатопротекторных свойствах растения и его потенциальной пользе в лечении ХЗП и острых ЗП (табл. 1).

Андрографис метельчатый (*Andrographis paniculata*)

Андрографис метельчатый – травянистое растение, широко известное как «король горечи». Растение привлекает внимание исследователей как потенциальное гепатопротекторное средство, обладающее разнообразной биологической активностью. *Andrographis paniculata* содержит различные активные вещества, включающие лактоны, ди-терпены, флавоноиды, хинную кислоту, ксантоны, нориридоиды и прочие соединения [19].

J. Lee и соавт. (2014 г.) установили, что андрографолид, являющийся главным биоактивным компонентом листьев *Andrographis paniculata*, снижает уровни РНК вируса гепатита С (hepatitis C virus – HCV) в клетках Huh-7. В комбинации с ИФН- α , ингибитором протеазы NS3/4A HCV (телапревиром) и полимеразы NS5B (PSI-7977) андрографолид демонстрировал значительный синергетический эффект. Андрографолид усиливал экспрессию гемоксигеназы-1, что привело к увеличению количества биливердина, который подавляет репликацию HCV, способствуя активности интерферонов и ингибируя активность протеазы NS3/4A [20].

Водный и метанольный экстракты листьев *Andrographis paniculata* в эксперименте привели к значительному подавлению высвобождения провоспалительных медиаторов, например оксида азота, ИЛ-1 β и 6, медиаторов воспаления (PGE2, TXB2, LTb4), не влияя при этом на высвобождение гистамина [21, 22].

Андрографанин, извлеченный из этанольного экстракта листьев, демонстрирует дозозависимое ингибирование оксида азота и провоспалительных цитокинов (ПВЦ), в частности ФНО- α , ИЛ-6, 12p70, в активированных липополисахаридами макрофагах. Результаты полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией и вестерн-блоттинга свидетельствуют о том, что андрографанин ингибирует выработку оксида азота и ПВЦ путем снижения уровня экспрессии генов iNOS и ПВЦ, а также сигнальных путей активации митоген-активирующей киназы p38. Дополнительные исследования показывают, что андрографанин подавляет белки ИЛ-12 p35 и p40. Уровни мРНК перечисленных белков подавлялись в умеренных значениях, что предполагает участие андрографанина в посттрансляционной регуляции данных белков [23].

Андрографолиды и арабиногалактановые белки, полученные из *Andrographis paniculata*, исследованы *in vivo* на предмет их защитной активности в отношении токсичности, индуцированной этанолом, у мышей. Введение мышам андрографолидов по 500 мг/кг МТ и арабиногалактановых белков по 125 мг/кг МТ в течение 7 дней до введения этанола по 7,5 мг/кг МТ значительно снижало токсичность. Оба соединения значимо снижали уровни глутамат-оксалоацетат-трансаминазы, глутамат-пируват-трансаминазы, щелочной фосфатазы (ЩФ) и липидных пероксидов в печени и почках по сравнению с контрольной группой (КГ), получавшей только этанол [24].

Паслен черный (*Solanum nigrum* L.)

Solanum nigrum L. – вид из семейства «пасленовые» (Solanaceae), произрастающий в Евразии. Представляет собой многолетнее травянистое растение, которое широко используют в традиционной медицине. В нем содержатся 2 значимых алкалоида: соламаргин и соласонин, которые продуцируют биоактивное вещество соласодин, востребованное в фармацевтической промышленности. Алкогольное повреждение печени – одна из самых распространенных форм заболеваний данного органа в мире.

Таблица 1. Результаты изучения гепатопротекторной активности *P. kurroa* в клинических исследованиях
Table 1. Results of studies on the hepatoprotective activity of *P. kurroa* in clinical trials

Дизайн исследования, число пациентов	Длительность наблюдения	Режим дозирования	Активность
Открытое сравнительное исследование экстракта <i>P. kurroa</i> + аторвастатин (открытое) vs плацебо + аторвастатин; n=32 [16]	3 мес	Аторвастатин 20 мг 2 раза в день + 2 г Катуги (<i>P. kurroa</i>), обработанного в Гудучи (<i>Tinospora cordifolia</i>), 2 раза в день	Гепатопротекторная активность. Оценивали уровни печеночных ферментов. Наблюдали клинически значимое улучшение по всем изучаемым параметрам
Эластографическая оценка печени пациентов, принимающих <i>P. kurroa</i> в составе препарата <i>Katukyadi churna</i> для лечения неалкогольного стеатогепатита (несравнительное); n=11 [17]	180 дней	Пакеты (6 г) 2 раза в сутки	При алкогольном стеатогепатите отмечены значительное снижение веса, индекса МТ, положительная динамика в отношении общего билирубина, АЛТ, АСТ, альбумина и триглицеридов. Исследование продемонстрировало значительное улучшение показателей эластографии
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у пациентов с острым ВГ; n=33 [18]	2 нед	375 мг 3 раза в сутки	Между группами, получающими плацебо и <i>P. kurroa</i> , наблюдали значимые различия в значениях билирубина, АЛТ и АСТ

Прогрессирование АБП является многофакторным процессом, включающим, в том числе, генетические факторы. Прием этанола увеличивает продукцию свободных радикалов или активных форм кислорода, вызывая оксидативный стресс и нарушая АОС защиты организма [25].

Мыши, получавшие водные экстракты *Solanum nigrum* L. по 150 мг/кг с этанолом, продемонстрировали значительное уменьшение гепатотоксичности, вызванной этанолом, что проявлялось в снижении уровней сывороточных трансаминаз ($p<0,01$), изменении показателей окислительного стресса (ОС) в печени ($p<0,05$) и уровня глутатион-S-трансферазы (GST) $\alpha 1$ ($p<0,05$) по сравнению с КГ. В отличие от КГ в присутствии водных экстрактов *Solanum nigrum* L. (100 мг/мл) повреждение гепатоцитов, обработанных этанолом, не наблюдали. GST $\alpha 1$ ($p<0,01$) оказалась более чувствительным показателем, чем АЛТ и АСТ ($p<0,05$). Исследователями сделан вывод о том, что *Solanum nigrum* L. обладает гепатопротекторными эффектами в отношении повреждений, вызванных этанолом, как *in vitro*, так и *in vivo*, а также способностью защищать целостность гепатоцитов, снижая высвобождение печеночной GST $\alpha 1$, что способствует повышению детоксикационной функции печени [25].

Филлантус нирури
(*Phyllanthus niruri* L. – *P. niruri*)

Род *Phyllanthus* широко используют в традиционной медицине благодаря наличию разнообразных фармакологических эффектов (табл. 2), включая антимикробный, антиоксидантный, противоопухолевый, противовоспалительный, противовирусный, диуретический и гепатопротекторный [31].

P. niruri обладает выраженной противовирусной активностью, что является одним из его наиболее значимых терапевтических эффектов. Исследования, проведенные на сыворотке, полученной от пациентов с хроническим гепатитом В и сурков, инфицированных ВГ, продемонстрировали снижение уровней вирусных антигенов при лечении экстрактами *P. niruri* [32, 33].

Клинические исследования (КИ) пациентов с гепатитом В показали, что у 50–60% больных, которым вводили экстракт *P. niruri*, наблюдалась сероконверсия HBsAg. Снижение уровня HBsAg может быть связано с ингибирующим эффектом экстрактов данного растения на репликацию HBV [34]. В исследовании, где пациенты получали экстракты 3 различных видов рода *Phyllanthus*, отмечено, что экстракты *P. niruri* наиболее значимо снижали титры HBeAg – HBe-антигена HBV [35].

Тиноспора сердцелистная
(*Tinospora cordifolia* Miers – *T. cordifolia*)

Tinospora cordifolia (Willd.) Miers, известная как Гудучи, содержит алкалоиды, терпеноиды, ситостеролы, флавоноиды и фенольные кислоты. Данные соединения играют ключевую роль в антиоксидантной активности растения, активируя антиоксидантные ферменты, такие как каталаза, глутатионпероксидаза, GST и глутатионредуктаза, что способствует адаптивному ответу на ОС [36].

Антиоксидантная активность *T. cordifolia* подтверждена как *in vitro*, так и *in vivo*. В лабораторных условиях экстракты растения продемонстрировали способность эффективно редуцировать свободные радикалы, такие как супероксидный анион, гидроксильные радикалы и перекись водорода. В экспериментах на животных введение экстрактов *T. cordifolia* ассоциировано со значительным повышением уровней антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза и глутатиона), а также со снижением уровней перекисного окисления липидов. Исследования также показали, что экстракты частей растения (цельное растение, стебель, листья, корень) обладают значительной антиоксидантной активностью в различных химических тестах [37].

T. cordifolia, введенная внутривенно по 200 мг/кг МТ самцам мышей линии за 1 ч до облучения организма гамма-лучами, оценена на радиопротективную эффективность. Облучение мышей, которым предварительно ввели РП, продемонстрировало 76,3% выживаемость (30 дней) по сравнению со 100% смертностью в КГ, подвергнутой об-

Таблица 2. Обзор терапевтического потенциала *P. niruri*
Table 2. Review of the therapeutic potential of *P. niruri*

Активность	Результаты исследования	Ссылка
Антиоксидантная активность	<i>in vitro</i> этаноловый экстракт <i>P. niruri</i> богат флавоноидами, в то время как водный экстракт обладает высокой активностью по редукции свободных радикалов благодаря высокому содержанию фенолов и повышенному уровню антиоксидантной активности	[26]
	<i>in vivo</i> употребление чая из <i>P. niruri</i> ассоциировано с умеренным увеличением антиоксидантных маркеров (аскорбиновой и галловой кислот) в плазме крови, по сравнению с КГ, в которой субъекты принимали воду. Образцы венозной крови натошак собраны до и через 1, 2, 4 ч после приема чая	[27]
Иммуномодулирующая активность	<i>in vitro</i> экстракт <i>P. niruri</i> способствует увеличению экспрессии раннего антигена активации Т-лимфоцитов (CD69), пролиферации В- и Т-лимфоцитов, увеличению продуцирования ИФН-γ ИЛ-4	[28, 29]
	<i>in vivo</i> водный экстракт <i>P. niruri</i> ускоряет структурное и функциональное созревание дендритных клеток костного мозга (BM-DCs) и усиливает их антиген-презентирующую функцию	
Гиполипидемическая активность	<i>in vivo</i> экстракт листьев <i>P. niruri</i> предотвращает у экспериментальных животных гиперлипидемию, вызванную алкоголем и полиненасыщенными жирными кислотами	[30]

лучению, а также предотвращало потерю веса, вызванную радиацией [38].

Все части данного растения обладают и иммуномодулирующими свойствами. Экстракты растения стимулируют активность различных иммунных клеток, включая лейкоциты, макрофаги и лимфоциты, а также увеличивают продукцию цитокинов и других иммунных медиаторов. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* экстракты *T. cordifolia* продемонстрировали способность усиливать пролиферацию и дифференциацию лимфоцитов, а также стимулировать активность макрофагов. В частности, полисахариды, выделенные из стеблей *T. cordifolia*, проявляют значительную активность в стимуляции макрофагов и В-клеток, увеличивая их пролиферацию и высвобождение ПВЦ, таких как ФНО-α, ИЛ-1β, 6, 12 и ИФН-γ [37].

Применение экстракта *T. cordifolia* по 100 мг/кг МТ в течение 15 дней у крыс после интоксикации четыреххлористым углеродом продемонстрировало защитное действие на печень, что подтвердил уровень ферментов в сыворотке [39].

Иссон водный
(*Васора monnieri* Linn. – *B. monnieri*)

Антиоксидантные свойства экстрактов *B. monnieri* связаны с присутствием сапонинов, таких как бакозиды и бакосапонины [40], которые «улавливают» свободные радикалы и повышают активности антиоксидантных защитных ферментов. Экстракт *B. monnieri* продемонстрировал дозозависимую способность к «улавливанию» свободных радикалов и защитный эффект в отношении разрывов ДНК. В исследованиях выявлен защитный эффект в отношении цитотоксичности и повреждения ДНК, вызванных перекисью водорода в фибробластах человека [41].

Согласно гистологическим *in vitro* и экспериментальным исследованиям на животных *in vivo* экстракт *B. monnieri* модулирует антиоксидантную активность у крыс, больных диабетом, путем значительного увеличения уровней глутатионпероксидазы, каталазы и глутатиона [42].

В исследовании *in vitro* оценивали антиоксидантный потенциал экстрактов *B. monnieri* в различных растворителях, таких как гексан, хлороформ, этиловый ацетат, ацетон, метанол и вода. Наибольшее содержание полифенолов

обнаружено в метанольном экстракте, за которым следовал водный экстракт (55,0 мкг/мг и 52,0 мкг/мг в пересчете на эквиваленты галловой кислоты соответственно). Значения IC50 (концентрации полумаксимального ингибирования) активности «улавливания» свободных и гидроксильных радикалов для метанольного и водного экстрактов *B. monnieri* составили 0,052 мг/мл и 0,034 мг/мл соответственно [43].

Соответственно, благодаря своим противовоспалительным, антиоксидантным и гепатопротекторным свойствам *B. monnieri* используется для лечения различных форм гепатитов. Антиоксидантные и регенеративные свойства растения обуславливают предотвращение развития ЦП.

Эклипта белая
(*Eclipta alba* Hassk. – *E. alba*)

Eclipta alba Hassk используют для лечения гиперлипидемии, атеросклероза, заболеваний печени, селезенки и заболеваний кожи. Следует отметить иммуномодулирующие, антимикробные и противовоспалительные свойства данного растения [44, 45]. Из экстрактов *E. alba* выделено и идентифицировано несколько соединений, относящихся к семействам фенолов, алкалоидов, терпенов и полисахаридов. *E. alba* обладает разнообразным профилем фармакологических эффектов [46]. В исследовании *in vivo* экстракт *E. alba* продемонстрировал снижение перикисного окисления липидов и уровней каталазы [47]. *E. alba* является ценным растением в лечении и профилактике заболеваний печени благодаря своему гепатопротекторному, антиоксидантному, противовоспалительному, иммуномодулирующему и антивирусному действию.

Берхавия раскидистая
(*Boerhavia diffusa* L. – *Boerhavia diffusa*)

Корни и другие части *Boerhavia* содержат множество биологически активных соединений, таких как алкалоиды, флавоноиды, сапонины и стеролы. Одним из ключевых компонентов является бозравинон, обладающий мощным спазмолитическим и противовоспалительным действием [48].

В исследовании F. Bortelli и соавт. (2006 г.) продемонстрирован спазмолитический эффект экстракта корней

Boerhavia diffusa на экзогенные (ацетилхолин, гистамин и хлорид бария), а также электрически стимулированные сокращения в изолированной подвздошной кишке. Исследователи установили, что бозравинон Е является наиболее мощным спазмолитическим соединением, присутствующим в экстракте [49].

В другом исследовании *in vivo* на крысах исследователи оценивали гепатопротекторную активность *Boerhavia diffusa* (в дозе 100 мг/100 г МТ) в случае гепатотоксичности, индуцированной алкоголем. Уровни АЛТ, триглицеридов и липидов были снижены почти на 50% при введении экстракта *Boerhavia diffusa*, тогда как уровень холестерина нормализовался [50].

Т. Devaki и соавт. (2005 г.) изучали влияние экстракта *Boerhavia diffusa* на тканевые механизмы защиты печени от повреждения, вызванного этанолом, у крыс. Пероральное введение экстракта (по 150 мг/кг в день в течение 30 дней) предотвратило увеличение уровней липидных пероксидов и увеличило активность супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и GST, а также уровни восстановленного глутатиона [51].

Соответственно, *Boerhavia diffusa* является оптимальным компонентом при лечении ГДЖВП благодаря своему холеретическому, спазмолитическому, противовоспалительному, антиоксидантному и гепатопротекторному действию.

Имбирь лекарственный (*Zingiber officinale Roscoe*) и перец длинный (*Piper longum L.*)

Имбирь и перец длинный часто входят в состав комбинированных препаратов для улучшения пищеварения и укрепления иммунитета.

Zingiber officinale Roscoe

Имбирь продемонстрировал свою эффективность в контексте гепатопротекции и антиоксидантных свойств. В исследовании *in vivo* на модели повреждения печени у крыс применение экстракта корневища *Zingiber officinale Roscoe* привело к улучшению ряда показателей. Показателями, по которым оценивали антиоксидантные свойства имбиря, являлись восстановленный глутатион и активность каталазы. Применение экстракта было ассоциировано с дозозависимой нормализацией параметров у экспериментальных животных [52].

Эффект корня имбиря на моторику желудочно-кишечного тракта изучен *in vivo* у мышей. Полученные эффекты были сопоставимы (аналогичны или немного слабее) с метоклопрамидом и домперидоном [53].

Имбирь обладает гастропротекторным эффектом – способностью «улавливать» свободные радикалы. *In vitro* показано, что такие активные компоненты, как гингерол и зингерон, предотвращают/ингибируют перекисное окисление липидов [54].

Имбирь можно применять при заболеваниях печени, что обусловлено его антиоксидантным, противовоспалительным и гепатопротекторным свойствам.

Piper longum L.

Имеются данные *in vivo* о том, что экстракт плодов *Piper longum* ингибирует индуцированный фиброз печени у крыс. Индукция фиброза печени у крыс приводила к повышению уровней классических биомаркеров поражения печени (АЛТ, АСТ, ЩФ и т.д.). После применения экстракта в 2 различных дозах (50 и 100 мг/кг) отмечали значительное снижение данных биохимических параме-

тров. Исследователи пришли к выводу о том, что экстракт в более высокой дозе (100 мг/кг) обладает более выраженными гепатопротекторными и антифибротическими свойствами. Очищенный экстракт в составе ЛП может представлять собой эффективное гепатопротекторное средство [55].

В другом исследовании летучие соединения, извлеченные из высушенных листьев и плодов *Piper longum*, проанализированы с помощью масс-спектрометрии: в каждом образце обнаружено более 50 компонентов. Антиоксидантный потенциал летучих соединений оценен с помощью тестов с дифенилпикрилгидратом и 2,2'-азинобис(3-этилбензотиазолин-6-сульфониевой кислотой). Летучие соединения из плодов показали более высокую активность по «улавливанию» свободных радикалов по сравнению с соединениями из листьев [56].

В настоящее время известно по меньшей мере 275 лигнанов, выделенных из растений рода *Piper*, включая традиционные лигнаны, неолигнаны, оксинелигнаны, норлигнаны, секолигнаны и полинелигнаны, которые проявляют противовоспалительную, противомикробную, антиоксидантную активность. Кроме того, особый интерес представляет ингибирующая активность приведенных соединений в отношении CYP3A4, что может влиять на фармакокинетику и фармакодинамику других ЛП [57].

Гепатопротекторное и противомикробное действие *Piper longum* имеет фармакологический потенциал в профилактике развития ЦП. В целом *Piper longum* способствует улучшению процессов детоксикации и метаболизма в печени.

Клиническое обоснование использования ЛП ДИПАНА®

Препараты природного происхождения играют значимую роль в гепатопротекции, особенно при таких заболеваниях, как гепатиты различной этиологии, ЦП, ЖДП, а также при лекарственных повреждениях печени, что объясняется их гепатопротекторными, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Иммуномодулирующая активность приводит к снижению воспаления и уменьшению повреждения печеночных тканей путем регулирования активности ПВЦ, а также способствует развитию иммунной толерантности. В условиях ограниченной эффективности ксенобиотиков в лечении заболеваний печени комплексные РП представляют собой безопасную и действенную альтернативу.

Следует отметить, что при длительном применении ЛП, например противотуберкулезных, возрастает риск развития лекарственно-ассоциированных поражений печени. Гепатопротекторы, защищающие печень от токсического воздействия препаратов, становятся удачным выбором для профилактики подобных осложнений.

ЛП ДИПАНА® содержит сухие водные экстракты растений, которые обеспечивают полимодальность эффектов (рис. 2).

Результаты многочисленных КИ подтверждают, что ЛП ДИПАНА® может быть рекомендован для применения в медицинской практике с целью нормализации функции печени и улучшения общего состояния пациентов (табл. 3).

Заключение

В последние десятилетия возрос интерес к изучению лекарственных растений, обладающих антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами. Растительные экстракты содержат уникальные биоактивные соединения,

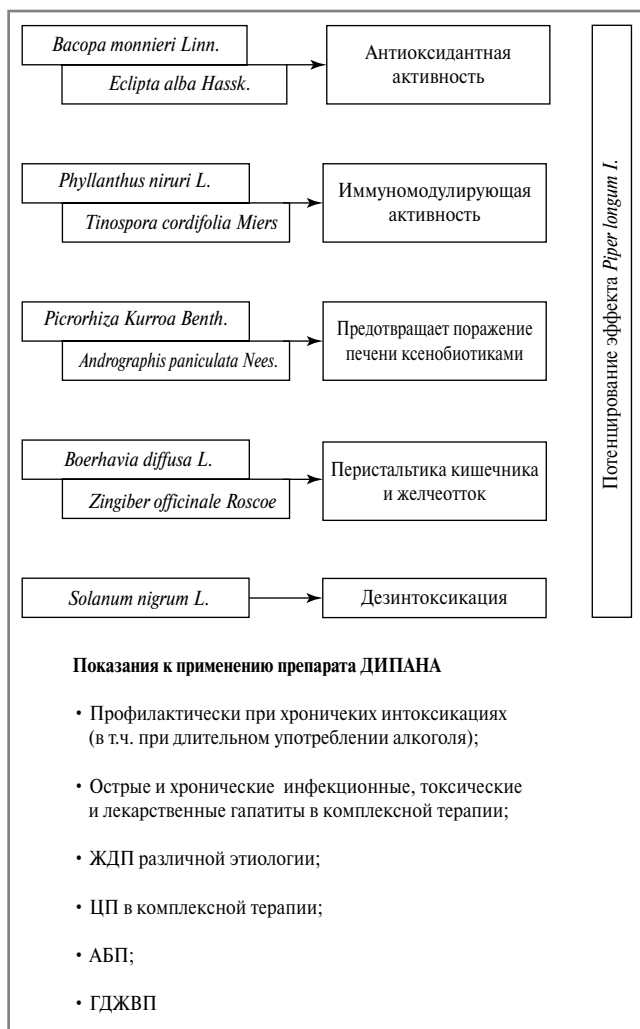


Рис. 2. Фармакологические эффекты компонентов и показания к применению ЛС ДИПАНА®.

Fig. 2. Pharmacological effects of the components and indications for use of DIPANA®.

которые оказывают значимое влияние на различные биологические процессы, включая защиту от ОС и модуляцию иммунного ответа. Антиоксидантные свойства растений способствуют нейтрализации свободных радикалов, снижая риск развития ХЗП. Иммуномодулирующие свойства,

в свою очередь, способствуют поддержанию и восстановлению нормального функционирования иммунной системы, что особенно важно в условиях повышенной восприимчивости к инфекционным заболеваниям и склонности к хронизации воспалительного процесса. Несмотря на доказанную эффективность и безопасность многих РП, их потенциал часто остается недооцененным в современной медицинской практике.

Защита печени от повреждений и поддержание ее нормальной функции являются важной задачей, которую необходимо решать для обеспечения здоровья населения. В условиях высокой распространенности заболеваний печени и ограниченных возможностей их лечения РП представляют собой эффективный и безопасный способ профилактики и лечения, что делает их ценным компонентом в арсенале средств гепатопротекции.

Таким образом, ЛП ДИПАНА® продемонстрировал эффективность в лечении различных заболеваний печени, включая алкогольный и неалкогольный стеатогепатит, лекарственные поражения данного органа, а также функциональные расстройства желчного пузыря. Препарат оказывает гепатопротекторное, холеретическое, спазмолитическое действие и демонстрирует хорошую переносимость у пациентов.

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

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

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

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

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

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

Список сокращений

АБП – алкогольная болезнь печени
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АОС – антиоксидантная система
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ВГ – вирусный гепатит
ГДЖВП – гипомоторная дискинезия желчевыводящих путей
ЖДП – жировая дистрофия печени
ИЛ – интерлейкин
ИФН – интерферон
КГ – контрольная группа
КИ – клиническое исследование
ЛП – лекарственный препарат

МТ – масса тела
ОС – окислительный стресс
ПВЦ – провоспалительный цитокин
РП – растительный препарат
ФНО-α – фактор некроза опухоли α
ХЗП – хроническое заболевание печени
ЦП – цирроз печени
ЩФ – щелочная фосфатаза
GST (glutathione S-transferase) – глутатион-S-трансфераза
HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В
HBV (hepatitis B virus) – вирус гепатита В
HCV (hepatitis C virus) – вирус гепатита С

Таблица 3. Результаты КИ по применению ЛП ДИПАНА®
Table 3. Results of clinical studies on the use of DIPANA®

Показание к применению	База проведения исследования	Название	Режим дозирования	Результат
Острые и хронические инфекционные, токсические и лекарственные гепатиты в комплексной терапии	НИИ физиопульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва	Применение ЛП ДИПАНА® у больных туберкулезом с носительством HBV и HCV, с лекарственным поражением печени	4 нед (медикаментозное поражение печени), 8 нед (HBV и HCV), 2 таблетки 3 раза в день	Снижение активности трансаминаз и уровней билирубина, улучшение общего состояния и функциональных показателей печени. Долгосрочное наблюдение в течение 15 мес подтвердило положительные результаты
	ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом», Москва	Применение ЛП ДИПАНА® у больных туберкулезом с лекарственным поражением печени	1 мес, 2 таблетки 3 раза в день	Улучшение клинических и биохимических показателей, нормализация функции печени и улучшение общего состояния пациентов. Применение препарата позволило продолжить стандартные схемы противотуберкулезной терапии
АБП	БУЗ ВО ВОКБ №1, Воронеж	Применение ЛП ДИПАНА® при лечении больных с алкогольным жировым гепатитом	4 нед, 2 таблетки 2 раза в день	Регрессия клинических симптомов и нормализация биохимических показателей у пациентов с АБП
ЖДП различной этиологии	ГБУЗ «ГКБ №2 им. Ф.Х. Траля», Пермь	Применение ЛП ДИПАНА® в лечении больных стеатогепатозом	4 нед, 2 таблетки 3 раза в день	Улучшение общего состояния пациентов, динамика размеров печени и нормализация биохимических показателей. Оказывает гепатопротекторное, холеретическое и спазмолитическое действие. Характеризуется отсутствием побочных эффектов
	Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону	Применение ЛП ДИПАНА® при алкогольном и неалкогольном стеатогепатите	4 нед, 2 таблетки 3 раза в день	Снижение уровня трансаминаз и уменьшение выраженности клинической симптоматики (болевого, астенического и диспептического синдромов). Не влияет на липидный профиль и показатели гликемии
	ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург	Применение ЛП ДИПАНА® у больных неалкогольным стеатогепатитом	8 нед, 2 таблетки 3 раза в день	Значительное улучшение клинических и биохимических показателей, снижение лабораторных показателей выраженности воспалительного процесса. Частота гепатометалии снизилась с 83 до 48,3%, спленометалии – с 16 до 9,6%. Уровни АСТ, АЛТ, билирубина, ЩФ и γ-глутамилтранспептидазы снизились, что свидетельствует о нормализации функций печени. Уровни ПВЦ ИЛ-1β и ФНО-α снизились, что указывает на уменьшение воспалительных процессов в печени. Показатели ОС и активности ферментов АОС нормализовались. Препарат продемонстрировал высокую эффективность и безопасность
	БУЗ ВО ВОКБ №1, Воронеж	Применение ЛП ДИПАНА® при лечении больных с алкогольным жировым гепатитом	4 нед, 2 таблетки 2 раза в день	Препарат эффективен у пациентов с АБП. В результате лечения у всех пациентов наступила клинико-биохимическая ремиссия с нормализацией оцениваемых показателей сыворотки крови (билирубина, АЛТ, γ-глутамилтранспептидазы, холестерина) к концу 4-й недели
ГДЖВП	ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва	Несравнительное открытое исследование эффективности и безопасности ЛП ДИПАНА® при функциональном расстройстве желчного пузыря типа	6 нед, 1 таблетка 3 раза в день	Препарат эффективен в лечении ГДЖВП, уменьшает абдоминальные боли, чувство тяжести в эпигастрии и правом подреберье, купирует диспептические нарушения

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Robinson MM, Zhang X. The world medicines situation 2011. Traditional medicines: global situation, issues and challenges. World Health Organization. Geneva, 2011.
- Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J Nat Prod*. 2012;75(3):311-35.
- Losser MR, Payen D. Mechanisms of liver damage. *Semin Liver Dis*. 1996;16(4):357-67. DOI:10.1055/s-2007-1007249
- Decker K. Biologically active products of stimulated liver macrophages (Kupffer cells). *Eur J Biochem*. 1990;192(2):245-61. DOI:10.1111/j.1432-1033.1990.tb19222.x
- Olynyk JK, Matuschak GM, Lechner AJ, et al. Differential production of TNF by Kupffer cells after phagocytosis of *E. coli* and *C. albicans*. *Am J Physiol*. 1994;267(2 Pt 1):G213-9. DOI:10.1152/ajpgi.1994.267.2.G213
- Tschopp J, Nabholz M. Perforin-mediated target cell lysis by cytolytic T lymphocytes. *Annu Rev Immunol*. 1990;8:279-302. DOI:10.1146/annurev.iy.08.040190.001431
- Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения. М. 2012 [Kucheriaviy YuA, Morozov SV. Gepatoprotektory: ratsional'nye aspekty primeneniia. Moscow. 2012 (in Russian)].
- Dhawan BN. Picroliv – A New Hepatoprotective Agent from an Indian Medicinal plant, *Picrorhiza kurroa*. *Med Chem Res*. 1995;5:595-605.
- Nisha S, Vijaylata P, Bikram S, Raghbir CG. Intraspecific variability of main phytochemical compounds in *Picrorhiza kurroa* Royle ex Benth. from North Indian higher altitude Himalayas using reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Med Plants Res*. 2012;6(16):3181-7. DOI:10.5897/JMPR11.1670
- Ernst E. Major Herbs of Ayurveda. *Focus Altern Compl Ther*. 2010;8:98. DOI:10.1111/j.2042-7166.2003.tb05765.x
- Rajaprabhu D, Rajesh R, Jeyakumar R, et al. Protective Effect of *Picrorhiza kurroa* on Antioxidant Defense Status in Adriamycin-Induced Cardiomyopathy in Rats. *J Med Plant Res*. 2007;1(4):80-5.
- Mehrotra R, Rawat S, Kulshreshtha DK, et al. In vitro studies on the effect of certain natural products against hepatitis B virus. *Indian J Med Res*. 1990;92:133-8.
- Gupta A, Khajuria A, Singh J, et al. Immunomodulatory activity of biopolymeric fraction RLJ-NE-205 from *Picrorhiza kurroa*. *Int Immunopharmacol*. 2006;6(10):1543-9. DOI:10.1016/j.intimp.2006.05.002
- Rajkumar V, Guha G, Kumar RA. Antioxidant and anti-neoplastic activities of *Picrorhiza kurroa* extracts. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(2):363-9. DOI:10.1016/j.fct.2010.11.009
- Almeleebia TM, Alsayari A, Wahab S. Pharmacological and Clinical Efficacy of *Picrorhiza kurroa* and Its Secondary Metabolites: A Comprehensive Review. *Molecules*. 2022;27(23). DOI:10.3390/molecules27238316
- Singh H, Sharma Y. Clinical evaluation of the hepatoprotective effect of *Katuki* (*Picrorhiza kurroa* Royle ex Benth.) processed in *Guduchi* (*Tinospora cordifolia* Willd.) Miers in patients receiving lipid lowering drugs (Statins). *Indian Journal of Traditional Knowledge*. 2011;10:657-60.
- Tarapore S, Tubaki BR, Khot S. Elastographic liver evaluation of *Katukyadi churna* in the management of Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) – A single arm clinical trial. *J Ayurveda Integr Med*. 2021;12(1):136-42. DOI:10.1016/j.jaim.2020.12.015
- Vaidya AB, Antarkar DS, Doshi JC, et al. *Picrorhiza kurroa* (Kutaki) Royle ex Benth as a hepatoprotective agent-experimental & clinical studies. *J Postgrad Med*. 1996;42(4):105-8.
- Jiang M, Sheng F, Zhang Z, et al. *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees and its major constituent andrographolide as potential antiviral agents. *J Ethnopharmacol*. 2021;272:113954. DOI:10.1016/j.jep.2021.113954
- Lee JC, Tseng CK, Young KC, et al. Andrographolide exerts anti-hepatitis C virus activity by up-regulating haeme oxygenase-1 via the p38 MAPK/Nrf2 pathway in human hepatoma cells. *Br J Pharmacol*. 2014;171(1):237-52. DOI:10.1111/bph.12440
- Chandrasekaran CV, Gupta A, Agarwal A. Effect of an extract of *Andrographis paniculata* leaves on inflammatory and allergic mediators in vitro. *J Ethnopharmacol*. 2010;129(2):203-7. DOI:10.1016/j.jep.2010.03.007
- Chandrasekaran CV, Thiagarajan P, Deepak HB, Agarwal A. In vitro modulation of LPS/calcimycin induced inflammatory and allergic mediators by pure compounds of *Andrographis paniculata* (King of bitters) extract. *Int Immunopharmacol*. 2011;11(1):79-84. DOI:10.1016/j.intimp.2010.10.009
- Liu J, Wang ZT, Ge BX. Andrograpanin, isolated from *Andrographis paniculata*, exhibits anti-inflammatory property in lipopolysaccharide-induced macrophage cells through down-regulating the p38 MAPKs signaling pathways. *Int Immunopharmacol*. 2008;8(7):951-8. DOI:10.1016/j.intimp.2007.12.014
- Singha PK, Roy S, Dey S. Protective activity of andrographolide and arabinogalactan proteins from *Andrographis paniculata* Nees. against ethanol-induced toxicity in mice. *J Ethnopharmacol*. 2007;111(1):13-21. DOI:10.1016/j.jep.2006.10.026
- Liu FP, Ma X, Li MM, et al. Hepatoprotective effects of *Solanum nigrum* against ethanol-induced injury in primary hepatocytes and mice with analysis of glutathione S-transferase A1. *J Chin Med Assoc*. 2016;79(2):65-71. DOI:10.1016/j.jcma.2015.08.013
- Amin ZA, Abdulla MA, Ali HM, et al. Assessment of in vitro antioxidant, antibacterial and immune activation potentials of aqueous and ethanol extracts of *Phyllanthus niruri*. *J Sci Food Agric*. 2012;92(9):1874-7. DOI:10.1002/jsfa.5554
- Colpo E, Vilanova CD, Pereira RP, et al. Antioxidant effects of *Phyllanthus niruri* tea on healthy subjects. *Asian Pac J Trop Med*. 2014;7(2):113-8. DOI:10.1016/S1995-7645(14)60005-5
- Nworu CS, Akah PA, Okoye FB, Esimone CO. Aqueous extract of *Phyllanthus niruri* (Euphorbiaceae) enhances the phenotypic and functional maturation of bone marrow-derived dendritic cells and their antigen-presentation function. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2010;32(3):393-401. DOI:10.3109/08923970903463939
- Koay YH, Basiri A, Murugaiyah V, Chan KL. Isocorilagin, a cholinesterase inhibitor from *Phyllanthus niruri*. *Nat Prod Commun*. 2014;9(4):515-7.
- Latha P, Chaitanya D, Rukkumani R. Protective effect of *Phyllanthus niruri* on alcohol and heated sunflower oil induced hyperlipidemia in Wistar rats. *Toxicol Mech Methods*. 2010;20(8):498-503. DOI:10.3109/15376516.2010.511301
- Kaur N, Kaur B, Sirhindi G. Phytochemistry and Pharmacology of *Phyllanthus niruri* L.: A Review. *Phytother Res*. 2017;31(7):980-1004. DOI:10.1002/ptr.5825
- Thyagarajan SP, Thiruneelakantan K, Subramanian S, Sundaravelu T. In vitro inactivation of HBsAg by *Eclipta alba* Hassk and *Phyllanthus niruri* Linn. *Indian J Med Res*. 1982;(Suppl. 76):124-30.
- Venkateswaran PS, Millman I, Blumberg BS. Effects of an extract from *Phyllanthus niruri* on hepatitis B and woodchuck hepatitis viruses: in vitro and in vivo studies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(1):274-8. DOI:10.1073/pnas.84.1.274
- Thyagarajan SP, Subramanian S, Thirunalasundari T, et al. Effect of *Phyllanthus amarus* on chronic carriers of hepatitis B virus. *Lancet*. 1988;2(8614):764-6. DOI:10.1016/s0140-6736(88)92416-6
- Wang M, Cheng H, Li Y, et al. Herbs of the genus *Phyllanthus* in the treatment of chronic hepatitis B: observations with three preparations from different geographic sites. *J Lab Clin Med*. 1995;126(4):350-2.
- Panneer SK, Payyappallimana U, Ravikumar K, Venkatasubramanian P. Can *Guduchi* (*Tinospora cordifolia*), a well-known ayurvedic hepato-protectant cause liver damage? *J Ayurveda Integr Med*. 2023;14(1):100658. DOI:10.1016/j.jaim.2022.100658
- Arunachalam K, Yang X, San TT. *Tinospora cordifolia* (Willd.) Miers: Protection mechanisms and strategies against oxidative stress-related diseases. *J Ethnopharmacol*. 2022;283:114540. DOI:10.1016/j.jep.2021.114540
- Goel HC, Prasad J, Singh S, et al. Radioprotective potential of an herbal extract of *Tinospora cordifolia*. *J Radiat Res*. 2004;45(1):61-8. DOI:10.1269/jrr.45.61
- Bishayi B, Roychowdhury S, Ghosh S, Sengupta M. Hepatoprotective and immunomodulatory properties of *Tinospora cordifolia* in CCl4 intoxicated mature albino rats. *J Toxicol Sci*. 2002;27(3):139-46. DOI:10.2131/jts.27.139
- Singh HK, Rastogi RP, Dhawan BN. Effect of bacosides A and B on avoidance responses in rats. *Phytother Res*. 1988;2(2):70-5. DOI:10.1002/ptr.2650020205

41. Russo A, Izzo AA, Borrelli F, et al. Free radical scavenging capacity and protective effect of *Bacopa monniera* L. on DNA damage. *Phytother Res.* 2003;17(8):870-5. DOI:10.1002/ptr.1061
42. Kapoor R, Srivastava S, Kakkar P. *Bacopa monnieri* modulates antioxidant responses in brain and kidney of diabetic rats. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2009;27(1):62-9. DOI:10.1016/j.etap.2008.08.00
43. Anand T, Naika M, Swamy MSL, Khanum F. Antioxidant and DNA Damage Preventive Properties of *Bacopa Monniera* (L) Wettst. *Free Radic Antioxid.* 2011;1(1):84-90. DOI:10.5530/ax.2011.1.13
44. Tewtrakul S, Subhadhirasakul S, Tansakul P, et al. Antiinflammatory constituents from *Eclipta prostrata* using RAW264.7 macrophage cells. *Phytother Res.* 2011;25(9):1313-6. DOI:10.1002/ptr.3383
45. Lee JS, Ahn JH, Cho YJ, et al. α -Terthienylmethanol, isolated from *Eclipta prostrata*, induces apoptosis by generating reactive oxygen species via NADPH oxidase in human endometrial cancer cells. *J Ethnopharmacol.* 2015;169:426-34. DOI:10.1016/j.jep.2015.04.029
46. Guenné S, Ouattara N, Ouédraogo N, et al. Phytochemistry and neuroprotective effects of *Eclipta alba* (L.) Hassk. *J Complement Integr Med.* 2019;17(1). DOI:10.1515/jcim-2019-0026
47. Dungca NT. Protective effect of the methanolic leaf extract of *Eclipta alba* (L.) Hassk. (Asteraceae) against gentamicin-induced nephrotoxicity in Sprague Dawley rats. *J Ethnopharmacol.* 2016;184:18-21. DOI:10.1016/j.jep.2016.03.002
48. Mishra S, Aeri V, Gaur PK, Jachak SM. Phytochemical, therapeutic, and ethnopharmacological overview for a traditionally important herb: *Boerhaavia diffusa* Linn. *Biomed Res Int.* 2014;2014:808302. DOI:10.1155/2014/808302
49. Borrelli F, Ascione V, Capasso R, et al. Spasmolytic effects of nonprenylated rotenoid constituents of *Boerhaavia diffusa* roots. *J Nat Prod.* 2006;69(6):903-6. DOI:10.1021/np060073h
50. Gulati R, Agarwal S, Agarwal SS. Hepatoprotective activity of *Boerhaavia diffusa* linn. against country made liquor induced hepatotoxicity in albino rats fed on controlled calorie diet. *Indian J Pharmacol.* 1991;23:264-7.
51. Devaki T, Shivashangari KS, Ravikumar V, Govindaraju P. Effect of *Boerhaavia diffusa* on tissue anti-oxidant defense system during ethanol-induced hepatotoxicity in rats. *Journal of Natural Remedies.* 2005;5(2):102-7.
52. Oke GO, Abiodun AA, Imafidon CE, Monsi BF. *Zingiber officinale* (Roscoe) mitigates CCl₄-induced liver histopathology and biochemical derangements through antioxidant, membrane-stabilizing and tissue-regenerating potentials. *Toxicol Rep.* 2019;6:416-25. DOI:10.1016/j.toxrep.2019.05.001
53. Yamahara J, Huang QR, Li YH, et al. Gastrointestinal motility enhancing effect of ginger and its active constituents. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1990;38(2):430-1. DOI:10.1248/cpb.38.430
54. Haniadka R, Saldanha E, Sunita V, et al. A review of the gastroprotective effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Food Funct.* 2013;4(6):845-55. DOI:10.1039/c3fo30337c
55. Christina AJ, Saraswathy GR, Robert SJ, et al. Inhibition of CCl₄-induced liver fibrosis by *Piper longum* Linn.? *Phytomedicine.* 2006;13(3):196-8. DOI:10.1016/j.phymed.2004.01.009
56. Dash M, Singh S, Sahoo BC, et al. Potential role of Indian long pepper (*Piper longum* L.) volatiles against free radicals and multidrug resistant isolates. *Nat Prod Res.* 2022;36(16):4271-5. DOI:10.1080/14786419.2021.1975703
57. Fan D, Zhou C, Chen C, et al. Lignans from the genus *Piper* L. and their pharmacological activities: An updated review. *Fitoterapia.* 2023;165:105403. DOI:10.1016/j.fitote.2022.105403

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.06.2024



OMNIDOCTOR.RU

Резолюция совета экспертов по актуальным вопросам диагностики бронхиальной астмы и ХОБЛ: текущие вызовы и современные подходы к их решению

С.Н. Авдеев^{✉1}, Е.А. Шабанов², Л.М. Куделя³, В.Д. Федотов^{4,5}, Е.А. Демчук⁶, В.В. Цома⁷, Ю.В. Богданова^{8,9}, Н.Д. Пономарева¹⁰, О.Ю. Позднякова¹¹, И.В. Петряков¹²

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

²ОБУЗ Курской области «Курская областная клиническая больница», Курск, Россия;

³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

⁵ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия;

⁶ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», Пенза, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

⁸ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

¹⁰ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия;

¹¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия;

¹²ГБУЗ Владимирской области «Городская больница №4», Владимир, Россия

Аннотация

Диагностика бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) остается актуальной проблемой современной медицины в России. Недостаточный уровень диагностики и контроля этих заболеваний приводит к серьезным последствиям для здоровья населения и экономическому ущербу. Эффективные инициативы по повышению уровня диагностики и контроля БА и ХОБЛ включают организацию образовательных мероприятий, инструментальные методы обследований, использование мобильных кабинетов для выездной работы в отдаленные населенные пункты и внедрение медицинских информационных систем. Внедрение цифровых технологий в медицинскую практику поможет улучшить качество медицинской помощи, повысить эффективность работы медицинских учреждений и обеспечить своевременную диагностику и контроль заболеваний органов дыхания. Внедрение современных подходов и методов в диагностику БА и ХОБЛ, активное использование валидированных опросников и медицинских информационных систем позволят улучшить качество жизни пациентов и снизить риски осложнений и обострений заболеваний.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ХОБЛ, диагностика

Для цитирования: Авдеев С.Н., Шабанов Е.А., Куделя Л.М., Федотов В.Д., Демчук Е.А., Цома В.В., Богданова Ю.В., Пономарева Н.Д., Позднякова О.Ю., Петряков И.В. Резолюция совета экспертов по актуальным вопросам диагностики бронхиальной астмы и ХОБЛ: текущие вызовы и современные подходы к их решению. Терапевтический архив. 2024;96(8):846–851. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202949

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Авдеев Сергей Николаевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), гл. пульмонолог Минздрава России. E-mail: serg_avdeev@list.ru

Шабанов Евгений Александрович – канд. мед. наук, зав. пульмонологическим отделением ОБУЗ КО КОКБ, гл. внештат. пульмонолог Департамента здравоохранения Курской области

Куделя Любовь Михайловна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. внутренних болезней им. акад. Л.Д. Сидоровой ФГБОУ ВО НГМУ, гл. специалист-пульмонолог Минздрава Новосибирской области

Федотов Василий Дмитриевич – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО ПИМУ, старший науч. сотр. клинического отдела ФБУН «Нижегородский НИИГП», гл. внештат. пульмонолог Минздрава Нижегородской области

Демчук Елена Анатольевна – врач отделения пульмонологии ГБУЗ «ПОКБ им. Н.Н. Бурденко», гл. внештат. специалист по пульмонологии Минздрава Пензенской области

Цома Вера Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ, гл. внештат. специалист по пульмонологии Комитета здравоохранения Волгоградской области

Богданова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по медицинской части ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина», доц. каф. госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ, гл. внештат. специалист по пульмонологии Минздрава Самарской области

✉ **Sergey N. Avdeev.** E-mail: serg_avdeev@list.ru; ORCID: 0000-0002-5999-2150

Evgeny A. Shabanov. ORCID: 0000-0002-5790-4196

Liubov M. Kudelya. ORCID: 0000-0001-6602-5460

Vasily D. Fedotov. ORCID: 0000-0003-4307-9321

Elena A. Demchuk. ORCID: 0009-0007-7368-1002

Vera V. Tsoma. ORCID: 0000-0002-0662-1217

Yulia V. Bogdanova. ORCID: 0009-0008-4066-1600

Resolution of advisory board on issues in the diagnosis of asthma and COPD: current challenges and modern approaches to their resolution

Sergey N. Avdeev^{✉1}, Evgeny A. Shabanov², Liubov M. Kudelya³, Vasily D. Fedotov^{4,5}, Elena A. Demchuk⁶, Vera V. Tsoma⁷, Yulia V. Bogdanova^{8,9}, Natalia D. Ponomareva¹⁰, Oksana Yu. Pozdnyakova¹¹, Igor V. Petryakov¹²

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

²Kursk Regional Clinical Hospital, Kursk, Russia;

³Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

⁴Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

⁵Nizhny Novgorod Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology, Nizhny Novgorod, Russia;

⁶Burdenko Penza Regional Clinical Hospital, Penza, Russia;

⁷Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

⁸Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia;

⁹Samara State Medical University, Samara, Russia;

¹⁰Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1, Ekaterinburg, Russia;

¹¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia;

¹²City Hospital №4, Vladimir, Russia

Abstract

Diagnosis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remains an actual problem in Russia. The lack of diagnostics and control of these diseases leads to serious consequences for public health and economic damage. Effective initiatives to improve the level of diagnosis and control of asthma and COPD include the organization of educational activities, instrumental methods of examination, the use of mobile offices for outreach work in remote communities and the introduction of medical information systems. The introduction of digital technologies into medical practice will help to improve the quality of medical care, increase the efficiency of medical centers, and ensure timely diagnosis and control of respiratory diseases. The introduction of modern approaches and methods in the diagnosis of asthma and COPD, active use of validated questionnaires and medical information systems will improve the quality of life of patients and reduce the risks of complications and exacerbations of diseases.

Keywords: asthma, COPD, diagnosis

For citation: Avdeev SN, Shabanov EA, Kudelya LM, Fedotov VD, Demchuk EA, Tsoma VV, Bogdanova YuV, Ponomareva ND, Pozdnyakova OYu, Petryakov IV. Resolution of advisory board on issues in the diagnosis of asthma and COPD: current challenges and modern approaches to their resolution. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(8):846–851. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202949

Проблема диагностики БА и ХОБЛ

Актуальность проблемы диагностики бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в России неуклонно растет. Несмотря на высокую распространенность этих заболеваний среди населения, количество диагностированных случаев значительно отстает от реальных. Официальные данные по зарегистрированным пациентам не отражают полной картины заболеваемости, что свидетельствует о необходимости улучшения процесса выявления и диагностики БА и ХОБЛ. Так, распространенность БА в России составляет 6–8% всего населения [1, 2], т.е. в стране должно быть 10–11 млн пациентов, однако официально зарегистрированы не более 1,5 млн [3].

С учетом заболеваемости ХОБЛ все обстоит еще сложнее, чем с учетом БА. По некоторым оценкам, ХОБЛ может оставаться недиагностированной более чем у 1/2 пациентов [4]. Существуют 2 кода помимо J44 (ХОБЛ), под кото-

рыми могут быть зашифрованы пациенты: «хронический бронхит» J42 и «эмфизема» J43. Но даже если суммировать всех пациентов по этим 3 кодам, то в настоящее время в России учтено не более чем 2,4 млн пациентов с ХОБЛ [3]. В то же время, по данным эпидемиологических исследований, во взрослой популяции распространенность составляет от 6,8 до 15,3%, т.е. в России должно быть 7–14 млн пациентов [5–8]. При этом стоит обратить внимание на ХОБЛ как причину высокой летальности: она является 3-й по частоте причиной смерти во всем мире и приводит примерно к 3 млн смертей ежегодно [9]. В структуре заболеваемости среди болезней органов дыхания в Российской Федерации доля этого заболевания составляет 21,6%, а среди причин смертности – 46% [10]. Таким образом, диагностика ХОБЛ, так же как и БА, должна быть улучшена для максимально раннего выявления пациентов и назначения им необходимой терапии [11].

Информация об авторах / Information about the authors

Пonomareva Наталья Дмитриевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием аллергологии и иммунологии ГБУЗ СО «СОКБ №1», гл. внештат. пульмонолог Минздрава Свердловской области

Позднякова Оксана Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СтГМУ, гл. внештат. сотр. по пульмонологии Ставропольского края, гл. внештат. сотр. по общей врачебной практике СКФО

Петряков Игорь Валерьевич – врач-пульмонолог высшей категории ГБУЗ ВО «ГБ №4», гл. внештат. сотр. – пульмонолог Минздрава Владимирской области

Natalia D. Ponomareva. ORCID: 0009-0002-4038-7396

Oksana Yu. Pozdnyakova. ORCID: 0000-0002-0208-7993

Igor V. Petryakov. ORCID: 0009-0003-9699-2453

Другой актуальной проблемой является низкий уровень контроля у пациентов с БА и ХОБЛ. Современная классификация БА включает обязательную оценку уровня контроля, поскольку последний отражает эффективность проводимой базисной терапии, а значит, качество оказания медицинской помощи [12–15]. Согласно исследованию SABINA III в российской популяции контроль над БА не достигается у 70% пациентов, что свидетельствует о необходимости коррекции терапии [16]. Известно, что частота обострений ХОБЛ является важным показателем, который не только определяет скорость прогрессирования легочной обструкции, но и приводит к существенному ухудшению качества жизни и, более того, является фактором риска летального исхода [17]. В частности, при изучении базы данных CPRD – Clinical Practice Research Datalink, Великобритания ($n=99\,574$; средний период наблюдения – 4,9 года), отношение рисков смерти у пациентов с ХОБЛ при 2 среднетяжелых обострениях было выше на 10%, а при ≥ 5 эпизодах среднетяжелых обострений этот показатель возрастал на 57% в сравнении с пациентами, исходно не имевшими обострений в анамнезе. Кроме того, тяжелые обострения ассоциированы с еще более высоким риском смерти. Согласно разным источникам риск летального исхода увеличивается на 30–43% в течение 12 мес после тяжелого обострения [18–21]. По данным исследования EXACOS в российской популяции за 5 лет, предшествовавших включению в исследование, у 76,7% пациентов отмечено по меньшей мере одно тяжелое обострение ХОБЛ, при этом у 31,3% больных зарегистрировано более 3 тяжелых обострений [22].

Важен и экономический ущерб от болезней органов дыхания. По прогнозам некоторых исследователей, экономический ущерб только от ХОБЛ в мире в период 2020–2050 гг. составит 326 трлн дол. США [23], а в РФ расчетный экономический ущерб от ХОБЛ в 2022 г. должен был составить 428,5 млрд руб., т.е. 0,34% внутреннего валового продукта страны [24]. Около 2/3 расходов идет на прямые затраты, а именно на лекарственные средства, врачебные услуги, стационарное лечение, реабилитацию, и 1/3 – на не прямые затраты, такие как нетрудоспособность и преждевременная смерть [25].

По результатам обсуждения экспертами выдвинуты следующие причины низкого уровня диагностики БА и ХОБЛ в России:

1. Одной из ключевых причин низкой диагностики астмы и ХОБЛ является недостаточная осведомленность пациентов о рисках и серьезности этих заболеваний. Многие пациенты, особенно на ранних стадиях, не обращаются к врачу, так как недооценивают симптомы и не осознают потенциальные риски, связанные с прогрессированием заболеваний. Это приводит к тому, что диагноз ставится уже на более поздних стадиях, когда заболевание значительно прогрессировало.

2. Сложности в первичном звене также могут приводить к недостаточной диагностике БА и ХОБЛ. Врачи общей практики могут не уделять достаточного внимания этим заболеваниям, считая, что работа по диагностике и лечению должна происходить на уровне специалистов (пульмонологов и аллергологов). Это может задерживать постановку диагноза или приводить к неполной оценке состояния пациента. Кроме того, при незначительно выраженных симптомах врачи могут не распознать серьезность состояния пациента и не направить его на дальнейшее обследование.

3. Сниженное качество диспансеризации и диспансерного наблюдения (ДН) может служить причиной снижения уровня диагностики. Качество проведения диспансеризации и ДН нуждается в улучшении в отношении выявления пациентов с БА и ХОБЛ. Особенно важно обратить внимание на активное

население, работающее в отраслях с высоким риском развития хронических заболеваний легких, таких как нефтедобыча и тяжелое машиностроение, и работающее население в возрасте 45 лет и старше.

Необходимо отметить, что даже при установленном диагнозе важно определять состояние контроля заболевания. Неопределенность в уровне контроля астмы и ХОБЛ и, соответственно, несвоевременная коррекция терапии могут приводить к ухудшению состояния и усилению бремени заболевания. Представление пациентов о рисках, связанных с БА и ХОБЛ, также может быть искажено, что затрудняет их собственную мотивацию к лечению и контролю заболевания.

Недостаточный уровень контроля у пациентов с БА и ХОБЛ подчеркивает необходимость регулярного мониторинга состояния и коррекции терапии. Опросники по оценке контроля заболеваний являются важным инструментом в работе как врачей первичного звена, так и специалистов, для оптимального ведения пациентов.

По результатам обсуждения экспертами выдвинуты следующие инициативы по повышению уровня диагностики БА и ХОБЛ:

1. Организация образовательных мероприятий для врачей первичного звена для обучения спирометрии, в том числе с выездом в районы. Такие инициативы играют важную роль, обозначая важность применения инструментальных методов диагностики (спирометрии) для постановки диагноза и обучая корректному выполнению и расшифровке результатов. Следует также автоматизировать процесс обследования, чтобы ускорить и улучшить качество диагностики, в том числе с дополнительным обучением среднего медицинского персонала выполнению спирометрии.

2. Применение инструментальных методов обследований, в том числе спирометрии, для подтверждения или опровержения диагноза у лиц с высоким индексом курения (более 10 пачка/лет) должно стать обязательным шагом в рамках диспансеризации. Это позволит своевременно выявлять возможные патологии и предпринимать соответствующие меры.

3. Эффективной инициативой может стать использование мобильных кабинетов, таких как «Поезд здоровья», которые могут выезжать в небольшие населенные пункты для обследования населения. Эти мобильные кабинеты оборудованы всем необходимым медицинским оборудованием и специалистами, которые могут проводить медицинские осмотры и консультации прямо на месте. Такой подход позволяет жителям отдаленных районов получить качественную медицинскую помощь без необходимости долгих и дорогостоящих поездок в городские больницы. Благодаря использованию мобильных кабинетов «Поезд здоровья» возможно раннее выявление заболеваний, предоставление своевременной медицинской помощи и профилактика развития серьезных осложнений.

4. Использование медицинских информационных систем (МИС) предоставляет новые перспективы в области диагностики, обеспечивая своевременную постановку диагноза и эффективный контроль БА и ХОБЛ у пациентов.

Текущий опыт применения МИС для улучшения диагностики БА и ХОБЛ в регионах России

МИС играют существенную роль в современной медицине, облегчая работу медицинского персонала и повышая качество оказываемой помощи пациентам. В ряде регионов уже внедрены инструменты, которые позволяют эффективнее управлять медицинскими данными и проводить оценку состояния здоровья населения.

Примером таких инструментов являются отчеты и выгрузка реестров со списками пациентов. Благодаря им врачи и лица, отвечающие за диспансеризацию и ДН, могут получать информацию о пациентах с новыми диагнозами или тех, кто не контролирует свое заболевание, что способствует своевременной коррекции терапии и направлению на дообследования в случае необходимости.

Например, в Курской области работает инструмент для интеграции медицинской информации из данных различных медицинских систем региона. Это позволяет извлечь необходимые данные о пациентах, основываясь на ориентированном подходе. Таким образом, пациенты с БА и ХОБЛ, нуждающиеся в особом внимании из-за отсутствия контроля заболевания, обострений или частых обращений за скорой помощью, могут быть выделены в отдельный реестр. В настоящий момент в реестрах Курской области 7956 пациентов с БА и 12 560 пациентов с ХОБЛ, из них на ДН стоят 6626 и 7090 соответственно. С одной стороны, работа с реестровой платформой дает возможность проактивного взаимодействия с пациентами с целью предотвращения ухудшения течения заболевания или возможной госпитализации. С другой стороны, обмен опытом с медицинскими специалистами, включая врачей скорой помощи, становится важным элементом работы с МИС для эффективного ДН пациентов с БА и ХОБЛ.

В Ставропольском крае в рамках программы цифровизации здравоохранения эффективно функционирует реестровая платформа для организации ДН. Она предоставляет возможность оценить качество оказания медицинской помощи и просмотреть статистику по конкретному лечебно-профилактическому учреждению. На сегодняшний день на ДН стоят 71,3% пациентов с ХОБЛ и 88% – с БА. При этом ответственные за ДН лица в лечебно-профилактическом учреждении могут детально изучить список и пригласить на прием пациентов, которые требуют повышенного внимания из-за частых обращений в скорую помощь и госпитализаций. На основании выгруженных данных планируется создание приказов по маршрутизации, создание регистров и региональных программ по ведению пациентов с БА и ХОБЛ. Однако есть возможности для улучшения, например, платформа не включает в себя терапию, которую получают пациенты. Ее усовершенствование по этому пункту облегчит формирование заявок на закупку и обеспечение пациентов лекарственными препаратами.

В Свердловской области установлено, что анализ данных из электронных медицинских карт (ЭМК) позволяет отслеживать пропуски ДН у пациентов с ХОБЛ и госпитализации в разрезе городов области. Выявлена явная связь между пациентами, которые не проходили своевременное ДН, и случаями госпитализации. В настоящее время основной задачей является вызов пациентов с пропусками ДН для своевременной коррекции терапии и предотвращения госпитализаций и обострений.

Системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР), внедренные в некоторые МИС, также существенно улучшают работу пульмонологической службы. СППВР используют алгоритмы и базы данных для анализа клинической информации о пациентах и предоставляют врачам рекомендации по диагностике, лечению и управлению заболеваниями. СППВР помогают выявлять пациентов с высоким риском обострения заболеваний, таких как астма или ХОБЛ, при этом финальное решение остается за врачом. В Нижегородской области для пациентов с БА и ХОБЛ используются регистры, которые содержат информацию в том числе о маркерах заболеваний. На конец 2023 г. в Нижегородской области зарегистрированы 45 527 пациентов с БА, из них на ДН стоят 35 464; с ХОБЛ – 41 462 пациента, из которых только 15 828

стоят на ДН. Врачи на местах имеют возможность с помощью МИС проанализировать маркеры, которые говорят о неконтролируемой БА и ХОБЛ или о вероятном диагнозе БА, на основе данных ЭМК.

Стоит сделать акцент на том, что значимую роль играет и наполняемость МИС. Когда пациент обращается в поликлинику, он оставляет после себя «цифровой след», на основании которого формируется «цифровой контур». «Цифровой след» пациента включает в себя информацию о его медицинской истории, результаты анализов, диагнозы, прописанные лекарства и выполненные процедуры. Вся эта информация хранится в базе данных МИС и используется в дальнейшем.

Наполняемость МИС играет важную роль в эффективной работе поликлинического звена, так как чем больше информации о пациентах в системе, тем более эффективно принимаются решения и оказывается медицинская помощь. Кроме того, «цифровой контур» каждого пациента позволяет вести, обрабатывать и использовать статистику заболеваний.

Для поддержания наполняемости МИС необходимо вносить все данные, включая анамнез, осмотр пациента, результаты первичного осмотра врача, назначенные дополнительные обследования (лабораторные анализы, инструментальные исследования), результаты всех других обследований и диагноз по Международной классификации болезней или другим классификациям.

Для учета контроля БА и ХОБЛ обязательным является определение контроля заболеваний с использованием валидированных опросников и внесение их в МИС (например, опросник GINA для оценки контроля БА, САТ-тест для пациентов с ХОБЛ и др.). Поэтому обучение использованию опросников медицинского персонала, включая врачей первичного звена, является обязательным для повышения качества медицинских услуг.

Цифровизация медицинских данных не только упрощает процесс работы в поликлинике, но также способствует повышению качества медицинской помощи и безопасности пациентов.

На основании опыта регионов эксперты предложили рассмотреть следующий алгоритм использования МИС с обозначением важности каждого из действий:

1. Врачи могут использовать встроенные инструменты анализа данных в системе для поддержки принятия решений и выбора оптимальной лечебной тактики. В регионах, где внедрена реестровая платформа, возможно выгружать списки пациентов по конкретным нозологиям с разбивкой по лечебно-профилактическим учреждениям и статусу ДН, а также оценить статистику и качество оказания медицинской помощи. В МИС с внедренной СППВР реализовано срабатывание подсветок пациентов с предполагаемым диагнозом БА или ХОБЛ, регистров маркеров заболеваний и опция поиска пациентов с БА и ХОБЛ, не достигших контроля заболевания. Для постановки на ДН врачу необходимо делать отметку в ЭМК пациента о постановке на ДН. Таким образом, пациент получает рекомендации по частоте посещений врача, необходимых обследований и самоконтролю.

2. Врачи и администраторы медицинских учреждений могут воспользоваться МИС для формирования срезов реестров с целью приглашения пациентов на ДН. Критерии для формирования реестров могут включать в себя диагнозы, степень тяжести заболевания, частоту контрольных визитов и другие параметры, необходимые для эффективного отслеживания состояния пациентов.

После формирования электронного реестра пациентов для проведения ДН система может автоматически создать

список пациентов с контактной информацией. На основе этого списка медицинское учреждение может пригласить пациентов на ДН, а также на коррекцию терапии больных с неуправляемым течением БА и ХОБЛ.

Проникновение цифровых технологий в область медицины будет продолжаться и расширяться, что значительно улучшит качество оказания медицинской помощи и повысит эффективность работы медицинских учреждений.

В ходе обсуждения и на основании представленных данных участники экспертного совещания приняли следующие решения:

1. Проводить регулярные образовательные программы по правильной технике проведения спирометрии и интерпретации результатов для врачей и среднего медицинского персонала в районах.

2. Врачи должны вносить все имеющиеся данные пациента в МИС, в том числе план лечения, назначения, рецепты и рекомендации, для корректного создания «цифрового контура» и сохранения возможности использования и анализа внесенных данных.

3. Проводить контрольные визиты для оценки контроля и динамики заболевания у пациентов, включая использование проактивного вызова пациентов с высоким риском неконтролируемого состояния на основе данных МИС.

4. Организовать диагностические программы для скрининга лиц с высоким индексом курения (более 10 пачко/лет) с целью своевременного выявления и лечения респираторных заболеваний.

5. Внедрить системы оценки контроля БА и ХОБЛ в МИС с использованием соответствующих опросников и шкал (опросники GINA и ACQ-5 для оценки контроля БА, CAT-тест, шкала одышки mMRC для ХОБЛ).

6. Организовать вызов пациентов с подозрением на БА и ХОБЛ с использованием реестров на территории субъектов федерации через первичное медицинское звено. Это должно осуществляться по приказу Минздрава России и с обоснованием со стороны пульмонолога. При необходимости пациенты должны быть направлены к специалисту-пульмонологу для дальнейшего обследования и лечения.

7. Проверять включение пациентов в регистр ДН и обеспечить соответствие проведенных вызовов требованиям законодательства, чтобы предотвратить некорректное включение и упущения в оказании медицинской помощи, а именно: если данные пациентов присутствуют в регистре, проверить, был ли вызов пациента осуществлен в соответствии с требованиями приказа №168н за предыдущее полугодие. Если пациент не числится в регистре ДН, необходимо обеспечить его вызов и проведение качественного ДН в соответствии с требованиями приказа №168н. Эти действия позволят решить проблему некорректного включения пациентов в регистр ДН и нивелировать возможные административные трудности.

8. Внедрить квартальный отчет для специалистов, ответственных за ДН внутри медицинских учреждений, для обязательного предоставления информации о выявленных новых диагнозах и неконтролируемых пациентах с БА и ХОБЛ, а также госпитализированных пациентах и/или направленных к пульмонологу, с описанием принятых мер в отношении этих пациентов.

Список сокращений

БА – бронхиальная астма

ДН – диспансерное наблюдение

МИС – медицинская информационная система

Выводы

Диагностика БА и ХОБЛ остается актуальной проблемой современной медицины в России. Недостаточный уровень диагностики и контроля данных заболеваний приводит к серьезным последствиям для здоровья населения и экономическому ущербу. Несмотря на высокую распространенность БА и ХОБЛ среди населения, официальные данные о зарегистрированных пациентах значительно отстают от реального распространения этих заболеваний.

Основные причины низкой диагностики заболеваний органов дыхания включают в себя недостаточную осведомленность пациентов, сложности в первичном звене и недостаточное качество диспансеризации. Эффективные инициативы по повышению уровня диагностики и контроля БА и ХОБЛ включают организацию образовательных мероприятий, проведение инструментальных методов обследований, использование мобильных кабинетов для выездной работы в отдаленные населенные пункты и внедрение МИС для улучшения диагностики и контроля заболеваний.

В ходе обсуждения экспертами приняты решения о проведении регулярных образовательных программ, оценке контроля и динамики заболевания у пациентов, организации диагностических программ для скрининга лиц с высоким индексом курения, внедрении систем оценки контроля и вызове пациентов с подозрением на БА и ХОБЛ. Кроме того, рекомендуется использовать МИС для формирования реестров и проведения ДН.

Внедрение цифровых технологий в медицинскую практику может улучшить качество медицинской помощи, повысить эффективность работы медицинских учреждений и обеспечить своевременную диагностику и контроль заболеваний органов дыхания. Эти шаги смогут существенно снизить риск развития осложнений, улучшить качество жизни пациентов и уменьшить экономический ущерб от заболеваний органов дыхания в России.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для публикации статьи. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость. Совет экспертов проведен при поддержке компании ООО «АСТРАЗЕНЕКА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ».

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the publication of the article. During the preparation of the manuscript the authors maintained their independence. The advisory board was supported by ASTRAZENECA PHARMASYUTICAL Company (Russian Federation).

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.

СППВР – система поддержки принятия врачебных решений

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЭМК – электронная медицинская карта

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации. 2021 г. Российское респираторное общество (РРО). Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/> Ссылка активна на 04.02.2022 [Bronkhial'naia astma. Klinicheskie rekomendatsii. 2021 g. Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo (RRO)]. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/> Accessed: 04.02.2022 (in Russian)].
2. Chuchalin AG, Khaltayev N, Antonov N, et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:63-74. DOI:10.2147/COPD.S67283
3. Заболеваемость всего населения России в 2019 г. Статистические материалы. Часть II. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. М. 2020 [Zabolevaemost' vsego naseleniia Rossii v 2019 g. Statisticheskie materialy. Chast' II. FGBU «Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniia» Minzdrava Rossii. Moscow. 2020 (in Russian)].
4. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р., и др.; от имени рабочей группы по разработке и пересмотру Федеральных клинических рекомендаций по ХОБЛ. Новые клинические рекомендации по ХОБЛ – смена парадигмы. *Терапевтический архив*. 2024;96(3):292-7 [Avdeev SN, Leshchenko IV, Aisanov ZR, et al; on behalf of the working group for the development and revision of Federal clinical guidelines for COPD. New clinical guidelines for COPD – a paradigm shift: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):292-97 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.03.202646
5. Andreeva E, Pokhaznikova M, Lebedev A, et al. The Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease by the Global Lung Initiative Equations in North-Western Russia. *Respiration*. 2016;91(1):43-55. DOI:10.1159/000442887
6. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):356-92. [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):356-92 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392
7. Авдеев С.Н., Емельянов А.В., Айсанов З.Р., др. Проблемы и возможности для повышения диагностики бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в России: заключение совета экспертов. *Терапевтический архив*. 2022;94(4):524-9 [Avdeev SN, Emelyanov AV, Aisanov ZR, et al. Problems and opportunities to improve diagnosis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in Russia: resolution of advisory board. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(4):524-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.04.201487
8. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральные клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/603_2. Ссылка активна на 04.02.2022 [Khronicheskai obstruktivnaia bolezni' legkikh. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/603_2. Accessed: 04.02.2022 (in Russian)].
9. World Health Organization. The top 10 causes of death. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed: 12.12.2023.
10. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Баланова Ю.А., и др. Экономический ущерб от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2016 году. *Пульмонология*. 2019;29(2):159-66 [Kontsevaya AV, Mukaneyeva DK, Balanova YA, et al. Economic burden of respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation, 2016. *Pulmonologiya*. 2019;29(2):159-66 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166
11. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):3696 [Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. Eurasian guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(3):3696 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2024-3996
12. Подкорытов А.А., Мещеряков В.В., Кирсанов В.В. Современные методы контроля и мониторинга бронхиальной астмы у детей. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2021;4(50):17-25 [Podkorytov AA, Meshcheryakov VV, Kirsanov VV. Modern methods for bronchial asthma control and monitoring in children. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2021;4(50):17-25 (in Russian)]. DOI:10.34822/2304-9448-2021-4-17-25
13. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Селимзянова Л.Р., и др. Актуальная тактика ведения детей с бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(6):443-58 [Vishneva EA, Namazova-Baranova LS, Alekseeva AA, et al. Actual Surveillance of Children with Bronchial Asthma. *Pediatric Pharmacology*. 2017;14(6):443-58 (in Russian)]. DOI:10.15690/pf.v14i6.1828
14. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017 [Natsional'naia programma «Bronkhial'naia astma u detei. Strategiya lecheniia i profilaktika». 5-e izd., pererab. i dop. Moscow: Original-maket, 2017 (in Russian)].
15. Бронхиальная астма у детей. Федеральные клинические рекомендации. М.: Союз педиатров России; Рос. ассоциация иммунологов и клинич. иммунологов, 2017 [Bronkhial'naia astma u detei. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Soiuz pediatrov Rossii; Ros. assotsiatsiia immunologov i klinich. immunologov, 2017 (in Russian)].
16. Авдеев С.Н., Вознесенский Н.А., Болдина М.В., и др. Избыточное использование β2-агонистов короткого действия у больных бронхиальной астмой в России: угроза сохраняется. *Пульмонология*. 2022;32(5):661-9. [Avdeev SN, Voznesenskiy NA, Boldina NV, et al. Overuse of short-acting β2-agonists in the Russian population with asthma: the persisting threat. *Pulmonologiya*. 2022;32(5):661-69 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2022-32-5-661-669
17. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2024. Available at: <http://www.goldcopd.org/> Accessed: 04.02.2022.
18. Self TH, Patterson SJ, Headley AS, Finch CK. Action plans to reduce hospitalizations for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: focus on oral corticosteroids. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:2607-15. DOI:10.1185/03007995.2014.934795
19. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risk Treatments). *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:959-67. DOI:10.1164/ajrccm.154.4.8887592
20. Tokgoz Akyil F, Gunen H, Agca M, et al. Patient outcome after chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring noninvasive ventilation during hospitalization. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(9):470-6 (in French, Spanish). DOI:10.1016/j.arbres.2016.01.021
21. Авдеев С.Н., Трущенко Н.В., Гайнитдинова В.В., и др. Лечение обострений хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив*. 2018;90(12):68-75 [Avdeev SN, Trushchenko NV, Gaynitdinova VV, et al. Treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(12):68-75 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2018.12.000011
22. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Игнатова Г.Л., и др. Бремя тяжелых обострений, их связь с клиническими исходами и использованием ресурсов здравоохранения в российской популяции пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: субанализ российской популяции международного исследования EXACOS International. *Пульмонология*. 2024;34(3):427-40 [Avdeev SN, Leshchenko IV, Ignatova GV, et al. The burden of severe exacerbations, their relationship to clinical outcomes and the use of health resources in the Russian population of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a subanalysis of the Russian population of EXACOS International Study. *Pulmonologiya*. 2024;34(3):427-40 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2024-34-3-427-440
23. Chen S, Kuhn M, Prettnner K, et al. The global economic burden of chronic obstructive pulmonary disease for 204 countries and territories in 2020-50: a health-augmented macroeconomic modelling study. *Lancet Glob Health*. 2023;11:e1183-93. DOI:10.1016/S2214-109X(23)00217-6
24. Драпкина О.М., Концевая А.В., Муканеева Д.К., и др. Прогноз социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2022 году. *Пульмонология*. 2022;32(42):507-16 [Drapkina OM, Kontsevaya AV, Mukaneyeva DK, et al. Forecast of the socioeconomic burden of COPD in the Russian Federation in 2022. *Pulmonologiya*. 2022;32(42):507-16 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2022-32-4-507-516
25. Баур К., Прейссер А. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких / B29; пер. с нем. под ред. И.В. Лещенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010 [Baur K, Preisser A. Bronkhial'naia astma i khronicheskai obstruktivnaia bolezni' legkikh / B29; per. s nem. pod red. IV Leshchenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.08.2024



OMNIDOCTOR.RU

Об институционализации отечественной пульмонологии: второй и третий этапы ее истории

В.И. Бородулин¹, Е.Н. Банзелюк^{2,3}, А.В. Тополянский^{✉4}

¹ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» Минобрнауки России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Авторы впервые провели исторический анализ первоисточников и выделили 3 этапа истории отечественной пульмонологии, назвав имена восьми ее основоположников. Содержание раскрыто в двух статьях (первая опубликована в №3 нашего журнала за 2024 г.). Данная статья-продолжение рассказывает о втором (пульмонология как самостоятельная научно-учебная дисциплина в рамках клиники внутренних болезней) и третьем (как новая врачебная специальность) этапах истории пульмонологии в XX в.

Ключевые слова: этапы становления пульмонологии, основоположники отечественной пульмонологии

Для цитирования: Бородулин В.И., Банзелюк Е.Н., Тополянский А.В. Об институционализации отечественной пульмонологии: второй и третий этапы ее истории. Терапевтический архив. 2024;96(8):852–855. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202808

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Учение о болезнях органов дыхания в середине XX в. развивалось как терапевтами, так и «узкими» специалистами – фтизиатрами и грудными хирургами. В то время быстро происходило становление торакальной хирургии. Появились профильные научные центры; именно легочная хирургия наряду с хирургией сердца и сосудов стала основным направлением исследований в этих центрах, что стимулировало развитие пульмонологии. Организационное оформление отечественной пульмонологии, ее институционализация как самостоятельной научно-учебной клинической дисциплины стартовали в конце 1960-х годов. Отправной точкой этого процесса принято считать создание в 1967 г. в Ленинграде ВНИИ пульмонологии МЗ СССР. Его первые руководители академик АМН СССР Ф.Г. Углов, а затем (с 1972 г.) член-корреспондент АМН СССР Н.В. Путов работали хирургами; понятно, что фактически это – институт пульмонологии и легочной хирургии. Он оставался головным научным центром по данной тематике до 1990-х годов. На этом, II, этапе истории отечественной пульмонологии два терапевта своими исследованиями и взглядами в высокой степени способствовали формированию менявшихся представлений советских клиницистов о болезнях органов дыхания и становлению пульмонологии: академики АМН СССР Б.Е. Вотчал и Н.С. Молчанов.

Согласно официальной биографии потомственный дворянин, сын известного киевского ботаника академика АН Украины Е.Ф. Вотчала **Борис Евгеньевич Вотчал** ро-

дился в Киеве в 1895 г. Это указано во всех источниках, включая энциклопедические, справочно-академические и юбилейные издания на русском и украинском языках, и даже в его личном деле в архиве АМН. Однако документы Государственного архива г. Киева, обнаруженные К.К. Васильевым, полностью опровергают эту информацию [1]. Согласно метрическому свидетельству Б.Е. Вотчала родился 28 мая 1897 г. в Российской империи, в уездном центре Ново-Александрия Люблинской губернии Царства Польского (ныне город Пулавы в Польше). Только в следующем 1898 г. его отец получил кафедру ботаники в Политехническом институте Императора Александра II в Киеве. Те же дата и место рождения приведены в аттестате зрелости Б.Е. Вотчала (подлинник) и в формулярном списке его отца.

Во 2-й половине 1910-х судьба Бориса Вотчала, как и судьба всей страны, сложилась непросто. Он являлся студентом медицинского факультета Киевского Императорского университета св. Владимира, врачом на фронтах гражданской войны (и в армии белых, и в армии красных) – сведений об этом периоде жизни Борис Евгеньевич нигде не приводил. Известно, что в 1922–1924 гг. он работал внештатным ординатором факультетской терапевтической клиники Ф.Г. Яновского (и всю дальнейшую жизнь находился под обаянием его необычайной личности), а в 1925 г. в Германии его удостоили диплома Гамбургского университета и степени доктора медицины. В научной командировке в Германии (1924–1927) он трудился в клиниках фти-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Тополянский Алексей Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: avtop2004@mail.ru

Бородулин Владимир Иосифович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко»

Банзелюк Егор Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», доц. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

✉Aleksey V. Topolyanskiy. E-mail: avtop2004@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4409-6900

Vladimir I. Borodulin. ORCID: 0000-0002-8399-050X

Egor N. Banzelyuk. ORCID: 0000-0001-7239-8685

On the institutionalization of Russian pulmonology: the second and third stages of its history

Vladimir I. Borodulin¹, Egor N. Banzelyuk^{2,3}, Aleksey V. Topolyanskiy^{✉4}

¹Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Abstract

For the first time, the authors conducted a historical analysis of primary sources and identified 3 stages in the history of Russian pulmonology, naming 8 of its founders. The content is disclosed in two articles (the first one was published in No. 3 of our journal for 2024). This article tells about the second (pulmonology as an independent scientific and educational discipline within the clinic of internal diseases) and the third (as a new medical specialty) stages of the history of Russian pulmonology in the XX century.

Keywords: stages of Russian pulmonology, founders of Russian pulmonology

For citation: Borodulin VI, Banzelyuk EN, Topolyanskiy AV. On the institutionalization of Russian pulmonology: the second and third stages of its history. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(8):852–855. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202808

зиатра-пульмонолога Л. Брауэра и терапевта-бактериолога Х. Шоттмюллера.

По возвращении из Германии Б.Е. Вотчал недолго заведовал терапевтическим отделением Ялтинского института туберкулеза в Массандре, а с конца 1920-х годов жил в Москве, работал у М.И. Певзнера в отделении диететики и болезней органов пищеварения Центрального института курортологии; с 1930 г. он – ассистент Центрального института усовершенствования врачей (ЦИУ) на кафедре Р.А. Лурии, но вскоре перешел в Московский областной клинический институт (МОКИ), чтобы поработать у Д.Д. Плетнева. В МОКИ он – врач-диетолог, старший научный сотрудник (1932–1933), а в 1933 г. перемещен на кафедру Плетнева в ЦИУ (на базе того же МОКИ). В автобиографии Вотчала, датированной 25 декабря 1968 г., указано: «с 1933 по 1938 гг. – доцент терапевтической клиники ЦИУ врачей (профессор Плетнев Д.Д.)» [2]. Кардиологический профиль кафедры Плетнева, вероятно, и стал пусковым фактором для начатого Вотчалом в середине 1930-х годов цикла исследований венозного тонуса, а затем и периферического кровообращения в целом.

После ареста Плетнева и упразднения его кафедры Вотчал работал старшим научным сотрудником терапевтической клиники М.П. Кончаловского во Всероссийском институте экспериментальной медицины, где выполнил докторскую диссертацию на тему влияния терапевтических агентов на периферическое кровообращение (1941 г.). Во время войны был главным терапевтом фронта, 59-й армии, трудился на кафедре военно-полевой терапии ЦИУ.

С 1952 г. он работал в Центральном военном клиническом госпитале имени П.В. Мандрыка. Одновременно с 1952 г. и до конца жизни Вотчал заведовал 2-й кафедрой терапии ЦИУ. Он стал известен не только как замечательный врач школы Ф.Г. Яновского, педагог, ученый-изобретатель. Один из авторов настоящей статьи – В.И. Бородулин, хорошо знавший Вотчала, – вспоминает, что тот неизменно производил на окружающих впечатление человека, обладавшего исключительно высокой общей культурой. В 1963 г. Вотчала избрали членом-корреспондентом, в 1969 г. – академиком АМН СССР.

Общеизвестны исследования Б.Е. Вотчала по проблемам венозного тонуса и скорости кровотока; он сконструировал первый отечественный плетизмограф. В течение четверти века он успешно разрабатывал проблемы созда-

ния новой медицинской техники, но мировое признание принесли ему два направления исследований: по клинической физиологии дыхания и по клинической фармакологии – Б.Е. Вотчал стал основоположником этой новой дисциплины в СССР. Он многократно представлял отечественную пульмонологию на всесоюзных съездах и конференциях терапевтов и на международных форумах и симпозиумах, совмещая в одном лице клинициста, физиолога и инженера-конструктора. Международное признание получили его исследования механизмов легочной вентиляции (биомеханики дыхания), причин нарушения бронхиальной проходимости и их роли в генезе эмфиземы легких; первым описал клапанный механизм бронхиальной обструкции (1947 г.) и выявил диагностические возможности форсированной спирометрии. В 1960 г. он предложил пневмотахометр [3], серийный выпуск которого в СССР начался раньше, чем в других странах; при его руководящем участии сконструированы и другие отечественные приборы для функциональной диагностики патологии органов дыхания, в частности спирограф и др. Б.Е. Вотчал организовал одно из первых в Москве пульмонологических отделений. На его кафедре активно готовились кадры врачей-пульмонологов. Он писал о бронхитах, предложил классификации пневмосклерозов, эмфиземы легких, легочного сердца. Насчитывают около 250 печатных трудов Б.Е. Вотчала; ему выдано 11 авторских свидетельств на изобретения.

Среди лидеров блистательной терапевтической элиты того времени именно Е.М. Тареев, И.А. Кассирский и Б.Е. Вотчал олицетворяли собой тип врача-естествоиспытателя, свободно и широко ориентирующегося в достижениях естественных наук и техники и использующего эти знания в своих исследованиях. Под руководством Вотчала выполняли исследования более 60 докторов и кандидатов медицинских и технических наук. Он создавал научную школу терапевтов – пульмонологов, кардиологов, клинических фармакологов (Н.А. Магazanик, В.П. Жмуркин, М.Г. Слуцкий и др.), но после его смерти формировавшаяся школа не получила продолжения.

Другим лидером формирующейся пульмонологии стал академик АМН СССР (1960 г.) **Николай Семенович Молчанов** (1899–1972). Как и Б.Е. Вотчал, он являлся не пульмонологом, а терапевтом широкого профиля, о чем свидетельствуют его труды и послужной список. В 1923 г. окончил Военно-медицинскую академию, работал в во-

енных и гражданских лечебных учреждениях Москвы и Ленинграда. С августа 1941 г. Н.С. Молчанов – главный терапевт армии на Брянском и Волховском фронтах, затем – главный терапевт ряда фронтов. В 1948 г. избран начальником кафедры госпитальной терапии ВМА, которой руководил до конца жизни (с 1965 г. – кафедра усовершенствования врачей ВМА). Одновременно (с 1956 г.) Молчанов – главный терапевт Министерства обороны СССР, генерал-лейтенант медицинской службы, Герой Социалистического Труда (1969 г.). Жил в Ленинграде.

Н.С. Молчанов – автор свыше 250 научных трудов, посвященных главным образом патологии легких, нарушениям сосудистого тонуса («Гипотонические состояния», Л., 1962) и вопросам военной медицины («Военно-полевая терапия», М., 1961). Для формирования взглядов советских терапевтов по проблемам пульмонологии особое значение имели труды Молчанова, посвященные острым пневмониям («Острые пневмонии», Л., 1965; Клиника и лечение острых пневмоний, Л., 1971, совместно с В.В. Ставской); посмертно опубликован коллективный труд «Хроническая пневмония» (под ред. Н.С. Молчанова и Е.В. Гембицкого. М., 1977). Многолетние совместные исследования Молчанова и ведущего его ученика В.П. Сильвестрова посвящены проблеме затянувшихся пневмоний; в 1974 г. опубликована монография В.П. Сильвестрова «Затяжные пневмонии». Б.Е. Вотчал, Н.С. Молчанов, Н.В. Путов, А.Е. Рабухин явились инициаторами создания в СССР организационно самостоятельной службы для оказания консервативной медицинской помощи больным с неспецифическими заболеваниями легких.

С середины XX в. социально значимыми стали хронические заболевания легких, не связанные с туберкулезом, которые обозначали разными терминами – от хронической неспецифической легочной хаточки (И.В. Давыдовский, 1939) до хронической пневмонии (Н.С. Молчанов, 1962). Стремительный рост заболеваемости и смертности от этих заболеваний объясняли старением населения, распространением курения, резко ухудшившимся санитарным состоянием окружающей среды. Ведущей нозологической формой в этой группе болезней в течение длительного времени считали хроническую пневмонию. Однако быстрое развитие лабораторно-инструментальной диагностики, появление новых технологических возможностей оперативных вмешательств на органах бронхолегочной системы (вследствие успехов бронхологии и грудной хирургии) предоставили возможность наблюдать течение пневмонии на ранних стадиях ее развития. При этом оказалось, что под маской хронической пневмонии скрываются другие клинические формы бронхолегочной патологии, и к концу XX в. этот диагноз в историях болезни сменился сначала на «хронические неспецифические заболевания легких», затем на заимствованные из англоязычной литературы «хронические обструктивные болезни легких» (ХОБЛ), включавшие хронический обструктивный бронхит, бронхиальную астму (БА), эмфизему легких, облитерирующий бронхиолит, муковисцидоз, бронхоэктатическую болезнь; все эти разнородные болезни объединялись признаками бронхиальной обструкции при оценке функции внешнего дыхания.

В те же годы началось создание в крупных городах страны научно-практических центров пульмонологии с терапевтическими, хирургическими и педиатрическими отделениями. В 1973 г. в СССР уже насчитывалось больше 50 этих центров, более 300 специализированных отделений и около 1 тыс. пульмонологических кабинетов. В одном из

таких центров, в Петрозаводске, реаниматолог профессор Анатолий Петрович Зильбер заложил основы интенсивной пульмонологии, ставшей важным направлением в современной пульмонологии. В Новосибирском центре академик РАН Лидия Дмитриевна Сидорова существенно способствовала разработке принципов деятельности будущего Российского респираторного общества.

В последние десятилетия XX в. в клиническую медицину вошло новое понятие – «фтизиопульмонология». Так, в частности, названы кафедра (1981 г.) и НИИ (1998 г.) в Первом московском медицинском университете имени И.М. Сеченова – головном профильном вузе страны. Руководил ими выдающийся общий и торакальный хирург-фтизиатр академик АМН СССР (РАМН) **Михаил Израилевич Перельман** (1924–2013), почетный член Международного общества хирургов (1997 г.), главный фтизиатр Минздрава России, многолетний президент Российского научного общества фтизиатров, главный редактор журнала «Проблемы туберкулеза и болезней легких». Для развития пульмонологии особое значение имели новаторские работы М.И. Перельмана по проблемам оперативного лечения опухолей, туберкулеза, гнойных заболеваний легких, плевры, средостения; операций на трахее и бронхах в условиях гипербарической оксигенации; разработка им новых оперативных доступов к органам дыхания. Им написано около 70 глав и статей в отечественных и зарубежных руководствах и энциклопедиях. Под его руководством защищено около 100 диссертаций.

На этом, III, этапе развития отечественной пульмонологии (вторая половина 1980-х годов – начало XXI в.) состоялись ее оформление как самостоятельной врачебной специальности и превращение в современную «респираторную» медицину. Решающую роль в этих преобразованиях сыграл академик РАН **Александр Григорьевич Чучалин**, в 1990 г. на базе 57-й московской городской клинической больницы основавший НИИ пульмонологии, который вскоре стал головным профильным институтом Минздрава России, и возглавивший научно-практический журнал «Пульмонология». Проведенные под его руководством исследования привели к смене парадигмы: БА (в развитии научных представлений по этой остроактуальной тогда проблеме заметную роль сыграл также ученик П.К. Булатова член-корреспондент РАН Глеб Борисович Федосеев) и ХОБЛ стали основными проблемами пульмонологии, а «хроническая пневмония» вышла из употребления соответственно принятым международным стандартам. К тому времени уже узаконена специализация «врач-пульмонолог» (приказы Минздрава СССР, 1986–1988). В декабре 2003 г. основано Российское респираторное общество с участием пульмологов, фтизиатров, торакальных хирургов, педиатров и т.д. – этому поколению врачей предстояло решать задачу интеграции отечественных пульмологов в международное научное сообщество «респираторной» (торакальной) медицины.

К концу XX в. БА и ХОБЛ (под этим термином объединили в итоге хронический обструктивный бронхит и эмфизему легких) стали общепринятыми диагнозами. В сентябре 2000 г. на очередном конгрессе Европейского респираторного общества принята «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Регулярно обновляемые рекомендации регламентируют стандарты диагностики и лечения ХОБЛ с применением ингаляционных форм холиноблокаторов, длительно действующих β_2 -агонистов, их комбинаций и др.

БА до последнего десятилетия прошлого века являлась мучительным, неуклонно прогрессирующим и инвалидизирующим заболеванием, над больным постоянно висела угроза развития астматического состояния. Прогресс в понимании природы болезни и разработка новых технологий ее лечения позволили справиться с этой проблемой. За последние полвека терапия неселективными бронхолитическими средствами (прием внутрь или с использованием громоздких ингаляционных устройств) и гормонами (внутри – как «терапия отчаяния») сменилась новыми схемами комбинированной, ступенчатой (когда объем лечебной помощи зависит от тяжести течения заболевания), строго индивидуализированной, преимущественно амбулаторной терапии, использующей дозированные ингаляционные формы глюкокортикостероидов и длительно действующих β_2 -агонистов (бронхолитики) с помощью удобных портативных ингаляторов либо небулайзеров. Эта новая программа предложена пульмонологами США в 1995 г. и одобрена международным сообществом пульмонологов, принявшим основополагающий документ – регулярно обновляемую «Глобальную инициативу по бронхиальной астме» (Global INitiative for Asthma) с целью повсеместного внедрения новых стандартов в лечебную практику. В результате осуществления новых подходов к лечению БА пациенты в наше время могут вести полноценный активный образ жизни. Можно считать, что в XXI в.

отечественная пульмонология вошла в IV, современный этап своей истории [4].

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

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

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

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

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

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

Список сокращений

БА – бронхиальная астма

МОКИ – Московский областной клинический институт

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦИУ – Центральный институт усовершенствования врачей

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бородулин В.И., Васильев К.К. Киевская клиническая школа академика Ф.Г. Яновского (о Б.Е. Вотчала). Труды по истории медицины. РОИМ. Вып. 3. М.: ХЕЛЕНПРО, 2018; с. 30-5 [Borodulin VI, Vasiliev KK. Kievskaja klinicheskaja shkola akademika F.G. Ianovskogo (o B.E. Votchale). Trudy po istorii meditsiny. ROIM. Vyp. 3. Moscow: HELENPRO, 2018; p. 30-5 (in Russian)].
2. Автобиография Б.Е. Вотчала. Архив АМН СССР. Ф. 1. Оп. 8/2. Д. 32. Л. 9. [Avtobiografiia B.E. Votchala. Arkhiv AMN SSSR. F. 1. Op. 8/2. D. 32. L. 9 (in Russian)].
3. Архив РМАПО. Ф. Р-3566. Оп. 3 л/д. Ед. хр. 882. Личное дело Б.Е. Вотчала [Arkhiv RMAPO. F. R-3566. Op. 3 l/d. Ed. khr. 882. Lichnoe delo B.E. Votchala (in Russian)].
4. Чучалин А. Г. История становления и развития пульмонологии в России. Пульмонология. 2017;27(2):143-53 [Chuchalin AG. History of pulmonology in Russia. Russian Pulmonology. 2017;27(2):143-53 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2017-27-2-7-143-153

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ»

(составлена с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

При подготовке рукописи авторам следует придерживаться «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE).

При рассмотрении статьи редакция производит обязательную проверку материала с помощью системы «Антиплагиат».

Журнал «Терапевтический архив» публикует статьи по всем проблемам заболеваний внутренних органов, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями, за исключением материалов о заболеваниях детей.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, клинические случаи, лекции, обзоры. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Плата с авторов статей за публикацию рукописей не взимается.

ОБЩИЕ ПРАВИЛА

Обязательно наличие официального направления организации(й), на базе которой(ых) выполнена работа.

Все материалы отправляются в редакцию через официальный сайт журнала ter-arkhiv.ru. В случае невозможности отправки статьи через сайт, просьба отправить ее по адресу электронной почты editor@ter-arkhiv.ru
Отдельным вложением в формате PDF или JPEG высылаются:

- официальное направление учреждения;
- первая страница статьи с визой и подписью научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения;
- последняя страница с подписями всех авторов.

Все компоненты статьи должны быть в одном файле в формате Word:

- 1) титульный лист;
- 2) аннотация на русском и английском языках (не более 250 слов);
- 3) ключевые слова;
- 4) введение;
- 5) материалы и методы (для оригинальных статей);
- 6) результаты (для оригинальных статей);
- 7) обсуждение (для оригинальных статей);
- 8) заключение;
- 9) дисклеймеры на русском и английском языках (после текста статьи, перед списком литературы): раскрытие интересов (в случае отсутствия конфликта интересов отмечается: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»), вклад авторов, сведения о финансировании, этический протокол (в оригинальной статье), информированное согласие пациентов (в оригинальных статьях и клинических случаях);
- 10) библиография;
- 11) таблицы (если необходимо);
- 12) иллюстрации (если необходимо, в случае заимствования иллюстраций указать источники и тип лицензии);
- 13) подписи к рисункам.

Страницы рукописи должны быть пронумерованы.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи – информативное и достаточно краткое (на русском и английском языках, не более 12 слов, с указанием дизайна исследования в конце и через двоеточие).
2. Инициалы и фамилии авторов на русском языке, полностью имена и фамилии на английском языке согласно ORCID авторов.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа (на русском и английском языках). Для корректности предоставляемых сведений рекомендуем авторам проверять англоязычное название учреждения на сайте <https://grid.ac>. Если авторов несколько и они работают в разных учреждениях (городах), то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежности авторов к определенному учреждению.
4. **Сведения об авторах:** полностью фамилии, имена и отчества, ученая степень, место работы, должность и звание, e-mail и ORCID* всех авторов и телефон автора для связи.

*При отсутствии номера ORCID его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>

ORCID – это реестр уникальных идентификаторов ученых и вместе с тем соответствующий метод, который связывает исследовательскую деятельность с этими идентификаторами. Это единственный способ однозначно идентифицировать личность ученого, особенно в ситуациях с полным совпадением ФИО авторов.

Ко всем оригинальным статьям прилагается структурированная аннотация объемом от 200 до 250 слов, включающая рубрики: цель исследования, материалы и методы, результаты, обсуждение и заключение (на русском и английском – Abstract – языках).

К клиническим случаям, лекциям и обзорным статьям необходимо приложить неструктурированную аннотацию (на русском и английском языках).

После аннотации приводятся «Ключевые слова» (от 5 до 10 слов или словосочетаний), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах (на русском и английском языках).

Текст

Объем оригинальной статьи (включая выходные данные и библиографию) не должен превышать 25 тыс. знаков с пробелами; объем клинических наблюдений – 20 тыс. знаков с пробелами; лекций и обзоров – 30 тыс. знаков с пробелами.

Структура оригинальных статей

Введение. Формулируется цель, обосновывается необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указываются производитель и страна.

Результаты. Представляются в логической последовательности в тексте, таблицах и рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, упоминаются только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Обсуждение. Выделяются новые и важные аспекты результатов собственного исследования и по возможности сопоставляются с данными других авторов. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение.

Литература / References. Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте). При упоминании в тексте отдельных фамилий авторов им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках, обычным текстом (не гиперссылками). Не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно. При составлении списка приоритет должен отдаваться работам отечественных авторов. В соответствии с требованиями международных систем цитирования Web of Science и Scopus библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и должны даваться не только на языке оригинала, но и на латинице (романским алфавитом).

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, размещаются в примечании к таблице, за исключением случаев, когда аббревиатура уже указана в тексте.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись состоит из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей).

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) высылаются по возможности отдельными файлами в исходном формате и неужатом размере, с указанием номера рисунка, обозначением верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Редколлегия оставляет за собой право рекомендаций по сокращению и редактированию статей.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не публикуются.