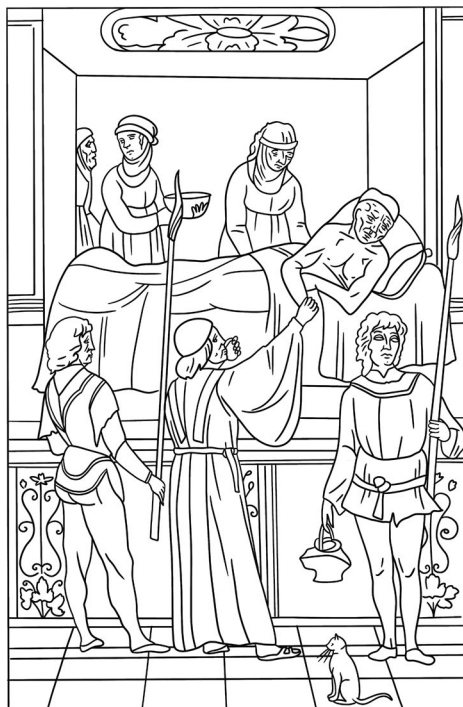


TER-ARKHIV.RU

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



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 97

—
4.2025

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: 29.04.2025
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 9 600 экз.
Свободная цена

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

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 97

4.2025

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



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



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

Вопросы диагностики внутренних болезней

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

“Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.)

is a peer-reviewed medical scientific
and practical Journal.

Published 12 times a year.

Founded in 1923.

The Journal is indexed in Russian Science Citation
Index, Web of Science (Current Contents Connect,
BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index –
RSCI), Web of Science Core Collection (Science
Citation Index Expanded), MEDLINE/PubMed,
Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat, Index
Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory.

By the decision of Higher Attestation Commission
of the Russian Ministry of Education and Science the
Journal “Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.) 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: 29.04.2025

Format 60×90 1/8. The total circulation

is 9 600 copies.

Free price

Printing House:

Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 97

4.2025

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



*“Therapeutic Archive” was awarded
the S.P. Botkin Medal by Presidium
of the RAMS*



*At the XIII International professional
exhibition “Press”, the Journal was awarded
the “The Golden Fund of the Press” Badge
of Distinction*

Issues of diagnostics of internal diseases

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

А.Л. Комаров

Современные подходы к стратификации риска при выборе оптимальной стратегии обследования и раннего лечения больных с тромбоэмболией легочной артерии

EDITORIAL ARTICLE

301 Andrey L. Komarov

Current approaches to risk stratification in choosing the optimal strategy for examination and early treatment of patients with pulmonary embolism

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Е.М. Римская, С.В. Добровольская, Г.С. Тарасовский, С.Ю. Каштанова, В.Н. Шитов, В.В. Слободяник, Н.А. Миронова, М.А. Саидова, С.П. Голицын

Работа миокарда при сердечной ресинхронизирующей терапии и факторы, значимые для ее положительной динамики

ORIGINAL ARTICLES

306 Elena M. Rinskaya, Svetlana V. Dobrovolskaya, Gennady S. Tarasovskiy, Svetlana Yu. Kashtanova, Victor N. Shitov, Vladimir V. Slobodyanik, Nataliia A. Mironova, Marina A. Saidova, Sergey P. Golitsyn

Myocardial function in cardiac resynchronization therapy and factors significant for its improvement

О.Я. Чайковская, М.А. Саидова, С.В. Добровольская, А.А. Шошина, С.Н. Насонова, И.В. Жиров, С.Н. Терещенко

Эхокардиографические особенности фенотипов амилоидной кардиомиопатии у пациентов с различными типами амилоидоза

315 Olga Ya. Chaikovskaya, Marina A. Saidova, Svetlana V. Dobrovolskaya, Anastasia A. Shoshina, Svetlana N. Nasonova, Igor V. Zhiron, Sergey N. Tereshchenko

Echocardiographic features of amyloid cardiomyopathy phenotypes in patients with different types of amyloidosis

Ж.А. Шахраманова, О.Ю. Нарусов, М.И. Макеев, С.М. Смирнов, Е.В. Дзыбинская, К.Г. Ганаев, А.А. Ширяев, И.А. Меркулова, Д.В. Певзнер, М.А. Саидова, С.Н. Терещенко

Предикторы развития правожелудочковой недостаточности у пациентов после имплантации устройства механической поддержки левого желудочка

322 Janna A. Shahramanova, Oleg Yu. Narusov, Maksim I. Makeev, Stanislav M. Smirnov, Elena V. Dzybinskaia, Kamil G. Ganaev, Andrey A. Shiryaev, Irina A. Merkulova, Dmitry V. Pevzner, Marina A. Saidova, Sergey N. Tereshchenko

Predictors of right ventricular failure in patients after left ventricular assist device implantation

Л.В. Иванова, Е.Ю. Акулинушкина, А.Н. Ведёхина, Н.А. Гараева, А.Б. Рашитова, Н.М. Тараторкин

Стероид-сберегающее действие левилимаба при ревматоидном артрите в реальной практике

329 Larisa V. Ivanova, Ekaterina Yu. Akulinushkina, Anastasia N. Vedekhina, Nuriya A. Garaeva, Aliya B. Rashitova, Nikita M. Taratorkin

Steroid-sparing effect of levilimab in rheumatoid arthritis in real practice

Н.О. Ховасова, Н.М. Воробьёва, А.В. Наумов, И.П. Малая, Ю.В. Котовская, О.Н. Ткачёва

Анемия и коморбидность у лиц старше 65 лет: данные российского исследования ЭВКАЛИПТ

336 Natalia O. Khovasova, Natalya M. Vorobyeva, Anton V. Naumov, Irina P. Malaya, Yulia V. Kotovskaya, Olga N. Tkacheva

Anemia and comorbidity in people over 65: data from the Russian study EUCALYPTUS

А.И. Долгушина, А.А. Саенко, В.В. Осауленко, А.С. Случанко, Г.М. Хусаинова, А.С. Сарсенбаева, Е.З. Новицкая, А.Ю. Злаказова, С.А. Меркулова, А.Г. Василенко

Выживаемость генно-инженерной биологической терапии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Челябинской области

344 Anastasia I. Dolgushina, Anna A. Saenko, Valerija V. Osaulenko, Alena S. Sluchanko, Guzel M. Khusainova, Aiman S. Sarsenbaeva, Elena Z. Novitskaia, Anna Yu. Zlakazova, Svetlana A. Merkulova, Aleksandr G. Vasilenko

Persistence of biologic therapy in patients with inflammatory bowel diseases in the Chelyabinsk region

ОБЗОРЫ

М.В. Писклова, Н.М. Баулина, И.С. Киселев, О.О. Фаворова

МикроРНК-499а при заболеваниях сердца: перспективы использования в диагностике

REVIEWS

353 Maria V. Pisklova, Natalia M. Baulina, Ivan S. Kiselev, Olga O. Favorova

MicroRNA-499a in heart diseases: prospects for use in diagnostics

В.Э. Олейников, А.А. Чернова

Пространственная векторкардиография: от истоков до наших дней

В.И. Шахгильдян, С.Т. Мацкеплишвили

Стратегии выбора антиретровирусной терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и сердечно-сосудистыми заболеваниями

А.М. Осадчук, О.В. Головенко, И.Д. Лоранская

Терминальный илеит: вопросы дифференциального диагноза и перспективы лечения

О.В. Калюжин, А.Г. Малявин

Новая стратегия контроля непродуктивного кашля: механизмы, эффективность, безопасность

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

О.Ю. Трушина, М.А. Исайкина, К.А. Вехова,

П.И. Лазарева, Р.А. Тахиров, В.В. Фомин

Колоноскопия: история, развитие и перспективы

360 Valentin E. Oleynikov, Angelina A. Chernova

Spatial vector cardiography: From origins to the present day

367 Vasily I. Shakhgildyan, Simon T. Matskeplishvili

Strategies for choice of antiretroviral therapy in patients with HIV infection and concomitant cardiovascular disease

378 Alexey M. Osadchuk, Oleg V. Golovenko, Irina D. Loranskaia

Terminal ileitis: Questions of differential diagnosis and prospects for treatment

386 Oleg V. Kalyuzhin, Andrey G. Malyavin

A novel strategy for the management of non-productive cough: mechanisms, efficacy, safety

HISTORY OF MEDICINE

393 Olga Yu. Trushina, Maria A. Isaikina, Ksenia A. Vekhova,

Polina I. Lazareva, Renat A. Takhirov, Victor V. Fomin

Colonoscopy: History, development and prospects

Современные подходы к стратификации риска при выборе оптимальной стратегии обследования и раннего лечения больных с тромбоэмболией легочной артерии

А.А. Комаров[✉]

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

Аннотация

Эпидемиологические данные свидетельствуют о высокой распространенности тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и неблагоприятном прогнозе при данном заболевании. Высокая частота неблагоприятных исходов ТЭЛА обусловлена, с одной стороны, наличием множественных сопутствующих заболеваний у лиц с данной патологией, а с другой стороны – ошибками в диагностике и погрешностями в антитромботической терапии. В обзоре отражены наиболее современные представления о претестовой диагностике больных с подозрением на ТЭЛА. Подробно обсуждаются вопросы клинической, лабораторной и инструментальной стратификации риска и подходы к раннему лечению ТЭЛА.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, оценка клинической вероятности, концентрация D-димера, стратификация риска, стратегия раннего лечения

Для цитирования: Комаров А.А. Современные подходы к стратификации риска при выборе оптимальной стратегии обследования и раннего лечения больных с тромбоэмболией легочной артерии. Терапевтический архив. 2025;97(4):301–305.

DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203166

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

EDITORIAL ARTICLE

Current approaches to risk stratification in choosing the optimal strategy for examination and early treatment of patients with pulmonary embolism

Andrey L. Komarov[✉]

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Epidemiological data indicate a high prevalence of pulmonary embolism (PE) and a poor prognosis for this disease. The high rate of adverse outcomes of PE is due to the presence of multiple comorbidities in persons with this pathology and to errors in diagnosis and antithrombotic therapy. The review provides the most modern ideas about pre-test diagnosing patients with suspected PE. Clinical, laboratory, and instrumental risk stratification and early treatment approaches for PE are discussed in detail.

Keywords: pulmonary embolism, clinical probability assessment, D-dimer concentration, risk stratification, early treatment strategy

For citation: Komarov AL. Current approaches to risk stratification in choosing the optimal strategy for examination and early treatment of patients with pulmonary embolism. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(4):301–305. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203166

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА и ЛА) занимает одно из лидирующих мест в структуре заболеваемости и смертности населения. Результаты многочисленных исследований последнего десятилетия свидетельствуют о возрастающей настороженности практических врачей в отношении данного диагноза, следствием чего становится увеличение числа случаев выявленной ТЭЛА в большинстве развитых стран. Несмотря на эти весьма оптимистичные тенденции, следует с сожалением констатировать сохраняющиеся проблемы диагностики и стратификации риска ТЭЛА. Так, по данным одного из наиболее крупных многоцентровых европейских регистров, среди умерших от ТЭЛА большинство не получали исходного антикоагулянтного лечения, а у 1/3 данный диагноз был установлен лишь посмертно [1].

Оценка вероятности ТЭЛА у больных без признаков нестабильности гемодинамики

Как известно, ТЭЛА не имеет специфичных симптомов и требует для подтверждения диагноза тех или иных визуализирующих исследований, в первую очередь мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием ЛА. Однако дорогостоящий диагностический алгоритм может быть реализован при наличии достаточно веских подозрений на ТЭЛА, и для определения показаний к инструментальному обследованию принято оперировать понятием так называемой претестовой вероятности диагноза, актуальной при отсутствии признаков нестабильности гемодинамики. С этой целью факторы риска, а также признаки, подозрительные в отношении ТЭЛА, были объединены в различные шкалы или индексы, позволяющие получить первоначальное представление о вероятности

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Комаров Андрей Леонидович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза.
E-mail: andrkomarov@mail.ru

[✉]Andrey L. Komarov. E-mail: andrkomarov@mail.ru;
ORCID: 0000-0001-9141-103X

диагноза и оценить целесообразность дальнейшего обследования (табл. 1) [2–4].

Как видно, все эти системы оценки вероятности ТЭЛА весьма субъективны и предполагают во многом ориентироваться на собственные врачебные знания и опыт (по крайней мере, в отношении оценки симптомов венозного тромбоза и поиска диагнозов, альтернативных ТЭЛА). Как следствие, предсказательная ценность шкал далека от оптимальной, и примерно у 10% лиц с «низкой» претестовой вероятностью ТЭЛА выявляется при дальнейшем инструментальном обследовании.

Концентрация D-димера в крови

Закономерной эволюцией оценки вероятности ТЭЛА явилось определение D-димера в дополнение к клиническим индексам. Так, в крупном метаанализе [5], включившем более 35 тыс. больных с подозрением на ТЭЛА, использование алгоритма Wells совместно с определением D-димера обладало чувствительностью в отношении ТЭЛА 93,25–97,1%, а специфичностью – 39,50–67,40%. Для алгоритма Geneva + D-димер чувствительность и специфичность составили соответственно 94,18–95,73 и 37,29–54,49%, а для алгоритма YEARS + D-димер – 96,15–98,20 и 35,83–60,55%.

Тест имеет много недостатков, связанных прежде всего с низкой специфичностью, поскольку уровень D-димера может повышаться в различных ситуациях и включать, например, такие факторы риска, как пожилой возраст, беременность, онкология, различные воспалительные процессы и длительное пребывание в стационаре [2, 3]. С практической точки зрения все это означает применимость определения D-димера только для исключения любого активного тромбообразования (включая ТЭЛА), но никак не для подтверждения какого-либо диагноза. При этом использовать тест на D-димер стоит только в тех случаях, когда клинические шкалы говорят о низкой или средней вероятности ТЭЛА.

Стратификация риска больных с подтвержденной ТЭЛА

В фокусе существующих систем стратификации риска находятся смертельные исходы, вероятность которых наиболее высока во время госпитализации или в течение ближайшего месяца. Больные с ТЭЛА характеризуются высокой коморбидностью, поэтому при оценке риска смерти от любых причин учитывается не только тяжесть ТЭЛА как таковой, но и особенности, присущие конкретному пациенту (сердечно-сосудистые заболевания и другие, существовавшие до эпизода ТЭЛА).

Наибольшую опасность в отношении ранней смерти представляют больные с обструктивным шоком или персистирующей гипотонией. Критерии такой «массивной ТЭЛА» или «ТЭЛА высокого риска» общеизвестны и практически не имеют разночтений между клиническими рекомендациями, актуальными для Евразии [3], Европы [2] и Северной Америки [6].

Подобного единообразия в отношении оценки риска более легких категорий больных нет, и ниже мы обсудим подход, принятый обществами кардиологов Европы и Евразии. У пациентов без гипотонии и шока дальнейшая стратификация риска основана на совокупности клинических шкал, объединяющих критерии тяжести ТЭЛА и сопутствующих заболеваний (Pulmonary Embolism Severity Index – PESI или его упрощенная версия – Simplified Pulmonary Embolism Severity Index – sPESI), оценки функции правого желудочка

Таблица 1. Клинические данные, используемые для оценки вероятности наличия ТЭЛА

Table 1. Clinical data used to assess the pulmonary embolism (PE) probability

Клинические данные	Индекс				
	Wells	PERC*	Geneva (модифицированный)	YEARS	Legend
Активный рак	+		+		+
Пожилой возраст		+	+		
Симптомы тромбоза глубоких вен	+	+	+	+	+
Тахикардия	+	+	+		
Кровохарканье	+	+	+	+	
Текущая гормональная терапия		+			
SpO ₂		+			
ТЭЛА как наиболее вероятный диагноз	+			+	
Анамнез венозных тромбозов	+	+	+		+
Хирургия, травма, иммобилизация в течение 4 нед	+	+	+		+

*PERC (Pulmonary Embolism Rule-out Criteria) – критерии исключения тромбоэмболии ЛА.

(ПЖ) визуализирующими методами и определения уровней биомаркеров (прежде всего тропонина) в крови.

В соответствии с данным подходом (рис. 1) среди больных с острой ТЭЛА выделяются категории промежуточно высокого (с дисфункцией ПЖ и повышением тропонина), промежуточно низкого (позитивен только один инструментальный или лабораторный маркер либо высокий PESI) и низкого риска (нет ни одного инструментального / лабораторного маркера + низкий PESI). Такая на первый взгляд простая и логичная система стратификации риска нуждается в некоторых комментариях.

Следует иметь в виду, что сам по себе низкий клинический риск не должен внушать излишнего оптимизма при отсутствии соответствующих инструментальных и лабораторных данных. Так, в реальной практике приблизительно 1/3 больных с низкой оценкой по шкале PESI имеют дисфункцию ПЖ и/или повышение уровня тропонина в крови, что ассоциируется примерно с двукратным увеличением вероятности ранней смерти [7]. Соответственно, даже при отсутствии «клинических» опасений, следует

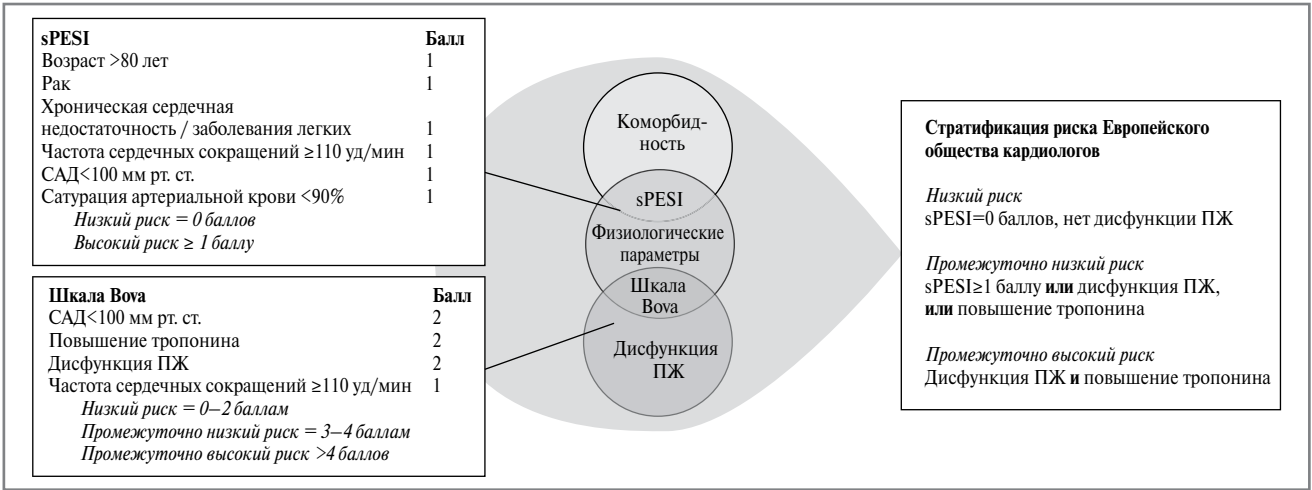


Рис. 1. Алгоритм оценки риска смерти в ближайшие 30 сут у больного с ТЭЛА без признаков нестабильности гемодинамики [2, 3].

Fig. 1. Algorithm for assessing the risk of death in the next 30 days in a patient with PE without signs of hemodynamic instability [2, 3].



Рис. 2. Дополнительные инструменты для оценки исходов, определяющих прогноз у больных с ТЭЛА средневысокого риска.

Fig. 2. Additional tools for assessing outcomes that determine the prognosis in patients with PE of moderate to high risk.

рассмотреть дополнительную стратификацию риска, по крайней мере оценив функцию ПЖ.

Стратификация риска как инструмент для выбора стратегии раннего лечения ТЭЛА

Смысл существующих систем стратификации риска заключается в выборе стратегий раннего лечения ТЭЛА, оптимальных для конкретной клинической ситуации. Так, в отношении больных высокого риска речь в первую очередь идет о гемодинамической и респираторной поддержке и незамедлительной реперфузии в бассейне ЛА [2, 3, 6].

Наиболее дискуссионным является вопрос о выборе самой оптимальной стратегии лечения ТЭЛА **среднего (особенно средневысокого) риска**. Широко обсуждается потенциальная привлекательность тромболиза и более современных катетерных вмешательств, обусловленная быстрым восстановлением легочной гемодинамики и предотвращением ближайших эпизодов декомпенсации кровообращения. Тем не менее потенциальная польза до недавнего времени нивелировалась увеличением опасных для жизни кровотечений. Крайне перспективным было бы на основании тех или иных критериев выделить подгруппу больных, которая бы характеризовалась наилучшим соотношением риска/пользы и имела бы наиболее оптимистичные перспективы от реперфузии (рис. 2).

Одним из таких дополнительных лабораторных критериев многие считают уровень лактата плазмы крови. Последний, как известно, отражает степень гипоксии и дисфункции органов, и на него традиционно ориентируются у больных сепсисом или с тяжелой травмой. Есть основания считать, что высокий уровень лактата у больных с ТЭЛА является важным предиктором смерти, дополнительный учет его уровня может улучшить существующие подходы к стратификации риска и установить дополнительные показания для тромболиза [8].

Говоря о модификации панели клинических факторов, следует упомянуть ретроспективный анализ результатов исследования тромболиза при ТЭЛА – PEITHO (Pulmonary Embolism International Thrombolysis) [9], в целом не показавшего снижения смертности при выполнении системного тромболиза у больных с ТЭЛА средневысокого риска. Анализ подгрупп позволил выделить лиц, характеризовавшихся наиболее высоким риском смерти, декомпенсации гемодинамики или повторной ТЭЛА в связи с наличием исходного систолического артериального давления (САД) ≤ 110 мм рт. ст., тахипноэ >20 в минуту (или сатурации кислорода в крови – $SpO_2 < 90$ мм рт. ст. на атмосферном воздухе) или анамнеза сердечной недостаточности. Как минимум один такой фактор риска встречался у 1/2 больных в основном исследовании, и именно они учитываются в качестве критериев отбора в проводимое в настоящее время исследование PEITHO-3, изучающее системный тромболизис при ТЭЛА средневысокого риска.

Предварительные расчеты показали, что столь жесткий отбор кандидатов для тромболиза способен предотвратить 71 случай смерти, гемодинамического коллапса или повторной ТЭЛА на 1 тыс. пролеченных больных (в исследовании REITHO эффективность тромболиза была «скромнее» – всего лишь 36 предотвращенных событий на 1 тыс. больных).

Наряду с эффективностью следует обеспечить и приемлемую безопасность реперфузионной терапии. Один из подходов связан с уменьшением дозы системного тромболитика, как это сделано, например, в исследовании REITHO-3. Логично упомянуть и постоянно развивающиеся катетерные вмешательства, опыт которых, к сожалению, пока весьма ограничен, а критерии отбора больных требуют дополнительного уточнения.

Предлагаются и различные клинические шкалы, оценивающие риск кровотечений, среди которых две специально разработаны для больных с ТЭЛА, подвергнутых тромболизу. Одна из таких шкал – PE-SH – создана на основе ретроспективного анализа общенациональной базы данных США, включившей 9703 больных, прошедших тромболизис в связи с ТЭЛА. Анализировались внутричерепные кровоизлияния, факторами риска которых оказались периферический атеросклероз (1 балл), перенесенный инфаркт миокарда (1 балл), возраст старше 65 лет (1 балл) и перенесенный инсульт (5 баллов). Частота кровоизлияний нарастала пропорционально числу баллов, достигая почти 20% у лиц с оценкой ≥ 5 баллов.

Еще одна шкала – BACS – получена при ретроспективном анализе когорты из 1172 пациентов, подвергнутых системному тромболизу в регистре RIETE (Informated Registro de la Enfermedad TromboEmbólica). Самым сильным фактором риска было крупное кровотечение в предшествующие 30 дней (3 балла). Другие факторы риска включали возраст старше 75 лет (1 балл), рак (1 балл) и исходный эпизод синкопе (1 балл). Высоким риском считали сумму ≥ 4 баллов, при которой почти у каждого 2-го больного возникали кровотечения в ближайший месяц после тромболиза.

Резюмируя настоящий раздел, приходится констатировать, что большинство подходов, направленных на улучшение стратификации **нормотензивных пациентов с ТЭЛА среднего риска**, основаны на ретроспективном анализе данных и нуждаются в подтверждении в том числе в исследованиях, включающих реперфузионные вмешательства. В настоящее время единственная «узаконенная» тактика в отношении таких больных – антикоагуляция и тщательное динамическое наблюдение с учетом потенциальной возможности быстрой декомпенсации гемодинамики, а спасительный тромболизис должен выполняться при появлении соответствующих показаний.

В заключение требуется обсудить тактику в отношении **больных с ТЭЛА низкого риска**, среди которых многие могут получать лечение вне стационара. Выбор подходящего кандидата для быстрой выписки стал наиболее актуален в эпоху прямых пероральных антикоагулянтов, позволивших отказаться от инъекций, потребность в которых являлась одним из важных факторов, определяющих пребывание в стационаре.

Стратегия начального амбулаторного лечения могла бы предполагать в качестве ориентира неоднократно упоминавшиеся нами критерии риска PESI. Однако они определяют только риск ранней смерти, а не каких-либо других неблагоприятных событий, требующих госпитализации. Важным дополнительным инструментом могут служить критерии Hestia, разработанные в Нидерландах в 2008 г. [10].

Критерии Hestia, исключающие раннюю выписку и лечение дома:

- гемодинамическая нестабильность;
- потребность тромболиза или эмболектomie;
- активное кровотечение или высокий риск кровотечения;
- необходимость в поддержании сатурации артериальной крови $>90\%$ в течение ≥ 24 ч;
- ТЭЛА на фоне антикоагулянтной терапии;
- выраженный болевой синдром, требующий внутривенного введения обезболивающих в течение ≥ 24 ч;
- медицинские или социальные показания (инфекция, онкология, отсутствие патронажа) для нахождения в стационаре ≥ 24 ч;
- клиренс креатинина <30 мл/мин;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- беременность;
- документированная гепарининдуцированная тромбоцитопения в анамнезе.

Некоторые из этих критериев (например, клиренс креатинина с отрезным значением 30 мл/мин, гепарининдуцированная тромбоцитопения) во многом утратили значимость с накоплением опыта лечения прямыми антикоагулянтами, в то время как другие (высокий риск кровотечений, социальные причины госпитализации, необходимость внутривенного обезболивания) крайне актуальны и по сей день.

Таким образом, решение о ранней выписке принимается индивидуально исходя из отсутствия любых критериев высокого риска (как PESI, так и Hestia), преемственности стационарного и амбулаторного этапов лечения, при этом оно должно соответствовать действующим регламентам оказания медицинской помощи больным с венозными тромбозами и эмболиями [11].

Заключение

ТЭЛА сохраняет лидирующие позиции в структуре сердечно-сосудистой смертности в экономически развитых странах. Пациенты с ТЭЛА представляют собой крайне гетерогенную группу как в отношении самой тяжести легочной эмболии, так и в отношении «бремени» сопутствующих заболеваний. Все это определяет необходимость персонализированного подхода к диагностике и стратификации риска у каждого конкретного больного, ориентируясь на клинические, лабораторные и инструментальные данные. Наиболее рациональным представляется решение указанных проблем мультидисциплинарной командой, которая способна быстро оценить вероятность неблагоприятных исходов, координировать диагностику и оптимизировать лечение ТЭЛА.

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

Disclosure of interest. The author declare that he has no competing interests.

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

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

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

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

Список сокращений

ЛА – легочная артерия

ПЖ – правый желудочек

САД – систолическое артериальное давление

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

РЕИТНО (Pulmonary Embolism International THrOmbolysis) – тромболитический при тромбоэмболии легочной артерии

PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – индекс тяжести легочной эмболии

sPESI (Simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – упрощенный индекс тяжести легочной эмболии

SpO₂ – сатурация кислорода в крови**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al.; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98(4):756-4. DOI:10.1160/TH07-03-0212
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603. DOI:10.1093/eurheartj/ehz405
3. Панченко Е.П., Балахонова Т.В., Данилов Н.М., и др. Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии: клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей (2021). *Евразийский кардиологический журнал.* 2021;(1):44-77 [Panchenko EP, Balahonova TV, Danilov NM, et al. Diagnosis and management of pulmonary Embolism Eurasian Association of Cardiology (EAC) Clinical Practice Guidelines (2021). *Eurasian Heart Journal.* 2021;(1):44-77 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2021-1-44-77
4. Zhao Y, Cheng Y, Wang H, et al. The Legend score synthesizes Wells, PERC, Geneva, D-dimer and predicts acute pulmonary embolism prior to imaging tests. *Pulmonology.* 2025;31(1):2416828. DOI:10.1016/j.pulmoe.2023.10.002
5. Geersing GJ, Takada T, Klok FA, et al. Ruling out pulmonary embolism across different health care settings: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med.* 2022;19(1):e1003905. DOI:10.1371/journal.pmed.1003905
6. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(16):1788-830. DOI:10.1161/CIR.0b013e318214914f
7. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2019;40(11):902-10. DOI:10.1093/eurheartj/ehy873
8. Ebner M, Pagel CF, Sentler C, et al. Venous lactate improves the prediction of in-hospital adverse outcomes in normotensive pulmonary embolism. *Eur J Intern Med.* 2021;86:25-31. DOI:10.1016/j.ejim.2021.01.021
9. Barco S, Vicaute E, Klok FA, et al.; PEITHO Investigators. Improved identification of thrombolysis candidates amongst intermediate-risk pulmonary embolism patients: Implications for future trials. *Eur Respir J.* 2018;51(1):1701775. DOI:10.1183/13993003.01775-2017
10. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, et al.; Hestia Study Investigators. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: The Hestia Study. *J Thromb Haemost.* 2011;9(8):1500-7. DOI:10.1111/j.1538-7836.2011.04388.x
11. Селиверстов Е.И., Лобастов К.В., Илюхин Е.А., и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов. *Флебология.* 2023;17(3):152-296 [Seliverstov EI, Lobastov KV, Ilyukhin EA, et al. Prevention, diagnostics and treatment of deep vein thrombosis. Russian Experts Consensus. *Journal of Venous Disorders.* 2023;17(3):152-296 (in Russian)]. DOI:10.17116/flebo202317031152

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.01.2025



OMNIDOCTOR.RU

Работа миокарда при сердечной ресинхронизирующей терапии и факторы, значимые для ее положительной динамики

Е.М. Римская^{✉1}, С.В. Добровольская¹, Г.С. Тарасовский¹, С.Ю. Каштанова¹, В.Н. Шитов¹, В.В. Слободяник², Н.А. Миронова¹, М.А. Саидова¹, С.П. Голицын²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Проанализировать работу миокарда при сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) и выявить факторы, влияющие на ее положительную динамику.

Материалы и методы. Исследование глобальной продольной деформации – стрейна (GLS) и параметров работы миокарда – глобальной конструктивной работы миокарда (GCW), глобальной утраченной работы миокарда (GWW), индекса глобальной работы (GWI) и эффективности глобальной работы (GWE) выполнено в дополнение к стандартной эхокардиографии у 60 пациентов (средний возраст – 61±10 лет, 36 мужчин) с исходными ЭКГ-признаками блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), хронической сердечной недостаточностью – ХСН 2 [2; 3] функционального класса (NYHA), сниженной фракцией выброса левого желудочка (28 [23; 31] %) до и через 6 мес после имплантации устройства для СРТ. У всех пациентов определялись сегменты с максимальной и минимальной работой миокарда, а также рассчитывалась разница между значениями максимальной и минимальной работы (Max-Min WI) как показатель асимметрии рабочей нагрузки.

Результаты. На фоне СРТ у 44 (73,3%) пациентов зарегистрировано обратное ремоделирование сердца, у 11 (18,3%) пациентов – клиническая стабилизация без положительной динамики показателей эхокардиографии, у 5 (8,3%) пациентов – ухудшение состояния. СРТ способствует уменьшению GWW, за счет чего повышаются GWE и GWI как в группе обратного ремоделирования, так и в группе клинической стабилизации. Однако уменьшение GWW у этих пациентов не сопровождается повышением GCW и GLS в отличие от пациентов с обратным ремоделированием, отличающихся статистически значимым увеличением GCW и GLS на фоне СРТ. Пациентов с ухудшением состояния отличало минимальное уменьшение GWW на фоне СРТ (62,0 [9,7; 133,7] mmHg% против 149,5 [92,8; 206,2] mmHg% у пациентов с обратным ремоделированием и клинической стабилизацией; $p=0,035$). Max-Min WI оказался напрямую связан с изменением фракции выброса левого желудочка на фоне СРТ ($r_{xy}=0,336$; $p=0,017$), что делает этот показатель одним из возможных предикторов обратного ремоделирования на фоне применения СРТ.

Заключение. Утраченная работа миокарда может представлять собой некий «сократительный резерв», который является мишенью воздействия СРТ и мобилизация и уменьшение которого может способствовать достижению клинически стабильного состояния у больных с ХСН даже при отсутствии обратного ремоделирования миокарда.

Ключевые слова: блокада левой ножки пучка Гиса, хроническая сердечная недостаточность, сердечная ресинхронизирующая терапия, работа миокарда

Для цитирования: Римская Е.М., Добровольская С.В., Тарасовский Г.С., Каштанова С.Ю., Шитов В.Н., Слободяник В.В., Миронова Н.А., Саидова М.А., Голицын С.П. Работа миокарда при сердечной ресинхронизирующей терапии и факторы, значимые для ее положительной динамики. Терапевтический архив. 2025;97(4):306–314. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203148

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Римская Елена Михайловна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: eleno4ka_g@mail.ru

✉Elena M. Rimskaya. E-mail: eleno4ka_g@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0063-5474

Добровольская Светлана Валерьевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. ультразвуковых методов диагностики ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

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

Тарасовский Геннадий Сергеевич – врач-кардиолог отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Gennady S. Tarasovskiy. ORCID: 0000-0002-2143-8912

Каштанова Светлана Юрьевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Svetlana Yu. Kashtanova. ORCID: 0000-0003-4731-0818

Шитов Виктор Николаевич – мл. науч. сотр. отд. ультразвуковых методов диагностики ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Victor N. Shitov. ORCID: 0000-0002-8878-7340

Слободяник Владимир Владимирович – врач сердечно-сосудистый хирург, зав. отд.-нием хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова»

Vladimir V. Slobodyanik

Миронова Наталия Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Nataliia A. Mironova. ORCID: 0000-0002-2374-3718

Myocardial function in cardiac resynchronization therapy and factors significant for its improvement

Elena M. Rimskaya^{✉1}, Svetlana V. Dobrovolskaya¹, Gennady S. Tarasovskiy¹, Svetlana Yu. Kashtanova¹, Victor N. Shitov¹, Vladimir V. Slobodyanik², Nataliia A. Mironova¹, Marina A. Saidova¹, Sergey P. Golitsyn²

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

²Academician Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To analyze myocardial work in cardiac resynchronization therapy (CRT) and to determine the factors influence its positive dynamics.

Materials and methods. Global longitudinal strain (GLS) and myocardial work parameters including global constructive work (GCW), global wasted work (GWW), global work index (GWI) and global work efficiency (GWE) were analyzed in addition to standard transthoracic echocardiography (TTE) in 60 patients (mean age 61±10 years, 36 male) with left bundle branch block (LBBB), chronic heart failure (HF 2 [2; 3] FC (NYHA), decreased left ventricular ejection fraction (LVEF=28 [23; 31] %) before and 6 months after CRT implantation. In all patients the segments with maximum and minimum WI value were determined and the difference in segments with maximal and minimal WI (Max-Min WI), as the indicator of myocardial work asymmetry was calculated.

Results. CRT led to reverse cardiac remodeling in 44 (73.3%) patients; clinical stabilization without positive TTE dynamics – in 11 (18.3%) patients, worsening or death – in 5 (8.3%) patients. In both groups of reverse remodeling and clinical stabilization CRT resulted in GWW reduction and thus GWE and GWI enhancement. However, the decrease in GWW in these patients is not accompanied by an increase in GCW and GLS, in contrast to patients with reverse remodeling, who developed statistically significant change in GCW and GLS during CRT. Patients with worsening or death were characterized by a minimal decrease in GWW in CRT (62,0 [9,7; 133,7] vs 149,5 [92,8; 206,2] mmHg% in patients with reverse remodeling and clinical stabilization; $p=0,035$). Max-Min WI turned out to be directly related to the LVEF change in CRT ($r_{xy}=0,336$; $p=0,017$) that makes this value to be one of possible predictors of reverse remodeling during CRT.

Conclusion. Wasted myocardial work can serve a contractile reserve, which represent a target for CRT. Its mobilization and decrease can lead to stable clinical status in patients even in the absence of reverse myocardial remodeling.

Keywords: left bundle branch block, chronic heart failure, cardiac resynchronization therapy, myocardial work

For citation: Rimskaya EM, Dobrovolskaya SV, Tarasovskiy GS, Kashtanova SYu, Shitov VN, Slobodyanik VV, Mironova NA, Saidova MA, Golitsyn SP. Myocardial function in cardiac resynchronization therapy and factors significant for its improvement. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(4):306–314. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203148

Введение

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) является доказанным и общепризнанным методом лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) [1]. Использование этого метода позволяет в ряде случаев достичь полного устранения проявлений ХСН и нормализации ФВ ЛЖ, что получило название «супер-ответа», или полного обратного ремоделирования сердца [2]. Точкой приложения СРТ является возникающая вследствие БЛНПГ электрическая и механическая диссинхрония. Нарушение последовательности электрического возбуждения миокарда желудочков (электрической диссинхронии) при БЛНПГ приводит к ранней активации межжелудочковой перегородки (МЖП) и ее сокращению до момента открытия аортального клапана. Раннее сокращение перегородки вызывает натяжение боковой стенки ЛЖ до ее сокращения. Поздняя активация боковой стенки ЛЖ, в свою очередь, приводит к перерастяжению МЖП и в итоге – к диссинхронному сокращению. Результатом этой диссинхронии является значительная доля «утраченной» работы (wasted work) миокарда, что существенно снижает сердечный вы-

брос ЛЖ [3]. Расширение понимания механики сердечного сокращения при БЛНПГ стало возможным при появлении современных эхокардиографических (ЭхоКГ) методик, позволяющих оценивать работу миокарда (myocardial work) с помощью построения кривых «давление – деформация». Данный метод характеризует эффективность сокращения ЛЖ с помощью оценки утраченной энергии и выполненной конструктивной работы [4]. По данным ряда исследований, большая доля утраченной работы миокарда является хорошим прогностическим фактором эффективности СРТ у пациентов-кандидатов для применения этого метода лечения [5]. Вместе с тем у значительной части пациентов применение СРТ не позволяет добиться положительных клинических результатов [6]. Хорошо известно, что эффект от СРТ является результатом многих независимых факторов, в число которых помимо исходной выраженности электромеханической диссинхронии входят исходная жизнеспособность миокарда, выраженность его рубцовых изменений, локализация электрода для стимуляции ЛЖ на этапе имплантации бивентрикулярного (БВ) электрокардиостимулятора и др. [7]. Все эти независимые факторы могут также влиять и на динамику конструктивной и утраченной работы миокарда, а также вносить свой вклад

Информация об авторах / Information about the authors

Сайдова Марина Абдулатиповна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ультразвуковых методов диагностики ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Голицын Сергей Павлович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова»

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

Sergey P. Golitsyn. ORCID: 0000-0001-9913-9974

в достижение обратного ремоделирования. В связи с этим **цель исследования** – проанализировать работу миокарда при СРТ и провести поиск факторов, влияющих на ее положительную динамику.

Материалы и методы

В исследование включены 60 пациентов (средний возраст – 61 ± 10 лет, 36 мужчин) со стойким синусовым ритмом во всех случаях, ЭКГ-признаками БЛНПГ, с клиническими признаками ХСН 2 [2; 3] функционального класса – ФК (NYHA), выраженным увеличением конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ, значительно сниженной ФВ ЛЖ (28 [23; 31] %). Этиология сердечной дисфункции определена как ишемическая в 17 (28,3%) случаях, из которых в 14 случаях у пациентов в анамнезе имелись указания на перенесенный острый инфаркт миокарда (ОИМ), в остальных 3 случаях при проведении коронароангиографии диагностирован стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Исключение значимого поражения коронарных артерий, а также признаков перенесенного ОИМ в остальных 43 (71,7%) случаях дало возможность расценивать природу ХСН как неишемическую. На момент включения в исследование все пациенты не менее 3 мес получали оптимальную медикаментозную терапию ХСН согласно Российским национальным клиническим рекомендациям [1]. Всем больным имплантированы сердечные ресинхронизирующие устройства с функцией дефибриллятора (СРТ-Д). Для подбора атриовентрикулярной задержки использовались алгоритмы автоматической настройки, рекомендованные фирмами-производителями имплантированных устройств. Оптимизация межжелудочковой задержки не производилась, использовались заводские установки (0 мс) [8]. У всех пациентов анализировалась топография расположения электрода для стимуляции ЛЖ и достигнутая длительность, а также морфология БВ – комплекса на QRS ЭКГ в отведении V_1 . Эффект от проведения СРТ оценивался через 6 мес после имплантации по данным повторного клинико-инструментального обследования, включавшего интервьюирование настроек устройства, ЭКГ, ЭхоКГ.

Трансторакальная ЭхоКГ с оценкой деформации и работы миокарда ЛЖ

Всем обследованным пациентам в дополнение к стандартному ЭхоКГ-исследованию до имплантации СРТ и через 6 мес после проводилась оценка глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ (GLS, %) и работы миокарда. Для вычисления этих параметров запись ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом аппарате Vivid E9 (GE Healthcare, США) с использованием секторного матричного датчика M5S. Регистрация изображений проводилась из апикальной позиции согласно существующим рекомендациям и по ранее описанной методике [9, 10]. Для вычисления показателей работы миокарда и GLS записанные изображения обработаны в автономном режиме с помощью рабочей станции EchoPac PC Version 203 (GE Healthcare, США). Программным обеспечением автоматически на основании данных о продольной деформации ЛЖ, артериальном давлении, а также по выставленному на полученных изображениях времени открытия и закрытия митрального и аортального клапанов конструировался график «давление – деформация» и вычислялись показатели работы миокарда как для каждого из 17 сегментов ЛЖ в отдельности, так и для всего миокарда в целом.

Анализируемые параметры работы миокарда включали:

- 1) конструктивную работу (global constructive work – GCW, мм рт. ст. %), определяемую как арифметическая сумма работ, выполненных за время укорочения миокарда в систолу и удлинение миокарда во время изоволюметрической диастолы;
- 2) утраченную работу (global wasted work – GWW, мм рт. ст. %), рассчитанную как арифметическая сумма работ, затраченных на удлинение сегмента в систолу и укорочение в фазу изоволюметрического расслабления;
- 3) индекс глобальной работы миокарда (global work index – GWI, мм рт. ст. %), соответствующий площади петли «давление – деформация» и характеризующий работу, совершаемую за всю систолу, а именно за период времени от закрытия до открытия митрального клапана;
- 4) эффективность глобальной работы (global work efficiency – GWE, %), выраженную как процентное отношение GCW к сумме GCW и GWW [4].

На 17-сегментарной модели ЛЖ («бычий глаз») у каждого пациента определялись сегменты с максимальной конструктивной работой и максимальной утраченной работой, подсчитывалась разница в значениях WI в сегментах с максимальной и утраченной работой (Max-Min WI) как показатель асимметрии рабочей нагрузки. Исходные характеристики пациентов, а также данные о топографии электрода для стимуляции ЛЖ и о морфологии послеоперационного комплекса QRS представлены в **табл. 1**.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.1.7 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых <50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых >50). Количественные показатели описывались с помощью средних арифметических величин (M), стандартных отклонений (SD) при нормальном распределении и с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1$ – $Q3$) при ненормальном. Сравнение групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Сравнение групп по количественному показателю с ненормальным распределением выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

1. Локализация электрода для стимуляции ЛЖ и характеристики результирующего комплекса QRS

В ходе имплантации СРТ электрод для стимуляции ЛЖ удалось успешно имплантировать в заднюю, боковую или заднебоковую ветви коронарного синуса в 42 (70%) случаях. Малый калибр, острый угол отхождения целевой вены в 18 (30%) случаях послужили препятствием для оптимального позиционирования этого электрода. У этих пациентов веной, пригодной для имплантации, оказалась передне-

Таблица 1. Исходные характеристики включенных в исследование пациентов, а также данные о топографии электрода для стимуляции ЛЖ, морфологии и длительности послеоперационного комплекса QRS

Показатели		Значение
Возраст (лет), <i>M</i> (<i>SD</i>)		61±10
Мужчины, абс. (%)		36 (60)
Женщины, абс. (%)		24 (40)
Ишемическая этиология ХСН, абс. (%)		17 (28,3)
Нешемическая этиология ХСН, абс. (%)		43 (71,7)
Перенесенный ОИМ, абс. (%)		14 (23,3)
Исходная длительность комплекса QRS (мс), <i>M</i> (<i>SD</i>)		176±18
ФК ХСН, <i>Me</i> [IQR]		2 [2; 3]
КДО ЛЖ (мл), <i>Me</i> [IQR]		252 [208; 319]
КСО ЛЖ (мл), <i>Me</i> [IQR]		175 [140; 232]
ФВ ЛЖ (%), <i>Me</i> [IQR]		28 [23; 31]
GLS, <i>Me</i> (%)		-6 [-7; -5]
GWI, <i>Me</i> (mmHg%)		426 [316; 575]
GCW, <i>M</i> ± <i>SD</i> (mmHg%)		727,17±247,01
GWW, <i>M</i> ± <i>SD</i> (mmHg%)		335±151
GWE, <i>M</i> ± <i>SD</i> (%)		64,53±8,80
Max-Min WI, <i>M</i> ± <i>SD</i> (mmHg%)		1227,62±520,43
Послеоперационная длительность комплекса QRS (мс), <i>Me</i> [IQR]		140 [130; 160]
Морфология комплекса QRS (отведение V ₁) при БВЭКС, абс. (%)	QS	30 (50)
	Rs/RS	10 (16,7)
	rSr'/rS	20 (33,3)
Топография электрода для стимуляции ЛЖ, абс. (%)	Задняя/боковая/заднебоковая	42(70)
	Переднебоковая	13 (23,3)
	Передняя	4 (6,7)

боковая ветвь в 14 (23,3%) случаях и передняя вена сердца – в 4 (6,7%) случаях. Проведение СРТ привело к уменьшению длительности комплекса QRS до 140 [130; 160] мс (см. табл. 1). Послеоперационная морфология навязанного комплекса QRS в отведении V₁ соответствовала Rs/RS в 10 (16,7%) случаях (рис. 1, а), rSr'/rS – в 20 (33,3%) случаях (рис. 1, б) и QS в 30 случаях (50%); рис. 1, с. Проведенный статистический анализ обнаружил зависимость морфологии комплекса QRS от локализации электрода, стимулирующего ЛЖ. Так, появление зубца R в отведении V₁ (конфигурация комплекса Rs/RS или rSr'/rS) оказалось напрямую связано с задней/боковой/заднебоковой локализацией электрода ($p=0,048^*$). Шансы задней/боковой/заднебоковой локализации электрода в группе появления зубца R в отведении V₁ оказались в 3,882 раза выше по сравнению с пациентами с морфологией комплекса QS. Различия между

шансами являлись статистически значимыми (95% доверительный интервал 1,056–14,276).

2. Эффект от СРТ

В течение 6 мес наблюдения 2 пациентов скончались: в 1 случае от прогрессирования ХСН, еще в 1 случае – от непрерывного рецидивирования желудочковых тахикардий и фибрилляции желудочков. Таким образом, через 6 мес после имплантации СРТ параметры клинико-инструментального статуса удалось оценить у 58 из 60 пациентов. По данным интервьюирования устройств у всех пациентов отмечался достаточный процент БВ-стимуляции – 99 [98; 100]. Результаты клинико-инструментального обследования позволили разделить пациентов на 3 подгруппы в зависимости от динамики параметров ЭхоКГ и проявлений ХСН в ответ на проведение СРТ. В 1-ю подгруппу вошли 44 (73,3%) пациента, у которых зарегистрировано обратное ремоделирование сердца, проявившееся уменьшением КСО ЛЖ более чем на 15%, повышением ФВ ЛЖ на 5% и более, снижением ФК ХСН. Во 2-ю подгруппу вошли 11 (18,3%) пациентов без положительной динамики показателей ЭхоКГ. Однако снижение ФК ХСН и отсутствие необходимости госпитализаций в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности за прошедший период времени дало основание расценить состояние этих пациентов как клиническую стабилизацию. В 3-ю подгруппу вошли 5 (8,3%) пациентов с ухудшением состояния, как по результатам клинического наблюдения, так и показаниям ЭхоКГ. В эту же подгруппу отнесены и случаи смерти. Клинико-инструментальные данные пациентов всех трех подгрупп исходно и через 6 мес проведения СРТ представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у пациентов с обратным ремоделированием миокарда реже присутствовали указания на перенесенный ОИМ. Кроме того, эти пациенты отличались меньшими исходными объемами ЛЖ и меньшей шириной комплекса QRS при бивентрикулярном электрокардиостимуляторе (БВЭКС), хотя являлись сопоставимыми с пациентами других подгрупп по возрасту, полу, исходной ФВ ЛЖ и исходной ширине комплекса QRS, позиции электрода для стимуляции ЛЖ, морфологии комплекса QRS при БВЭКС.

3. Параметры работы миокарда у пациентов до имплантации СРТ-Д и на фоне проведения СРТ

При анализе исходных параметров работы миокарда обследованные пациенты характеризовались пониженными значениями GLS и GCW, высокими значениями GWW, что вносило свой вклад в снижение GWI и GWE (см. табл. 1). При посегментарном анализе работы миокарда отмечалась разнородность значений GWI с наличием анатомических зон преобладающей утраченной работы (рис. 2). Неэффективная работа этих сегментов компенсировалась интенсивной работой контрлатеральных, расположенных в большинстве случаев в 5, 6, 11-м сегментах заднебоковой стенки: в 29 (48,3%), 12 (20%) и 2 (3,4%) случаях соответственно. В ряде случаев отмечалось смещение зоны максимальной работы в сторону нижней: 4-й сегмент в 8 (13,3%) случаях и передней (1-й сегмент – в 6 (10%) случаях). Остальные 3 случая атипичного расположения приходились на 7, 10 и 13-й сегменты. Имплантация электрода для стимуляции ЛЖ выполнена в ветвь коронарного синуса, соответствующую сегментам максимальной работы, в 40 (66,7%) случаях, однако решающего значения для варианта динамики клинико-инструментальных показателей в ответ на СРТ этот факт не имел ($p=0,335$). В то же время

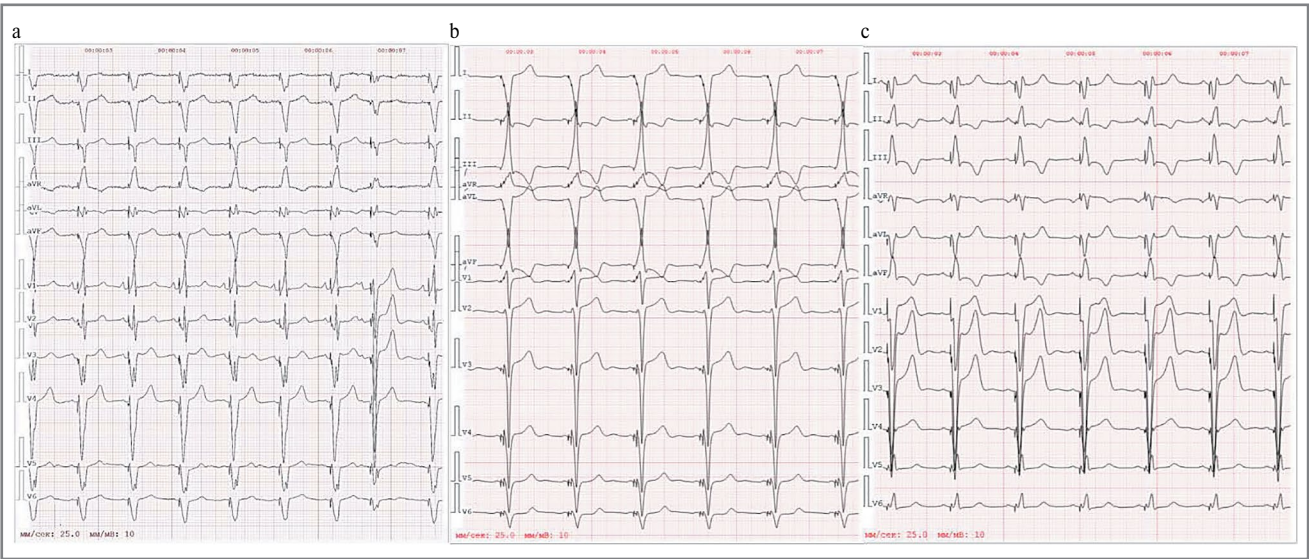


Рис. 1. ЭКГ-примеры достигнутой морфологии БВ-комплекса QRS: *a* – ширина комплекса 140 мс, морфология *Rs*; *b* – ширина комплекса 136 мс, морфология *rS*; *c* – ширина комплекса 160 мс, морфология *QS*.

Fig. 1. ECG examples of the resulting morphology of the QRS BV complex: *a* – the width of the complex is 140 ms with the *Rs* morphology; *b* – the width of the complex is 136 ms, with the *rS* morphology; *c* – the width of the complex is 160 ms, with the *QS* morphology.

локализация электрода для стимуляции ЛЖ оказала существенное влияние на величину послеоперационной GWW. При оценке зависимости этого показателя от локализации удалось выявить статистически значимые различия: значение GWW оказалось существенно ниже у пациентов с ЛЖ-электродом, имплантированным в заднюю/боковую/заднебоковую ветви коронарного синуса, чем у пациентов с переднебоковой и передней локализацией электрода (145 [122; 219] mmHg против 250 [132; 363] mmHg и про-

тив 417 [356; 458] mmHg, $p_{\text{Передняя – Задняя/боковая/заднебоковая}} = 0,031$, критерий Краскела–Уоллиса 0,022*). Вопреки данным корреляционного анализа, показавшего, что исходное значение GWW находилось в прямой зависимости от исходной длительности комплекса QRS ($r_{xy} = 0,323$, умеренная теснота связи по Чеддоку; $p = 0,013^*$), не удалось обнаружить аналогичную зависимость между значением GWW через 6 мес после имплантации СРТ и шириной комплекса QRS при БВЭКС. Таким образом, если фактором, предопределяю-

Таблица 2. Клинико-инструментальные показатели пациентов и варианты их динамики через 6 мес проведения СРТ
Table 2. Clinical and instrumental indicators of patients depending on change of their condition 6 months after cardiac resynchronization therapy (CRT)

Показатели	Вариант динамики			<i>p</i>
	обратное ремо- делирование (<i>n</i> =44)	клиническая ста- билизация (<i>n</i> =11)	смерть/ухудше- ние (<i>n</i> =5)	
Мужчины, абс. (%)	22 (51,2)	9 (90,0)	3 (60,0)	0,08
Возраст (лет), <i>M</i> (<i>SD</i>)	60 (9)	63 (11)	58 (14)	0,508
Ишемическая этиология ХСН, абс. (%)	10 (22,7)	4 (36,4)	3 (60,0)	0,174
Перенесенный ОИМ, абс. (%)	7 (15,9)	4 (36,4)	3 (60,0)	0,046*
Исходные показатели				
Длительность комплекса QRS (мс), <i>M</i> (<i>SD</i>)	175 (16)	176 (26)	178 (17)	0,916
ФК ХСН, <i>Me</i> [IQR]	2 [2; 3]	3 [2; 3]	3 [3; 3]	0,081
КДО ЛЖ (мл), <i>Me</i> [IQR]	232 [190; 289]	256 [228; 347]	315 [286; 386]	$p_{\text{Смерть/ухудшение – Обратноеремоделирование}} = 0,028$ 0,023*
КСО ЛЖ (мл), <i>Me</i> [IQR]	165 [127; 207]	189 [151; 271]	234 [221; 314]	$p_{\text{Смерть/ухудшение – Обратноеремоделирование}} = 0,037$ 0,162
ФВ ЛЖ (%), <i>Me</i> [IQR]	29 [23; 32]	28 [22; 30]	23 [23; 25]	

Таблица 2. Клинико-инструментальные показатели пациентов и варианты их динамики через 6 мес проведения СРТ (Окончание)
Table 2. Clinical and instrumental indicators of patients depending on change of their condition 6 months after cardiac resynchronization therapy (CRT) (End)

Показатели		Вариант динамики			P
		обратное ремо- делирование (n=44)	клиническая ста- билизация (n=11)	смерть/ухудше- ние (n=5)	
Морфология комплекса QRS в отведении V ₁ при БВЭКС, абс. (%)	QS	20 (45,4)	6 (54,5)	4 (80,0)	0,428
	Rs/RS	7 (16)	3 (27,3)	0 (0,0)	
	rSr'/rS	17 (38,6)	2 (18,2)	1 (20,0)	
Топография электрода для стимуляции ЛЖ, абс. (%)	Задняя/ боковая/ заднебоко- вая	31 (70,)	8 (72,7)	3 (60,0)	0,634
	Передне- боковая	9 (20,5)	3 (27,3)	2 (40,0)	
	Передняя	4 (9,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Клинико-инструментальное обследование через 6 мес после имплантации СРТ					
ФК ХСН , Ме [IQR]		0 [0; 1]	2 [2; 3]	3 [3; 4]	<0,001*
Длительность комплекса QRS (мс), Ме [IQR]		140 [130; 150]	160 [150; 162]	160 [158; 160]	$P_{\text{Клиническая стабилизация - Обратное ремоделирование}}=0,002$
					$P_{\text{Смерть/ухудшение - Обратное ремоделирование}}=0,045$
					<0,001*
КДО ЛЖ (мл), Ме [IQR]		168,0 [127,4; 214,7]	262,0 [210,7; 338,2]	277,0 [272,0; 416,5]	$P_{\text{Клиническая стабилизация - Обратное ремоделирование}}=0,002$
					<0,001*
КСО (мл), Ме [IQR]		85,6 [72,2; 127,2]	181,0 [150,7; 267,9]	211,0 [200,5; 315,0]	$P_{\text{Клиническая стабилизация - Обратное ремоделирование}}<0,001$
					$P_{\text{Смерть/ухудшение - Обратное ремоделирование}}=0,008$
					<0,001*
ФВ ЛЖ (%), M (SD)		43,5 (8,6)	28,8 (8,1)	25,7 (5,3)	$P_{\text{Клиническая стабилизация - Обратное ремоделирование}}<0,001$
					$P_{\text{Обратное ремоделирование - Смерть/ухудшение}}=0,002$

щим исходное значение утраченной работы, является исходная ширина комплекса QRS, то на ее значение на фоне БВ-стимуляции влияет локализация электрода.

Применение СРТ привело к статистически значимой положительной динамике показателей GLS, GWI, GCW, GWW и GWE в группе с обратным ремоделированием миокарда. Положительная динамика отдельных показателей работы миокарда отмечалась в группе клинической стабилизации. Через 6 мес терапии у пациентов этой группы отмечалось значительное уменьшение утраченной работы (рис. 2, d), что привело к статистически значимому улучшению GWE и GWI, несмотря на отсутствие динамики конструктивной работы (рис. 3).

Пациентов с ухудшением состояния отличало минимальное уменьшение GWW на фоне СРТ по сравнению с группами, характеризующимися иными вариантами клинико-инструментальной динамики (62,0 [9,7; 133,7] mmHg% против 149,5 [92,8; 206,2] mmHg% у пациентов с обратным ремоделированием и клинической стабилизацией; $p=0,035^*$). Разница значения индекса работы между сегментами с максимальной и минимальной работой (Max-Min WI=1199,8±501,9 mmHg%) оказалась напрямую связана с изменением ФВ ЛЖ на фоне СРТ (Δ ФВ ЛЖ, $r_{xy}=0,336$ умеренная теснота связи по шкале Чеддока; $p=0,017^*$); рис. 3, d. Таким образом, Max-Min WI можно считать одним из возможных предикторов обратного ремоделирования на фоне применения СРТ, а отсутствие значимой динамики GWW может соответствовать отсутствию эффекта от этой методики лечения.

Обсуждение

Проведенная работа – одна из немногих, которая руководствуется при анализе результатов отходом от довольно грубого разделения пациентов по принципу наличия или отсутствия эффекта от СРТ (парадигмы «респондеров» и «нереспондеров») [11]. На сегодняшний день эффектом от СРТ принято считать обратное ремоделирование, проявляющееся положительной динамикой показателей ЭхоКГ. Такой результат достигнут в проведенном исследовании у 73,3% пациентов, что соответствует данным многих ана-

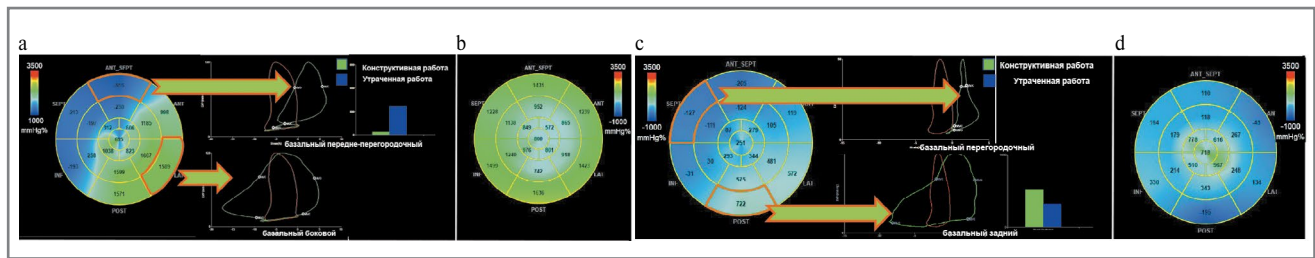


Рис. 2. Примеры диаграмм «бычий глаз», иллюстрирующих работу миокарда исходно (а, с), через 6 мес после имплантации СРТ (b, d): а, b – пример пациента с неишемической ХСН, с диагностированным обратным ремоделированием на фоне СРТ; с, d – пример пациента с неишемической ХСН с клиническим ухудшением на фоне СРТ; а – классическое расположение сегментов с преобладающей утраченной работой в области МЖП (отмечены синим) и сегментов с преобладающей конструктивной работой в контралатеральных сегментах заднебоковой стенки (отмечено зеленым). Зеленая кривая иллюстрирует петлю «давление – деформация» отдельно взятого передне-перегородочного базального (преобладание утраченной работы продемонстрировано синим столбиком) и бокового базального сегментов (преобладание конструктивной работы продемонстрировано зеленым столбиком). Красная петля «давление – деформация» иллюстрирует суммарную работу, выполняемую всем миокардом; b – нормализация показателей работы миокарда с равномерным распределением конструктивной работы по всему миокарду; с – аналогичное примеру «а» распределение сегментов с максимальной и минимальной (утраченной) работой, однако низкие значения конструктивной работы в заднебоковых сегментах; d – отсутствие значимой положительной динамики работы миокарда на фоне СРТ.

Fig. 2. Examples of "bull's eye" diagrams illustrating the myocardial work at the baseline (a, c), 6 months after CRT implantation (b, d): a, b – a patient with non-ischemic CHF, with reported reverse remodeling during CRT; c, d – a patient with non-ischemic CHF with clinical deterioration during CRT; a – a classic arrangement of segments with predominant lost work in the interventricular septum area (marked in blue) and segments with predominant constructive work in the contralateral segments of the posterolateral wall (marked in green). The green curve illustrates the pressure-strain loop of a single anterior-septal basal (the predominance of lost work is reflected by the blue bar) and lateral basal segments (the predominance of constructive work is reflected by the green bar). The red pressure-strain loop illustrates the total work performed by the entire myocardium; b – normalization of myocardial performance with a uniform distribution of constructive work throughout the myocardium; c – similar to example "a" distribution of segments with maximum and minimum (lost) work with low values of constructive work in the posterolateral segments; d – lack of significant improvement of myocardial work during CRT.

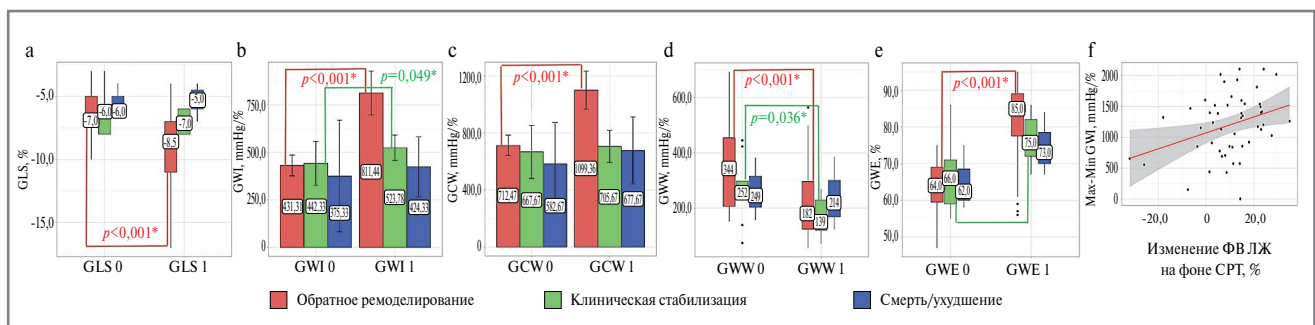


Рис. 3. Динамика GLS (a), GWI (b), GCW (c), GWW (d) и GWE (e) на фоне СРТ в зависимости от варианта динамики клинко-инструментальных показателей; f – график регрессионной функции, характеризующий зависимость индекса работы между сегментами с максимальной и минимальной работой (Max-Min WI) от изменения ФВ ЛЖ на фоне СРТ.

Fig. 3. The change over time of GLS (a), GWI (b), GCW (c), GWW (d) и GWE (e) during CRT, depending on the change of clinical and instrumental indicators; f – graph of the regression function, characterizing the relationship between the work index between the segments with maximum and minimum work (Max-Min WI) and the change in LVEF during CRT.

логичных исследований [2, 4, 7, 12, 13]. При этом важными факторами достижения обратного ремоделирования, как и в других работах [12, 14], оказались отсутствие перенесенного ОИМ, меньшие исходные объемы ЛЖ и меньшая послеоперационная ширина комплексов QRS при проведении БВЭКС. Однако не только обратное ремоделирование, но и клиническая стабилизация может быть значимым результатом лечения ХСН и влиять на прогноз жизни пациентов, как это показано в рандомизированных исследованиях [6]. Это обосновывает поиск факторов, предопределяющих не только первый, но и второй вариант динамики клинко-инструментального статуса при проведении СРТ.

В связи с этим в проведенном исследовании среди больных с отсутствием обратного ремоделирования отдельно рассмотрены 11 (18,3%) пациентов (группа «клинической стабилизации»), у которых вопреки отсутствию положительной динамики показателей ЭхоКГ зарегистрировано клиническое улучшение.

Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что СРТ способствует уменьшению GWW, за счет чего повышается GWE и GWI как в группе обратного ремоделирования, так и в группе клинической стабилизации. Вполне вероятно, что утраченная работа представляет собой некий «сократительный резерв», который является мишенью

воздействия СРТ и мобилизация и уменьшение которого способствуют достижению клинически стабильного состояния у больных. Однако уменьшение утраченной работы у этих пациентов не сопровождается повышением конструктивной работы и улучшением показателей GLS в отличие от пациентов с обратным ремоделированием, отличающихся статистически значимым увеличением GCW и GLS на фоне СРТ. Помимо этого, согласно результатам нашего исследования, чем больше выраженность асимметрии между сегментами ЛЖ на предшествующем имплантации СРТ-Д этапе (разница между максимальной и минимальной работой Max-Min WI), тем большего увеличения ФВ ЛЖ на фоне СРТ удастся достичь. Можно предположить, что минимальное значение в сегменте (Min WI) – это отражение вклада электрической диссинхронии в сердечную дисфункцию, а значение Max WI отражает способность остального миокарда ее компенсировать, что обусловлено исходным структурным состоянием миокарда. Эти данные согласуются с результатами J. Aalen и соавт., продемонстрировавших ассоциацию аналогичного предложенному нами Max-Min WI показателя LW-S (разницы между работой латеральной и септальной стенок) с динамикой клинко-инструментального статуса в ответ на СРТ [15]. Необходимо отметить, что значение показателя LW-S, предложенное в работе J. Aalen и соавт. [15], не всегда отражает разницу между сегментами с максимальной и минимальной работой. Проведенное нами исследование продемонстрировало, что зона максимальной работы миокарда может отклоняться от типичной локализации в заднебоковой стенке. Эти данные, характеризующие механическую диссинхронию, соответствуют данным возможности смещения зоны поздней активации ЛЖ у пациентов с типичной БЛНПГ [13, 16]. Вероятно, смещение оси электромеханической диссинхронии от типичной, проходящей через боковую стенку и перегородку, может объяснить возможность достижения обратного ремоделирования при проведении СРТ в тех отдельных случаях, когда электрод для стимуляции ЛЖ имплантируется в переднюю или переднебоковую вену, как показано в нашем исследовании. Но тем не менее необходимо подчеркнуть, что расположение этого электрода в оптимальной позиции (в проекции заднебоковых сегментов) приводит к наибольшему уменьшению значения GWW после операции, что может быть решающим для достижения клинической стабилизации.

В ходе работы мы не получили достоверных корреляционных взаимосвязей между исходной величиной GWW и возможностью достижения обратного ремоделирования, как это получено в исследовании С. Riolet и соавт. (2021 г.), ретроспективно проанализировавшем судьбу 249 больных на протяжении 48 мес [17]. Вполне возможно, что одной из причин различия результатов являются исходные различия проанализированных выборок: в проведенном нами исследовании у 100% пациентов регистрировалась БЛНПГ, в то время как в исследовании С. Riolet и соавт. (2021 г.) признаки БЛНПГ отмечались всего в 71% случаев. Учитывая, что показатель GWW соответствует утраченной работе миокарда при БЛНПГ [4] и является мишенью для воздействия СРТ, вполне вероятно, что его повышенное значение выделяет пациентов с сократительным резервом для СРТ в разнородной группе больных, что также подтверждается отсутствием эффекта от этой методики при отсутствии динамики GWW в нашем исследовании. В то же время высокое единообразие выборки пациентов может нивелировать значимость GWW для прогнозирования обратного ремоделирования от СРТ.

Заключение

Применение СРТ приводит к уменьшению GWW, повышению GWE и GWI как в группе с достигнутым обратным ремоделированием, так и в группе клинической стабилизации. При этом в отличие от пациентов с обратным ремоделированием у пациентов с клинической стабилизацией уменьшение утраченной работы не сопровождается повышением GCW и увеличением GLS. Показатель Max-Min WI можно считать одним из возможных предикторов обратного ремоделирования на фоне применения СРТ, а отсутствие значимой динамики GWW может соответствовать отсутствию эффекта от этой методики лечения. Вполне вероятно, что утраченная работа представляет собой некий сократительный резерв, возникший вследствие электромеханической диссинхронии и являющийся мишенью воздействия СРТ, за счет мобилизации которого возможно достичь улучшения, а значение GCW определяется исходным структурным состоянием миокарда. Полученные результаты указывают на то, что исследование работы миокарда может быть существенным дополнением к данным ЭКГ, ЭхоКГ и анализу клинического статуса в предопределении не только обратного ремоделирования, но и клинической стабилизации.

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 одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» (протокол №285 от 05.12.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved on December 5th 2022 by the local ethics committee Chazov National Medical Research Center of Cardiology (protocol 285). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

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

БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса
БВ – бивентрикулярный
БВЭКС – бивентрикулярный электрокардиостимулятор
ЛЖ – левый желудочек
КСО – конечно-систолический объем
КДО – конечно-диастолический объем
МЖП – межжелудочковая перегородка
ОИМ – острый инфаркт миокарда
СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия
СРТ-Д – сердечное ресинхронизирующее устройство с функцией де-фибриллятора
ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭхоКГ – эхокардиография
GCW (global constructive work) – глобальная конструктивная работа
GLS (global longitudinal strain) – глобальная продольная деформация миокарда левого желудочка
GWE (global work efficiency) – эффективность глобальной работы
GWI (global work index) – индекс глобальной работы миокарда
GWW (global wasted work) – глобальная утраченная работа
Max-Min WI – разница между значениями максимальной и минимальной работы миокарда при посегментарном анализе

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускак Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6162 [Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6162 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6162
2. Steffel J, Milosevic G, Hurlimann A, et al. Characteristics and long-term outcome of echocardiographic super-responders to cardiac resynchronization therapy: "real world" experience from a single tertiary care centre. *Heart*. 2011;97(20):1668-74. DOI:10.1136/heartjnl-2011-300222
3. Aalen J, Remme EW, Larsen CK, et al. Mechanism of Abnormal Septal Motion in Left Bundle Branch Block. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2019;12(12):2402-13. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.11.030
4. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, et al. Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(7):H996-1003. DOI:10.1152/ajpheart.00191.2013
5. Wang CL, Chan YH, Wu VC, et al. Incremental prognostic value of global myocardial work over ejection fraction and global longitudinal strain in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(3):348-56. DOI:10.1093/ehjci/jeaa162
6. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, et al. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123(10):1061-72. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960898
7. Naqvi SY, Jawaid A, Goldenberg I, Kutyifa V. Non-response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Curr Heart Fail Rep*. 2018;15(5):315-21. DOI:10.1007/s11897-018-0407-7
8. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021;42(35):3427-520. DOI:10.1093/eurheartj/ehab364
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;1:233-71. DOI:10.1093/ehjci/jev014
10. Римская Е.М., Добровольская С.В., Кухарчук Е.В., и др. Работа миокарда при электрической диссинхронии, обусловленной блокадой левой ножки пучка Гиса. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2):5955 [Rimskaya EM, Kukharchuk EV, Dobrovolskaya SV, et al. Myocardial work in different patients with electrical dysynchrony due to left bundle branch block. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2):5955 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2025-5955
11. Mullens W, Auricchio A, Martens P, et al. Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: a call for action for referral and optimization of care: A joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(12):2349-69. DOI:10.1002/ehf.2046
12. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, et al. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2012;163(2):260-7.e3. DOI:10.1016/j.ahj.2011.11.014
13. Каштанова С.Ю., Миронова Н.А., Шитов В.Н., и др. Комплексная оценка электрокардиографических и эхокардиографических параметров у больных с блокадой левой ножки пучка Гиса в прогнозировании успеха сердечной ресинхронизирующей терапии. *Терапевтический архив*. 2018;90(12):76-83 [Kashtanova SYu, Mironova NA, Shitov VN, et al. Role of electrocardiographic and echocardiographic types of left bundle branch block in prediction of response to cardiac resynchronization therapy. *Terapevticheskie Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90 (12):76-83 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2018.12.000012
14. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;124(14):1527-36. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014324
15. Aalen JM, Donal E, Larsen CK, et al. Imaging predictors of response to cardiac resynchronization therapy: left ventricular work asymmetry by echocardiography and septal viability by cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J*. 2020;41(39):3813-23. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa603.
16. Римская Е.М., Каштанова С.Ю., Салами Х.Ф., и др. Диагностические критерии проксимальной блокады левой ножки пучка Гиса и их значимость в предсказании эффекта от сердечной ресинхронизирующей терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5403 [Rimskaya EM, Kashtanova SYu, Salami KhF, et al. Diagnostic criteria for proximal left bundle branch block and their significance in predicting the success of cardiac resynchronization therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5403 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5403
17. Riolet C, Menet A, Mailliet A, et al. Clinical Significance of Global Wasted Work in Patients with Heart Failure Receiving Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34(9):976-86. DOI:10.1016/j.echo.2021.06.008

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Эхокардиографические особенности фенотипов амилоидной кардиомиопатии у пациентов с различными типами амилоидоза

О.Я. Чайковская[✉], М.А. Саидова, С.В. Добровольская, А.А. Шошина, С.Н. Насонова, И.В. Жиров, С.Н. Терешенко

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

Аннотация

Цель. Определить эхокардиографические варианты фенотипических проявлений амилоидной кардиомиопатии (АКМП) у пациентов с различными типами амилоидоза.

Материалы и методы. В исследование включены 54 пациента с АКМП: 27 – с амилоидозом легких цепей иммуноглобулинов, из них 15 (56%) – мужчины, медиана возраста – 63,0 года [56,5; 67,0] и 27 пациентов с транстиретиновым амилоидозом – 20 (74%) мужчин, медиана возраста – 73,0 года [65,5; 78,5]. Проведены оценка стандартных эхокардиографических параметров и анализ глобальной продольной деформации левого желудочка (ЛЖ) в обеих группах.

Результаты. Среди пациентов с АКМП встречались следующие фенотипы: гипертрофический фенотип (ГФ), сочетание гипертрофического и рестриктивного фенотипов (ГФ+РФ), сочетание гипертрофического, рестриктивного фенотипов и фракции выброса (ФВ) менее 50% (ГФ+РФ+ФВ<50%) и пациенты, имеющие минимальные структурные изменения. При ГФ+РФ+ФВ<50% определялись достоверно большие показатели толщины задней стенки ЛЖ ($p=0,025$), относительной толщины стенки ($p=0,010$), в свою очередь глобальная продольная деформация ЛЖ оказалась ниже ($p=0,001$). Выявлены значимые отличия в размере правого предсердия ($p=0,036$), уровне систолического давления в легочной артерии ($p<0,001$) и наличии утолщения свободной стенки правого желудочка ($p<0,007$) в группе ГФ+РФ. Поражение клапанов сердца чаще встречалось у пациентов с АТТР АКМП.

Заключение. Проанализировав эхокардиографические данные пациентов, мы определили различные фенотипические проявления АКМП и ряд корреляционных связей между эхокардиографическими характеристиками в зависимости от типа амилоидоза. Дальнейшее изучение эхокардиографических показателей у пациентов с различными типами амилоидоза может быть перспективным для ранней диагностики АКМП и, как следствие, назначения своевременного лечения.

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

Для цитирования: Чайковская О.Я., Саидова М.А., Добровольская С.В., Шошина А.А., Насонова С.Н., Жиров И.В., Терешенко С.Н. Эхокардиографические особенности фенотипов амилоидной кардиомиопатии у пациентов с различными типами амилоидоза. Терапевтический архив. 2025;97(4):315–321. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203168

© ООО «КОНСУЛЬТИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

Echocardiographic features of amyloid cardiomyopathy phenotypes in patients with different types of amyloidosis

Olga Ya. Chaikovskaya[✉], Marina A. Saidova, Svetlana V. Dobrovolskaya, Anastasia A. Shoshina, Svetlana N. Nasonova, Igor V. Zhiron, Sergey N. Tereshchenko

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To determine the echocardiographic variants of phenotype presentation of amyloid cardiomyopathy (ACM) in patients with different types of amyloidosis.

Materials and methods. The study included 54 patients with ACM: 27 with light chain amyloidosis (15 [56%] males; the median age was 63.0 [56.5; 67.0]) and 27 patients with transthyretin amyloidosis (20 [74%] males; the median age was 73.0 [65.5; 78.5]). Standard echocardiographic parameters and the left ventricular (LV) global longitudinal strain in both groups were evaluated.

Results. Among patients with ACM, the following phenotypes were reported: hypertrophic phenotype (HP), a combination of hypertrophic and restrictive phenotypes (HP+RP), a combination of hypertrophic, restrictive phenotypes and ejection fraction (EF) less than 50% (HP+RP+EF<50%), and patients with minimal structural changes. In patients with HP+RP+EF<50%, significantly greater thickness of the LV posterior wall ($p=0.025$) and the relative wall thickness ($p=0.010$) were found; the LV global longitudinal strain was lower ($p=0.001$). There were significant differences in the size of the right atrium ($p=0.036$), the systolic pressure in the pulmonary artery ($p<0.001$), and the presence of a thickening of the free wall of the right ventricle ($p<0.007$) in the HP+RP group. Involvement of the heart valves was more common in patients with ATRR ACM.

Conclusion. After reviewing the echocardiographic data of patients, various phenotypic presentations of ACM and several correlations between echocardiographic characteristics depending on the type of amyloidosis were determined. Further study of echocardiographic parameters in patients with various types of amyloidosis may be promising for early diagnosis and proper treatment of ACM.

Keywords: amyloid cardiomyopathy, transthyretin amyloidosis, light chain amyloidosis, echocardiography

For citation: Chaikovskaya OYa, Saidova MA, Dobrovolskaya SV, Shoshina AA, Nasonova SN, Zhiron IV, Tereshchenko SN. Echocardiographic features of amyloid cardiomyopathy phenotypes in patients with different types of amyloidosis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(4):315–321. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203168

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Чайковская Ольга Ярославовна – врач функциональной диагностики отделения ультразвуковой диагностики.
E-mail: O.Chaykovskaya@rambler.ru

[✉]Olga Ya. Chaikovskaya. E-mail: O.Chaykovskaya@rambler.ru;
ORCID: 0000-0002-2251-1675

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

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

Введение

Амилоидная кардиомиопатия (АКМП) – инфильтративная кардиомиопатия, характеризующаяся внеклеточным отложением фибрилл амилоида в миокарде.

Известно более 30 белков-предшественников амилоида [1], тем не менее более 95% АКМП приходится на амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов (AL-амилоидоз) и транстиретиновый амилоидоз (ATTR-амилоидоз) [2]. В свою очередь ATTR-АКМП представлена наследственным типом (ATTRh) и диким типом (ATTRwt), который обусловлен отложением амилоида ввиду возрастных нарушений секреции тетрамеров белка транстиретина печенью [3]. Однако независимо от белка-предшественника амилоида поражение сердца является основной причиной смертности при АКМП [4]. В отсутствие специфического лечения медиана выживаемости составляет менее 1 года для AL-амилоидоза [5, 6] и от 2 до 3,5 года – для различных форм ATTR-амилоидоза [7, 8].

Отсутствие характерных клинических проявлений затрудняет своевременную диагностику АКМП.

«Золотым стандартом» в выявлении амилоида остаются инвазивные диагностические методики [9]. Однако проведение эндомикардиальной биопсии сопровождается высоким риском развития осложнений, а также требует высокотехнологического оборудования и высокой квалификации специалистов.

Широко используются неинвазивные алгоритмы диагностики и типирования АКМП с использованием сцинтиграфии миокарда с остеотропными радиофармпрепаратами [10], однако данный метод доступен не во всех лечебных центрах.

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) остается безопасной, доступной и широко распространенной методикой, позволяющей заподозрить АКМП. В то же время характерные эхокардиографические признаки АКМП обладают недостаточной специфичностью, особенно при минимальных структурно-функциональных изменениях [5, 11].

Дополнительное использование технологии спекл-трекинг ЭхоКГ (GLS) позволяет выявить характерную картину в виде снижения продольной деформации базальных и средних сегментов левого желудочка – ЛЖ (бледно-голубой и розовый цвет) с сохраненной деформацией верхушечных сегментов (красный цвет), что является более чувствительным и специфичным признаком АКМП (рис. 1), но сопутствующее нарушение внутрижелудочковой проводимости в виде полной блокады левой ножки пучка Гиса или наличие зон нарушения локальной сократимости могут маскировать типичную картину деформации [11, 12].

Следует отметить, что исторически АКМП относилась к рестриктивной кардиомиопатии, под которой понимают следующий фенотип: дилатация полостей обоих пред-

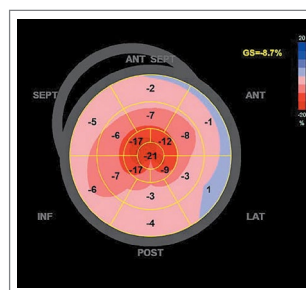


Рис. 1. Характерная картина спекл-трекинг ЭхоКГ при АКМП в виде снижения глобальной продольной деформации базальных и средних сегментов ЛЖ (бледно-голубой и розовый цвет) с сохраненной деформацией верхушечных сегментов (красный цвет).

Fig. 1. Typical pattern of echocardiography speckle-tracking in a patient with amyloid cardiomyopathy (ACM) with a decrease in the global longitudinal strain of the basal and middle segments of the LV (pale blue and pink) with preserved strain of the apical segments (red).

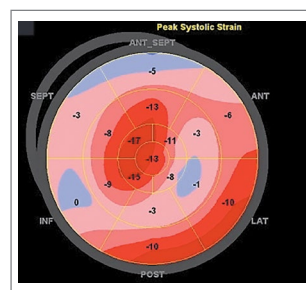


Рис. 2. Картина спекл-трекинг ЭхоКГ при ГКМП. Определяется снижение глобальной продольной деформации ЛЖ как в базальных, так и в верхушечных сегментах.

Fig. 2. Pattern of echocardiography speckle-tracking in a patient with HCM. A decrease in LV global longitudinal strain was found in both basal and apical segments.

сердий, выраженное нарушение диастолической функции по рестриктивному типу и нормальная толщина стенок желудочков [13, 14]. Однако для АКМП более характерно симметричное утолщение стенок ЛЖ и правого желудочка (ПЖ) в сочетании с признаками рестрикции и прогрессирующей систолической дисфункции [14, 15], что требует проведения дифференциальной диагностики с гипертрофическим фенотипом (ГФ), а именно: гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), аортальным стенозом (АС), артериальной гипертензией. На рис. 2 представлена картина спекл-трекинг ЭхоКГ у пациента с ГКМП.

Таким образом, актуальным остается определение ЭхоКГ-вариантов фенотипических проявлений АКМП у пациентов с различными типами амилоидоза.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены 54 пациента с АКМП: AL- и ATTR-типа (ATTRwt и ATTRh формам).

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

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

Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности

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

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

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

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

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

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

Таблица 1. Характеристика групп пациентов с АС
Table 1. Characteristics of groups of patients with aortic stenosis

	AL	ATTR	<i>p</i> (<0,05)
Число пациентов	27	27	
Мужчины, абс. (%)	15 (56)	20 (74)	
Возраст, лет	63,0 [56,5; 67,0]	73,0 [65,5; 78,5]	0,006
иОЛП, мл/м ²	42,0 [34,8; 46,1]	47,0 [42,9; 54,0]	
Площадь ПП, см ²	19,0 [16,5; 22,5]	22,0 [20,0; 25,0]	0,029
КДР, см	4,3 [3,9; 4,7]	4,5 [4,2; 4,8]	
КСР, см	3,0 [2,5; 3,3]	3,0 [2,6; 3,3]	
ТМЖП, см	1,45 [1,3; 1,6]	1,65 [1,5; 1,8]	0,009
ТЗСЛЖ, см	1,45 [1,3; 1,5]	1,60 [1,45; 1,8]	0,003
ОТС	0,68 [0,58; 0,77]	0,72 [0,63; 0,83]	
УСПЖ, <i>n</i>	13	17	
ФВ ЛЖ, %	55,0 [51,0; 59,5]	56,0 [50,0; 60,0]	
ФВ<50%, <i>n</i>	4	5	
ДД 3-й степени, <i>n</i>	17	16	
СДЛА, мм рт. ст.	38 [35,8; 43,1]	38 [37,0; 44,0]	
GLS, %	-10,8 [-8,0; -11,5]	-11,0 [-6,9; -14,0]	
Типичный паттерн GLS, <i>n</i>	27	22	0,038

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме [Q25; Q75], числа пациентов – абс. (%); иОЛП – индексированный объем левого предсердия, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ОТС (2×ТЗСЛЖ/КДР), ДД – диастолическая дисфункция, типичный паттерн GLS – базально-апикальный градиент деформации.

Определение типа проводилось согласно действующему алгоритму диагностики АКМП.

На этапе диагностики всем пациентам выполнялась трансторакальная ЭхоКГ на ультразвуковом аппарате экспертного уровня с использованием датчика M5S-D в положении пациента лежа на левом боку. ЭхоКГ выполнялась с синхронизацией электрокардиограммы при частоте кадров 50–80 в секунду в стандартных ЭхоКГ-доступах, В и М-режимах с использованием PW, CW, тканевой миокардиальной доплерографии с последующим расчетом фракции выброса (ФВ) ЛЖ по методу Симпсона (biplane) и глобальной продольной деформации (GLS) миокарда ЛЖ. Изображения записывались в цифровом формате и анализировались с использованием программного обеспечения EchoPAC PC (GE Healthcare, США).

Все ЭхоКГ-измерения, включая оценку клапанного аппарата, анализ GLS ЛЖ и определение фенотипов, проведены согласно современным ЭхоКГ- и клиническим рекомендациям [14, 16, 17].

Статистический анализ данных исследования выполнен с использованием программного обеспечения IBM SPSS

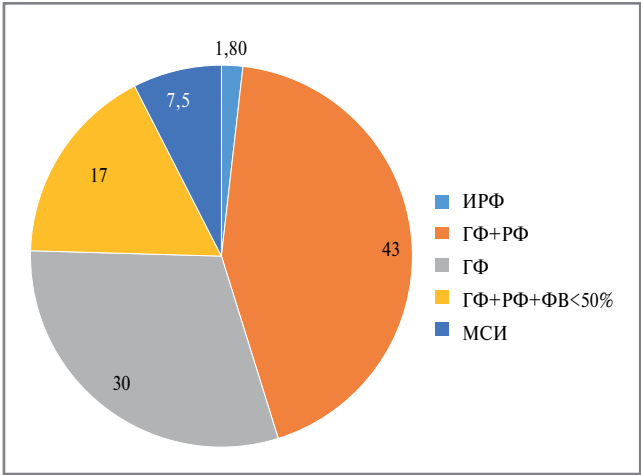


Рис. 3. Распространенность фенотипов среди пациентов с АКМП, %.
Fig. 3. Prevalence of phenotypes among patients with ACM, %.

Statistics 26. Описательная статистика непрерывных переменных представлена в виде медианы и интерквартильного размаха [Q25; Q75]. С целью оценки взаимосвязи между переменными проводился корреляционный анализ Спирмена, для определения различий двух независимых количественных переменных использовались критерий Манна-Уитни и критерий Пирсона («хи-квадрат»). За уровень статистической значимости принимали значение *p*<0,05.

Результаты

Характеристика групп пациентов представлена в табл. 1. Пациенты в группе ATTR-амилоидоза оказались достоверно старше, имели большую площадь правого предсердия (ПП) и толщину стенок миокарда ЛЖ. Пациенты с AL-амилоидозом чаще имели типичный паттерн нарушения GLS.

Выделены основные ЭхоКГ-фенотипы АКМП:

- 1) ГФ – утолщение стенок ЛЖ и нарушение диастолической функции ЛЖ 1/2-й степени;
- 2) сочетание гипертрофического и рестриктивного фенотипов (ГФ+РФ) – утолщение стенок ЛЖ и выраженное нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ по рестриктивному типу;
- 3) сочетание гипертрофического, рестриктивного фенотипов и ФВ менее 50% (ГФ+РФ+ФВ<50%);
- 4) пациенты, имеющие минимальные структурные изменения (МСИ).

Распространенность фенотипов у пациентов с АКМП представлена на рис. 3.

Главным образом встречалось сочетание ГФ+РФ (43%) (рис. 4) и ГФ (30%) (рис. 5). У 1 (1,8%) пациентки присутствовал истинно РФ, характеризующийся дилатацией полостей предсердий, выраженным нарушением диастолической функции миокарда ЛЖ по рестриктивному типу при отсутствии утолщения стенок ЛЖ более чем 1,2 см (рис. 6).

Распределение фенотипов в зависимости от типа амилоидоза представлено в табл. 2.

Таким образом, достоверных различий в распределении основных фенотипов не выявлено.

В группе ATTR-амилоидоза наблюдался случай с ЭхоКГ-проявлениями, не укладывающимися ни в один из представленных фенотипов, что обусловлено наличием у

Таблица 2. Распределение вариантов фенотипических проявлений в зависимости от типа амилоидоза

Table 2. Distribution of phenotype variants by the type of amyloidosis

	AL, абс. (%)	ATTR, абс. (%)	p<0,05
РФ	1 (3,7)	0	
ГФ	8 (29,6)	8 (29,6)	–
ГФ+РФ	12 (44,4)	11 (40,7)	–
ГФ+РФ+ФВ<50%	4 (14,8)	5 (18,5)	–
МСИ	2 (7,4)	2 (7,4)	–
НП*	0	1 (3,7)	

Примечание. НП – нехарактерные проявления.

Таблица 3. ЭхоКГ-параметры при различных фенотипах у пациентов с АКМП

Table 3. Echocardiographic parameters in patients with different ACM phenotypes

	ГФ	ГФ+РФ	ГФ+РФ+ФВ<50%	МСИ
Число пациентов, абс. (%)	16	23	9	4 (7,4)
иОЛП, мл/м ²	42,5 [37,1; 48,5]	46,1 [43,4; 53,4]	46,7 [37,0; 50,8]	31,2 [23,2; 42,9]
ПП, см ²	18,7 [17,1; 21,0]	22,5 [20,8; 24,3]	23,0 [19,0; 25,6]	15,5 [7,5; 27,9]
КДР, см	4,5 [4,0; 4,7]	4,4 [4,0; 4,5]	4,1 [3,8; 4,4]	4,7 [3,6; 5,6]
КСР, см	2,9 [2,6; 3,3]	2,9 [2,6; 3,0]	3,4 [2,9; 3,6]	2,6 [1,9; 3,2]
ТМЖП, см	1,6 [1,51; 1,69]	1,6 [1,46; 1,67]	1,6 [1,4; 2,1]	1,1 [0,8; 1,4]
ТЗСЛЖ, см	1,55 [1,44; 1,61]	1,57 [1,45; 1,7]	1,6 [1,5; 1,8]	1,1 [0,8; 1,3]
ОТС	0,67 [0,63; 0,78]	0,72 [0,65; 0,83]	0,80 [0,74; 0,90]	0,47 [0,27; 0,67]
УСПЖ, абс. (%)	6 (37,5)	17 (73,9)	7 (77,7)	0
СДЛА, мм рт. ст.	35,0 [30,3; 40,6]	45,0 [40,9; 47,0]	46,0 [36,2; 49,3]	31,0 [23,1; 36,8]
ФВ ЛЖ, %	58,5 [54,7; 59,9]	56,0 [54,6; 58,2]	42,0 [34,2; 45,3]	56,0 [51,5; 56,2]
GLS, %	-11,3 [-9,9; -12,9]	-10,4 [8,0; 11,1]	-6,3 [-5,1; -8,1]	-15,1 [-11,8; -19,5]
Типичный паттерн GLS, абс. (%)	15 (93,7)	22 (95,6)	9 (100)	2 (50)

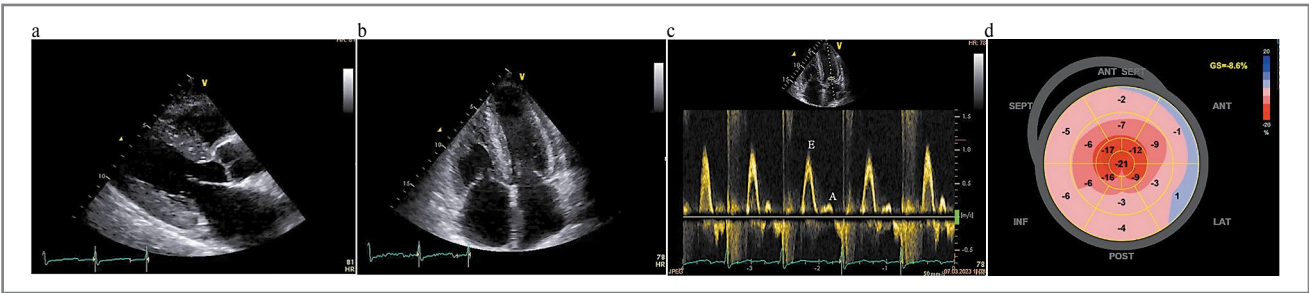


Рис. 4. Клинический пример 1. Пациент А. с AL-амилоидозом фенотипа ГФ+РФ: а, b – бивентрикулярное утолщение стенок со специфической «светящейся» структурой, дилатация полостей предсердий; с – рестриктивное нарушение диастолической функции ЛЖ (Е/А>2); d – характерный паттерн нарушения глобальной продольной деформации ЛЖ в виде базально-апикального градиента.

Fig. 4. Clinical case 1. Patient A. with AL-amyloidosis of the HP+RP phenotype: a, b – biventricular thickening of the walls with a specific "luminous" structure and atrial cavity dilation; c – restrictive impairment of LV diastolic function (E/A>2); d – a typical pattern of impaired LV global longitudinal strain with a basal-apical gradient.

пациента сопутствующей ишемической болезни сердца и зоной нарушения локальной сократимости.

ЭхоКГ-параметры при различных фенотипах у пациентов с АКМП представлены в табл. 3.

При фенотипе ГФ+РФ+ФВ<50% определялись достоверно большие показатели толщины задней стенки ЛЖ –

Таблица 4. Поражение клапанов сердца в зависимости от типа амилоидоза

Table 4. Involvement of the heart valves by the type of amyloidosis

	AL, абс. (%)	ATTR, абс. (%)	p<0,05
АС	0	5	0,009
Митральная недостаточность	2	7	0,035
Трикуспидальная недостаточность	2	5	–

ТЗСЛЖ (p=0,025), ОТС (p=0,010), в свою очередь GLS ЛЖ оказалась достоверно ниже (p=0,001).

Выявлены значимые отличия в размере ПП (p=0,036), уровне систолического давления в легочной артерии – СДЛА (p=0,001) и утолщении свободной стенки ПЖ – УСПЖ (p=0,007) в группе ГФ+РФ.

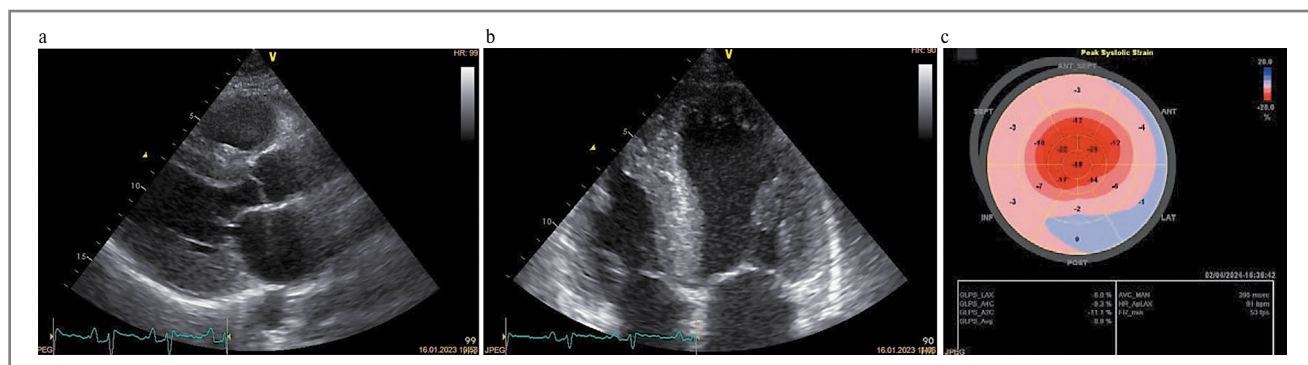


Рис. 5. Клинический пример 3. Пациент М. с AL-амилоидозом ГФ: а–с – выраженное утолщение стенок миокарда ЛЖ с характерным паттерном нарушения глобальной продольной деформации ЛЖ.

Fig. 5. Clinical case 3. Patient M. with HP AL-amyloidosis: а–с – pronounced thickening of the LV myocardial walls with a typical pattern of impaired LV global longitudinal strain.

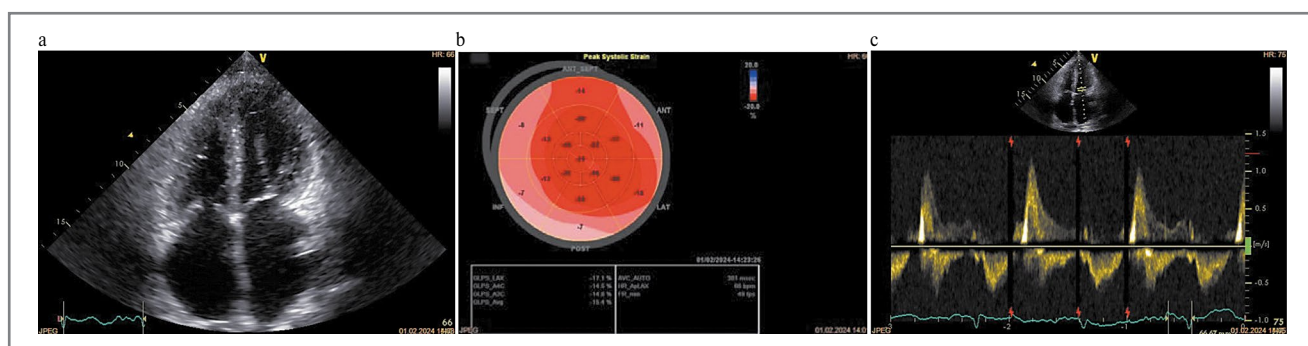


Рис. 6. Клинический пример 4. Пациентка А. с AL-амилоидозом истинно РФ: а–с – дилатация полостей обоих предсердий, рестриктивное нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ, стенки миокарда ЛЖ < 1,2 см. Паттерн нарушения глобальной продольной деформации ЛЖ, соответствующий амилоидозу сердца.

Fig. 6. Clinical case 4. Patient A. with true RP AL-amyloidosis: а–с – both atria dilation, restrictive impairment of LV diastolic function ($E/A > 2$), the LV myocardium wall < 1.2 cm. Pattern of impaired LV global longitudinal strain, corresponding to cardiac amyloidosis.

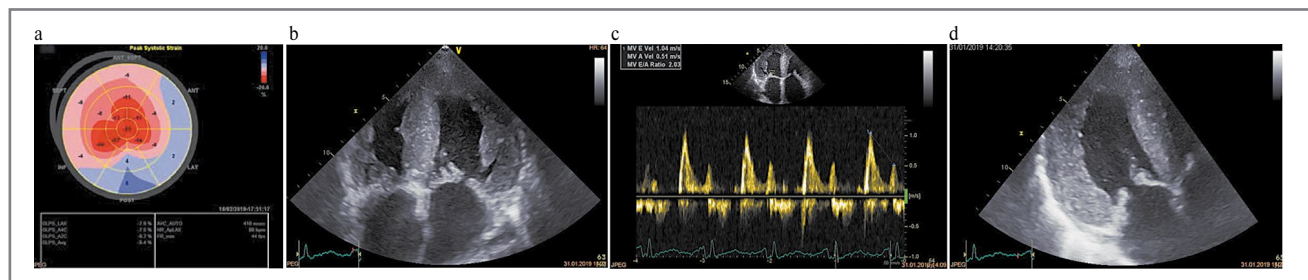


Рис. 7. Клинический пример 2. Пациентка Х. с ATTRh-амилоидозом фенотипа ГФ+РФ+ФВ<50% и поражением клапанов сердца: а–д – выраженное утолщение стенок миокарда ЛЖ и ПЖ, нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ по рестриктивному типу ($E/A > 2$), утолщение створок митрального и трикуспидального клапанов, типичный паттерн нарушения глобальной продольной деформации ЛЖ, ФВ ЛЖ 42%.

Fig. 7. Clinical case 2. Patient X. with ATTRh-amyloidosis of the HP+RP+EF<50% phenotype and heart valve involvement: а–д – pronounced thickening of LV and RV walls, restrictive impairment of LV diastolic function ($E/A > 2$), thickening of the mitral and tricuspid valve leaflets, a typical pattern of impaired LV global longitudinal strain, LV EF 42%.

Большинство пациентов из группы ГФ, ГФ+РФ и все пациенты ГФ+РФ+ФВ<50% имели характерную картину нарушения GLS ЛЖ.

Дополнительно в обеих группах проанализировано наличие поражения клапанов сердца, результаты представлены в табл. 4.

Поражение клапанов достоверно чаще встречалось у пациентов с ATTR-амилоидозом. При детальном анализе подгруппы определялось преимущественно изо-

лированное поражение аортального клапана в виде стеноза устья аорты при ATTRwt-типе и сочетанное поражение митрального и трикуспидального клапанов с формированием тяжелой недостаточности у пациентов ATTRh-типа (рис. 7).

Обсуждение

С появлением новых методов специфического лечения, эффективного на ранних этапах заболевания, актуальны-

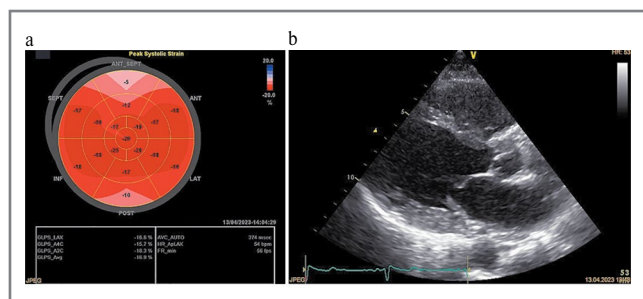


Рис. 8. Клинический пример 5. Пациентка К. с AL-амилоидозом и МСИ. Показатель глобальной продольной деформации (GLSavg) 16,9% с отсутствием базально-апикального градиента, толщина стенок миокарда ЛЖ 1,1–1,2 см.

Fig. 8. Clinical case 5. Patient K. with AL-amyloidosis and minimal structure changes. Global longitudinal strain index (GLSavg) 16.9% with no basal-apical gradient; LV myocardial wall thickness 1.1–1.2 cm.

ми остаются своевременная диагностика и определение типа АКМП.

В настоящее время с учетом расширения диагностических возможностей АКМП нельзя однозначно связать только с одним из вариантов кардиомиопатий [15].

Согласно результатам нашего исследования наиболее частым вариантом в обеих группах пациентов является сочетание ГФ+РФ, что, вероятно, обусловлено диагностикой АКМП на поздних стадиях, когда помимо утолщения стенок ЛЖ происходит формирование рестриктивной патофизиологии [14, 18]. У группы пациентов с ГФ+РФ+ФВ<50% оказался ниже показатель продольной деформации ЛЖ, что характеризует тяжелое течение АКМП и по данным литературы сопряжено с ухудшением прогноза [12].

Нередко встречался ГФ АКМП, характеризующийся утолщением стенок ЛЖ и ПЖ, преимущественно симметричного характера и, как правило, с отсутствием SAM-феномена и обструкции выносящего тракта ЛЖ. Однако, учитывая наличие выраженного утолщения стенок миокарда ЛЖ при РФ, можно предположить, что ГФ, в особенности у пациентов с ATTR-амилоидозом, предшествует стадии формирования рестриктивной патофизиологии [19].

Следует отметить, что только в группе пациентов ATTR-амилоидоза, а именно с ATTRwt-типом, определялись случаи с формированием стеноза устья аорты. Механизм, связывающий АС и ATTR-амилоидоз, в настоящее время до конца не известен. С одной стороны, современные данные свидетельствуют о том, что предшественники амилоида могут откладываться в тканях клапана путем диффузии через эндотелий мелких сосудов и задерживаться в тканях клапана из-за отсутствия лимфатических сосудов [20]. С другой стороны, взаимодействие между ионами кальция и тетрамерами транстиретина может повышать восприимчивость белка к протеолитическому расщеплению и затем к отложению амилоида у пациентов с кальцинозом аортального клапана [21].

Кроме того, у пациентов с ATTRh-амилоидозом и фенотипом ГФ+РФ достоверно чаще присутствовало пораже-

ние митрального и трикуспидального клапанов с формированием тяжелой недостаточности – это можно объяснить тем, что более длительное прогрессирование заболевания в сравнении с AL-амилоидозом позволяет амилоиду медленно откладываться на клапанах сердца и подклапанных структурах, что приводит к их дисфункции [22].

МСИ (рис. 8) присутствовали у 2 пациентов с ATTRh, которые имели более выраженные экстракардиальные проявления, и у 2 пациентов с AL-амилоидозом, диагностированным на начальной стадии заболевания.

Большинство пациентов из групп ГФ, ГФ+РФ, ГФ+РФ+ФВ<50%, характеризовались нарушением GLS ЛЖ в виде базально-апикального градиента. Однако отсутствие характерной картины, вероятно, связано с выраженным нарушением внутрижелудочковой проводимости в группе ГФ и наличием постоянной предсердно-желудочковой стимуляции из группы ГФ+РФ, что в целом согласуется с данными литературы [11, 12], но требует дальнейшего изучения.

Заключение

Проанализировав ЭхоКГ-данные пациентов, выявили следующие основные фенотипические проявления АКМП: ГФ, сочетание ГФ и РФ, а также сочетание ГФ и РФ при значении ФВ<50%. Поражение клапанов сердца достоверно чаще встречалось у пациентов с ATTR АКМП. Показатель GLS ЛЖ оказался достоверно ниже у пациентов с ГФ+РФ+ФВ<50%. Дальнейшее изучение различных ЭхоКГ-показателей у пациентов с различными типами амилоидоза может быть перспективным в плане ранней диагностики АКМП.

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

АКМП – амилоидная кардиомиопатия
 АС – аортальный стеноз
 ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
 ГФ – гипертрофический фенотип
 ДД – диастолическая дисфункция
 иОЛП – индексированный объем левого предсердия
 КДР – конечный диастолический размер
 КСР – конечный систолический размер
 ЛЖ – левый желудочек
 МСИ – минимальные структурные изменения
 ОТС – относительная толщина стенки
 ПЖ – правый желудочек
 ПП – правое предсердие

РФ – рестриктивный фенотип
 СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
 ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
 ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
 УСПЖ – утолщение свободной стенки правого желудочка
 ФВ – фракция выброса
 ЭхоКГ – эхокардиография
 AL-амилоидоз – амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов
 ATTRh – наследственный тип амилоидоза
 ATTRwt – дикий тип амилоидоза
 ATTR-амилоидоз – транстиретиновый амилоидоз
 GLS – глобальная продольная деформация

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med.* 2021;289(3):268-92. DOI:10.1111/joim.13169
- Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med.* 2017;84(12 Suppl. 3):12-26. DOI:10.3949/ccjm.84.s3.02
- Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2012;126(10):1286-300. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915
- Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clin Med (Lond).* 2018;18(Suppl. 2):s30-5. DOI:10.7861/clinmedicine.18-2-s30
- Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2 – evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol.* 2019;26(6):2065-123. DOI:10.1007/s12350-019-01760-6
- Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol.* 2021;110(4):479-506. DOI:10.1007/s00392-020-01799-3
- Kazi DS, Bellows BK, Baron SJ, et al. Cost-effectiveness of tafamidis therapy for transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Circulation.* 2020;141(15):1214-24. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045093
- Bistola V, Parisis F, Foukarakis E, et al. Practical recommendations for the diagnosis and management of transthyretin cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev.* 2021;26(4):861-79. DOI:10.1007/s10741-020-10062-w
- Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 2 of 2 – Diagnostic criteria and appropriate utilization. *J Nucl Cardiol.* 2020;27(2):659-73. DOI:10.1007/s12350-019-01761-5
- Терещенко С.Н., Жиров И.В., Моисеева О.М., и др. Практические рекомендации по диагностике транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП или транстиретинового амилоидоза сердца). *Терапевтический архив.* 2022;94(4):584-95 [Tereshchenko SN, Zhirov IV, Moiseeva OM, et al. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM or transthyretin cardiac amyloidosis). *Терапевтический Архив (Ter. Arkh.).* 2022;94(4):584-95 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.04.201465
- Cuddy SAM, Chetrit M, Jankowski M, et al. Practical Points for Echocardiography in Cardiac Amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2022;35(9):A31-40. DOI:10.1016/j.echo.2022.06.006
- Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart.* 2012;98(19):1442-8. DOI:10.1136/heartjnl-2012-302353
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2008;29(2):270-6. DOI:10.1093/eurheartj/ehm342
- 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
- Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. Болезни миокарда и перикарда. От синдромов к диагнозу и лечению. М. 2019 [Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA. Bolezni miokarda i perikarda. Ot sindromov k diagnozu i lecheniu. Moscow. 2019 (in Russian)].
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314. DOI:10.1016/j.echo.2016.01.011
- Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(1):1-64. DOI:10.1016/j.echo.2018.06.00418
- Rapezzi C, Aimo A, Barison A, et al. Restrictive cardiomyopathy: definition and diagnosis. *Eur Heart J.* 2022;43(45):4679-93. DOI:10.1093/eurheartj/ehac543
- Knight DS, Zumbo G, Barcella W, et al. Cardiac Structural and Functional Consequences of Amyloid Deposition by Cardiac Magnetic Resonance and Echocardiography and Their Prognostic Roles. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(5):823-33. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.02.016
- Marcoux J, Mangione PP, Porcari R, et al. A novel mechano-enzymatic cleavage mechanism underlies transthyretin amyloidogenesis. *EMBO Mol Med.* 2015;7(10):1337-49. DOI:10.15252/emmm.201505357
- Cantarutti C, Mimmi MC, Verona G, et al. Calcium Binds to Transthyretin with Low Affinity. *Biomolecules.* 2022;12(8):1066. DOI:10.3390/biom12081066
- Aimo A, Fabiani I, Maccarana A, et al. Valve disease in cardiac amyloidosis: an echocardiographic score. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2023;39:1873-87. DOI:10.1007/s10554-023-02901-2

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.01.2025



OMNIDOCTOR.RU

Предикторы развития правожелудочковой недостаточности у пациентов после имплантации устройства механической поддержки левого желудочка

Ж.А. Шахраманова✉, О.Ю. Нарусов, М.И. Макеев, С.М. Смирнов, Е.В. Дзыбинская, К.Г. Ганаев, А.А. Ширяев, И.А. Меркулова, Д.В. Певзнер, М.А. Саидова, С.Н. Терешенко

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

Аннотация

Цель. Определить предикторы ранней и поздней правожелудочковой недостаточности (ПЖН) по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) и катетеризации правых отделов сердца (КПОС) у пациентов с имплантированным устройством механической поддержки левого желудочка (LVAD – left ventricular assist device).

Материалы и методы. В исследование включены 23 пациента с имплантированным LVAD. До имплантации всем пациентам выполнена трансторакальная ЭхоКГ с комплексной оценкой правого желудочка (ПЖ) с применением технологии спекл-трекинг ЭхоКГ и 3D-ЭхоКГ, а также КПОС с измерением стандартных показателей и расчетом индекса пульсации легочной артерии PAr_i.

Результаты. При однофакторном анализе выявлены 9 ЭхоКГ-предикторов и один предиктор по данным КПОС – PAr_i. Наибольшей площадью под ROC-кривой обладали 3D-фракция выброса правого желудочка (ФВПЖ) – 0,841, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,677–1,006, чувствительность 0,889, специфичность 0,786; $p < 0,001$ с отрезным значением $\leq 42\%$ [отношение шансов (ОШ) 29,3 при 95% ДИ 2,6–336,4; $p = 0,007$] и PAr_i (площадь под ROC-кривой 0,869 при 95% ДИ 0,503–0,975, чувствительность 0,778, специфичность 0,857; $p < 0,001$) с пороговым значением ≤ 2 (ОШ 20 при 95% ДИ 1,2–333,3; $p = 0,035$). Комбинация этих показателей стала самой точной прогностической моделью (чувствительность 0,778, специфичность 1). Сочетание ЭхоКГ-параметров 3D-ФВПЖ и систолической скорости движения фиброзного кольца трикуспидального клапана по данным тканевой миокардиальной доплерографии обладает схожей чувствительностью (0,778) и чуть меньшей специфичностью (0,929).

Заключение. Оптимальный независимый ЭхоКГ-предиктор ранней ПЖН – 3D-ФВПЖ. Самой точной моделью оказалось сочетание 3D-ФВПЖ и PAr_i, однако комбинация только ЭхоКГ-параметров 3D-ФВПЖ и систолической скорости движения фиброзного кольца трикуспидального клапана по данным тканевой миокардиальной доплерографии уступает лишь немного в специфичности, что позволяет предварительно оценить риск ПЖН.

Ключевые слова: LVAD, искусственный левый желудочек, механическая поддержка кровообращения, правожелудочковая недостаточность
Для цитирования: Шахраманова Ж.А., Нарусов О.Ю., Макеев М.И., Смирнов С.М., Дзыбинская Е.В., Ганаев К.Г., Ширяев А.А., Меркулова И.А., Певзнер Д.В., Саидова М.А., Терешенко С.Н. Предикторы развития правожелудочковой недостаточности у пациентов после имплантации устройства механической поддержки левого желудочка. Терапевтический архив. 2025;97(4):322–328.
 DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203169

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Шахраманова Жанна Александровна** – аспирант
 отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности.
 E-mail: Jane-20498@mail.ru

Нарусов Олег Юрьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд.
 заболеваний миокарда и сердечной недостаточности

Макеев Максим Игоревич – врач ультразвуковой диагностики

Смирнов Станислав Максимович – врач ультразвуковой
 диагностики

Дзыбинская Елена Владимировна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр.
 лаб. анестезиологии и реанимации

Ганаев Камил Гаджимурадович – канд. мед. наук, мл. науч.
 сотр. лаб. микрохирургии сердца и сосудов отд-ния сердечно-
 сосудистой хирургии

Ширяев Андрей Андреевич – член-кор. РАН, д-р мед. наук,
 проф., рук. лаб. микрохирургии сердца и сосудов сердечно-
 сосудистой хирургии

Меркулова Ирина Алексеевна – врач-кардиолог палаты
 реанимации и интенсивной терапии, мл. науч. сотр. отд.
 неотложной кардиологии

Певзнер Дмитрий Вольфович – д-р мед. наук, гл. науч. сотр.
 отд. неотложной кардиологии

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

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

✉ **Janna A. Shahramanova.** E-mail: Jane-20498@mail.ru;
 ORCID: 0009-0007-9478-9530

Oleg Yu. Narusov. ORCID: 0000-0003-2960-0950

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

Stanislav M. Smirnov. ORCID: 0000-0003-3570-457X

Elena V. Dzybinskaia. ORCID: 0000-0002-1849-442X

Kamil G. Ganaev. ORCID: 0000-0002-8438-2450

Andrey A. Shiryaev. ORCID: 0000-0002-3325-9743

Irina A. Merkulova. ORCID: 0000-0001-7461-3422

Dmitry V. Pevzner. ORCID: 0000-0002-5290-0065

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

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

Predictors of right ventricular failure in patients after left ventricular assist device implantation

Janna A. Shahramanova✉, Oleg Yu. Narusov, Maksim I. Makeev, Stanislav M. Smirnov, Elena V. Dzybinskaia, Kamil G. Ganaev, Andrey A. Shiryayev, Irina A. Merkulova, Dmitry V. Pevzner, Marina A. Saidova, Sergey N. Tereshchenko

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Background. To determine predictors of early and late right ventricular failure (RVF) according to transthoracic echocardiography (TTEchoCG) and right heart catheterisation (RHC) in patients with left ventricular assist device (LVAD).

Materials and methods. Twenty-three patients with LVAD were included in the study. Before implantation, all patients underwent TTEchoCG with comprehensive evaluation of the right ventricle (RV) using speckle-tracking echocardiography (STE) and 3D-echocardiography (3D-RVEF), as well as RHC with measurement of standard indices and calculation of pulmonary artery pulsatility index (PAPi).

Results. The highest area under the ROC curve was the RV ejection fraction determined by 3D-RVEF (0.841 with 95% CI 0.677–1.006, sensitivity 0.889, specificity 0.786; $p < 0.001$) with a cut-off value $\leq 42\%$ (OR 29.3 with 95% CI 2.6–336.4; $p = 0.007$) and PAPi (area on ROC curve 0.869 with 95% CI 0.503–0.975, sensitivity 0.778, specificity 0.857; $p < 0.001$) with a threshold value ≤ 2.2 (OR 20 with 95% CI 1.2–333.3; $p = 0.035$). The combination of these parameters was the most accurate prognostic model (sensitivity 0.778, specificity 1). The combination of echocardiographic parameters – 3D-RVEF and systolic velocity of the tricuspid valve fibrous ring according to tissue myocardial Doppler (TMD: S'ml) has similar sensitivity (0.778) and slightly lower specificity (0.929).

Conclusion. The optimal independent echocardiographic predictor of early RVF is 3D-RVEF. The combination of 3D-RVEF and PAPi proved to be the most accurate model, but the combination of 3D-RVEF and S'ml-TMD echocardiographic parameters alone is only slightly inferior in specificity, which allows preliminary assessment of the risk of RVF.

Keywords: LVAD, artificial left ventricle, mechanical circulatory support, right ventricular failure

For citation: Shahramanova JA, Narusov OYu, Makeev MI, Smirnov SM, Dzybinskaia EV, Ganaev KG, Shiryayev AA, Merkulova IA, Pevzner DV, Saidova MA, Tereshchenko SN. Predictors of right ventricular failure in patients after left ventricular assist device implantation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(4):322–328. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203169

Введение

Имплантация устройства механической поддержки левого желудочка (left ventricular assist device – LVAD) – альтернативный метод лечения терминальной хронической сердечной недостаточности (ХСН) с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) [1]. Двухлетняя выживаемость после имплантации современных центрифугальных устройств с непрерывным потоком приближается к таковой после трансплантации сердца и достигает 79%, однако частота различных осложнений остается достаточно высокой [2]. Одно из наиболее распространенных и грозных осложнений – развитие правожелудочковой недостаточности (ПЖН) как в раннем послеоперационном, так и в отдаленном периоде. В консенсусе по механической поддержке кровообращения частота ее развития варьирует от 3 до 35% [3], а в крупном исследовании Momentum-3 составила 34% [4]. Распространенность зависит от исходной тяжести состояния пациентов, включенных в исследование, и использованных критериев диагноза ПЖН. Прогноз пациентов как с ранней, так и с поздней ПЖН значимо хуже, чем у пациентов без нее [5], поэтому в показаниях к имплантации устройства делается акцент на отсутствие тяжелой ПЖН [1]. Правильный отбор кандидатов на имплантацию LVAD помогает уменьшить риски осложнений и определяет успешное проведение операции и долгосрочный результат. Определение функции ПЖ на дооперационном этапе важно для понимания возможности имплантации LVAD. Недавнее исследование показало, что примерно у 43% амбулаторных пациентов с впервые диагностированной сердечной недостаточностью со сниженной ФВЛЖ уже наблюдается дисфункция ПЖ [6]. «Золотой стандарт» неинвазивной оценки внутрисердечной гемодинамики – трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ), однако из-за его формы и расположения подробное изучение работы ПЖ представляет сложности. Данные о прогностической значимости различных показателей противоречивы, и единой модели прогнозирования развития ПЖН не существу-

ет [7]. В большинстве центров окончательное решение о возможности имплантации принимается на основании результатов катетеризации правых отделов сердца (КПОС). Однако сейчас появились новые технологии ультразвуковых исследований, в том числе оценка деформации миокарда, 3D-режим, что позволяет более точно оценивать функцию ПЖ [8, 9]. На сегодняшний день в мире разрабатываются различные прогностические шкалы с использованием клинических критериев (профиль INTERMACS, потребность в инотропной поддержке) и гемодинамических параметров, полученных по данным ТТЭхоКГ и КПОС [10]. Тем не менее прогнозирование развития ПЖН остается нерешенной задачей, актуальность которой возрастает с учетом все большей распространенности применения LVAD в качестве целевой терапии.

Цель исследования – определение предикторов развития ранней и поздней ПЖН по данным ЭхоКГ и КПОС, а также создание моделей, показывающих вероятность развития ПЖН у пациентов с имплантированными LVAD.

Материалы и методы

Исследование выполнено в 2022–2023 гг. в рамках клинической апробации «Поддержание функции левого желудочка с применением метода имплантации центрифугальной системы вспомогательного кровообращения пациентам с хронической сердечной недостаточностью III или IV функционального класса (NYHA), не включенным в лист ожидания трансплантации сердца либо включенным, но находящимся в стадии жизнеугрожающей декомпенсации и ухудшения состояния здоровья» Минздрава России №2021-11-5. В исследование включены 23 пациента с имплантированным LVAD. Исходно всем пациентам выполнялась ТТЭхоКГ с определением функции правых камер сердца, в том числе с применением технологии спекл-трекинг ЭхоКГ и 3D-режима ЭхоКГ. Оценивались следующие показатели: передне-задний размер ПЖ (ПЗРПЖ), базальный размер ПЖ (БРПЖ), трикуспидальная регур-

гитация (ТР), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), фракция выброса ПЖ (ФВПЖ), фракция изменения площади ПЖ (RV FAC), продольная деформация миокарда свободной стенки правого желудочка (fwRVLS), соотношение fwRVLS/СДЛА, систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE), соотношение TAPSE/СДЛА, систолическая скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана по данным тканевой миокардиальной доплерографии (S' ml-ТМД), индекс сферичности ПЖ. Также всем пациентам выполнена КПОС с определением следующих параметров: центральное венозное давление (ЦВД), СДЛА, диастолическое давление в легочной артерии (ДДЛА), соотношение ЦВД/СДЛА, индекс пульсации легочной артерии, рассчитанный по формуле: $РАРi = \text{СДЛА} - \text{ДДЛА} / \text{ЦВД}$. Ранняя ПЖН определялась как клинические проявления (отеки, асцит, повышенное ЦВД) в течение первых 14 сут после имплантации устройства, требующие пролонгации введения инотропных препаратов более 7 сут, и/или как минимум двукратного увеличения дозы диуретической терапии, или имплантации ПЖ-обхода. Поздняя ПЖН диагностировалась в случае появления клинических признаков застоя по большому кругу кровообращения, требующих как минимум двукратного увеличения дозы диуретиков, более чем через 14 сут с момента имплантации LVAD.

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью пакета прикладных программ Excel 2010 и статистических программ SPSS 17.0.5. Описательная статистика количественных переменных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения (M) со стандартным отклонением (SD) при нормальном распределении и в виде медианы с межквартильным размахом [Me , Lq ; Uq] при ненормальном распределении. Для оценки диагностической значимости и отрезных значений предикторов применялся ROC-анализ. Оценка влияния факторов на исход проводилась с помощью одно- и многофакторного регрессионного анализа Кокса. Оценивали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) для каждой переменной. ОШ 1 указывало на отсутствие ассоциации, значение ОШ >1 – на положительную ассоциацию, а ОШ <1 – отрицательную ассоциацию. Оценка независимости параметров ЭхоКГ и РАРi выполнена при помощи логистической регрессии. Уровень статистической значимости установлен на уровне $p < 0,05$ для всех тестов.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в **табл. 1**.

Для поиска предикторов пациенты разделены на группы с учетом наличия ПЖН. Поздняя ПЖН в нашем исследовании развилась у 4 (17,4%) пациентов, из них только один не имел ПЖН в раннем послеоперационном периоде. У одного из пациентов поздняя ПЖН обусловлена повреждением свободной стенки ПЖ с необходимостью наложения заплаты из ксеноперикарда во время рестернотомии по поводу кровотечения. Пациент в дальнейшем анализе не учитывался. Малое число пациентов и факт наличия у них ПЖН как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде не позволяют проводить статистический анализ для выявления отдельных предикторов развития поздней ПЖН. Наиболее важный предиктор поздней ПЖН в нашем исследовании – ПЖН в раннем послеоперационном периоде.

В ходе анализа сформировано 2 группы: группа 1 – пациенты с ранней ПЖН (9 человек), группа 2 – пациенты

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Показатель	Значение
Возраст, лет	62 [54; 65]
Пол: мужчины, абс. (%)	23 (100)
Этиология ХСН, абс. (%):	
ИБС: ПИКС	13 (56,5)
ДКМП	10 (43,5)
ФК ХСН, абс. (%):	
III	19 (82,6)
IV	4 (17,4)
Класс INTERMACS, абс. (%):	
III	3 (13)
IV	19 (83)
V	1 (4)
Наличие ФП, абс. (%)	13 (56,5)
Пароксизмальная форма, абс. (%)	7 (53,8)
Постоянная форма, абс. (%)	6 (46,2)
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	3 (13)
ИМТ, кг/м ²	26 [23; 29]
NTproBNP, пг/мл	2239 [1623; 4057]
ФВЛЖ, %	23 [20; 24]

Примечание. ИБС: ПИКС – ишемическая болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, ИМТ – индекс массы тела, NTproBNP – мозговой натрийуретический пептид.

без ранней ПЖН (14 человек). Клинико-демографическая характеристика, данные ТТЭхоКГ и КПОС представлены в **табл. 2**.

При сопоставлении исходных параметров выявлены достоверные различия 9 ЭхоКГ-показателей, характеризующих работу правых отделов сердца: ПЗР ПЖ, БРПЖ, ТР, 3Д-ФВПЖ, RV FAC, fwRVLS, TAPSE/СДЛА, fwRVLS/СДЛА, S' ml-ТМД, а также одного параметра КПОС – РАРi. Интересно, что пациенты группы 1 имели не только признаки дисфункции ПЖ, но и худшую сократимость ЛЖ, больший его объем, а также тенденцию к более высоким значениям мозгового натрийуретического пептида.

ЭхоКГ-предикторы

Для поиска ЭхоКГ-предикторов развития ранней ПЖН проведен однофакторный регрессионный анализ. Свою значимость показали 9 параметров. При помощи ROC-анализа определены отрезные значения, обладающие наиболее высокой чувствительностью и специфичностью. Результаты представлены на **рис. 1** и в **табл. 3**.

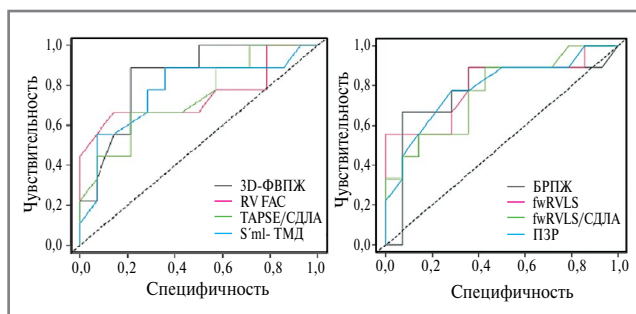
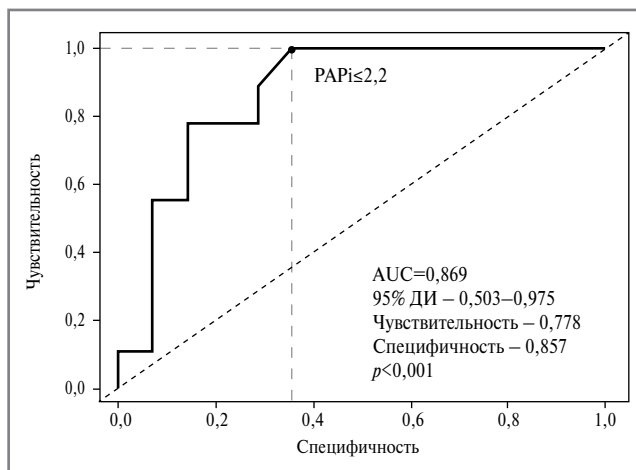
Показатель со 100% специфичностью, но недостаточно высокой чувствительностью (0,556) – fwRVLS со значением $\leq -16\%$. Оптимальным соотношением чувствительности/специфичности (0,889/0,786) обладает 3Д-ФВПЖ – площадь под кривой 0,841 (95% ДИ 0,677–1,006) при 3Д-ФВПЖ $\leq 42\%$.

Таблица 2. Характеристика групп пациентов, включенных в исследование**Table 2. Characterisation of the patient groups included in the study**

Показатель	Группа 1 (n=9)	Группа 2 (n=14)	p
Возраст, лет	57,1±11,6	60,5±9,4	0,451
Этиология, абс. (%):			
ИБС	6 (66,7)	10 (71,4)	0,813
ДКМП	3 (33,3)	4 (28,6)	0,813
ФВЛЖ, %	19,6±3,1	23,4±3,2	0,011
КДР, см	7,8±0,7	7,4±0,6	0,174
КДО ЛЖ, мл	376,9±114,7	296,4±67,4	0,045
СДЛА, мм рт. ст.	35,0 [27,0; 42,0]	28,5 [23,0; 39,0]	0,174
Степень ТР, абс. (%)			
<2	4 (44,4)	13 (92,9)	0,012
≥2	5 (55,6)	1 (7,1)	
ПЗР, см	3±0,5	2,55±0,4	0,022
БРПЖ, см	4,6 [4,3; 4,7]	3,6 [3,2; 4,4]	0,029
Длинник ПЖ, см	8,0±1,0	7,6±0,8	0,356
TAPSE, см	1,3 [1,2; 1,7]	1,68 [1,6; 1,9]	0,113
3D-ФВПЖ, %	37,6±6,4	46,3±6,8	0,006
RV FAC, %	34,2±10,5	42,9±8,6	0,041
fwRVLS, %	-15,9±6,2	-21,9±4,2	0,011
TAPSE/СДЛА	0,04±0,02	0,06±0,02	0,047
fwRVLS/СДЛА	-0,49±0,26	-0,76±0,25	0,023
ПЖ/ЛЖ	0,65±0,10	0,56±0,09	0,058
Индекс сферичности	0,55±0,05	0,50±0,08	0,094
S'ml- ТМД	7,6±1,4	8,9±1,1	0,021
NT-proBNP, пг/мл	2963,0 [1731,0; 4419]	2015,5 [1060,0; 3218,0]	0,166
ЦВД, мм рт. ст.	7,8±2,9	5,8±3,6	0,177
ДЗЛК, мм рт. ст.	18,2±6,8	16,6±6,8	0,658
ЦВД/ДЗЛК	0,44±0,1	0,34±0,14	0,076
СДЛА, мм рт. ст.	40,9±17,2	38,9±15,3	0,925
СрДЛА, мм рт. ст.	26,6±12,3	26,5±11,5	1,000
ЛСС, ед. Вуда	2,86±1,3	2,55±1,2	0,488
РАРi	2,0±0,9	3,8±1,3	0,003

Примечание. КДР – конечно-диастолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, ДЗЛК – давление закаливания в легочной артерии, СрДЛА – среднее давление в легочной артерии, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление.

Этот же показатель в наибольшей степени влияет на вероятность развития ранней ПЖН (ОШ 29,3 при 95% ДИ 2,6–336,4; $p=0,007$); табл. 4. Другие анализируемые ЭхоКГ-параметры также связаны с более высоким риском развития ПЖН, однако их значимость меньше либо они имеют худшее соотношение чувствительности/специфичности.

**Рис. 1. ЭхоКГ-предикторы. ROC-анализ.****Fig. 1. Echocardiographic predictors. ROC-analysis.****Рис. 2. Предикторы по данным КПОС. ROC-анализ.****Fig. 2. Predictors identified by right heart catheterisation data.**

Предикторы по данным КПОС

Из всех инвазивных параметров центральной гемодинамики статистически значимо между 2 группами различался только РАРi. Этот же показатель в ходе ROC-анализа продемонстрировал наибольшую прогностическую ценность (площадь под ROC-кривой 0,869 при 95% ДИ 0,503–0,975; $p<0,001$, чувствительность 0,778, специфичность – 0,857). Вероятность наступления ранней ПЖН статистически значимо выше при наличии у пациентов значения РАРi≤2,2 (рис. 2), ОШ – 24,5 при 95% ДИ 2,4–200,0; $p=0,006$.

Независимые предикторы ранней ПЖН

Для выявления независимых от РАРi ЭхоКГ-предикторов ПЖН проведен анализ с использованием бинарной логистической регрессии. Только 3D-ФВПЖ сохранила свою значимость после корректировки на РАРi (ОШ 20 при 95% ДИ 1,2–333,3; $p=0,035$). Связь между другими информативными параметрами и ПЖН перестала быть значимой.

Модели прогнозирования ПЖН

Параметры, показавшие свою связь с ПЖН при однофакторном анализе, включены в различные прогностические модели. Наибольшую специфичность в 100% продемонстрировала комбинация РАРi и 3D-ФВПЖ, чувствительность составила 0,778. Модель, включающая только ЭхоКГ-показатели 3D-ФВПЖ и S'ml-ТМД, несколько уступила в специфичности (0,929), но сохранила такую же чувствительность (0,778) – ОШ 45,5 при 95% ДИ 3,5–594,7; $p=0,001$.

Таблица 3. ЭхоКГ-предикторы. ROC-анализ
Table 3. Echocardiographic predictors. ROC-analysis

Маркер	Оптимальное отрезное значение	AUC	95% ДИ	Чувствитель- ность	Специфич- ность	p
3D-ФВПЖ, %	42	0,841	0,677–1,006	0,889	0,786	<0,001
fwRVLS, %	-16	0,798	0,587–1,008	0,556	1,000	0,006
ПЗР, см	2,8	0,790	0,585–0,994	0,778	0,714	0,006
S' ml-TМД	8,7	0,778	0,561–0,994	0,889	0,643	0,012
БППЖ, см	4,6	0,774	0,541–1,006	0,667	0,929	0,021
fwRVLS/СДЛА	-0,667	0,766	0,559–0,973	0,889	0,571	0,012
RV FAC, %	35	0,750	0,508–0,992	0,667	0,857	0,042
TAPSE/СДЛА	0,049	0,742	0,527–0,958	0,667	0,786	0,028

Таблица 4. ЭхоКГ-предикторы. Однофакторный
регрессионный анализ
Table 4. Echocardiographic predictors. Single-factor
regression analysis

Маркер	p	ОШ	95% ДИ	
			Нижняя	Верхняя
fwRVLS	0,024	16,1	1,4	200,0
БППЖ	0,009	26,3	2,2	333,3
3D-ФВПЖ	0,007	29,3	2,6	336,4
ПЗР ПЖ	0,029	8,8	1,24	62,5
fwRVLS/СДЛА	0,047	10,6	1,0	111,1
S' ml-TМД	0,026	14,5	1,4	142,9
RV FAC	0,017	12,0	1,6	90,9
TAPSE/СДЛА	0,038	7,4	1,1	47,6
TP	0,018	16,25	1,4	183,1

Обсуждение

ПЖН – одно из наиболее распространенных осложнений, значимо ухудшающее прогноз пациентов с имплантированным LVAD [11]. Вместе с тем четкие общепринятые критерии ПЖН отсутствуют. Только в 2024 г. в Клиническом консенсусном заявлении Ассоциации сердечной недостаточности (HFA) Европейского общества кардиологов предложены критерии ранней и поздней ПЖН [7]. Ранняя ПЖН определяется потребностью в ПЖ-обходе (любой продолжительности) или инотропной поддержке более 14 дней в первые 30 дней, а также рядом клинических, лабораторных и инструментальных признаков ПЖН или необходимостью в снижении производительности LVAD на 30% и более. В большинстве работ в качестве критериев ПЖН используются потребность в ПЖ-обходе или пролонгации свыше 7 или 14 дней медикаментозной инотропной поддержки [5]. В ряде других исследований принимали во внимание потребность в увеличении доз диуретиков. Соответственно, и предикторы ПЖН, и их отрезные значения также разнятся. Еще одной причиной отличий может быть использование разных моделей LVAD. Кроме того, развитие ЭхоКГ привело к появлению новых технологий и показателей, которые достоверно характеризуют функцию ПЖ, но ранее не изучались в качестве предикторов ПЖН. Все это затрудняет сравнение результатов исследований. В нашей

работе частота развития ПЖН выше, чем в таких крупных исследованиях, как MOMENTUM 3, регистр INTERMACS, ELEVATE (52,2% vs 15,3–34,2%) [2, 3, 12]. Вероятно, причина таких различий – более мягкие критерии ПЖН в нашем исследовании, которые, помимо прочих, включали увеличение дозы диуретиков. В то же время тяжелая ПЖН, требующая установки правожелудочкового обхода, развилась только у 2 (15% от всех случаев ПЖН) пациентов, что сопоставимо с исследованием MOMENTUM 3 (12%) [2].

Прогнозирование развития ПЖН – важная задача на дооперационном этапе. В большинстве работ, и в клинической практике в первую очередь, во внимание принимаются показатели КПОС, наиболее информативный из которых – PAPi. В систематическом обзоре 2023 г. сообщалось о 10 исследованиях, показавших значимость PAPi в качестве предиктора развития ПЖН [13]. При этом пороговое значение индекса колебалось в широком диапазоне – от 0,8 до 3,3 [14, 15]. Авторы делают вывод о невозможности определить какое-либо одно значение, так как оно зависит от сосудистого легочного сопротивления. В нашем исследовании PAPi подтвердил свою прогностическую значимость с пороговым значением 2,2, наибольшей площадью под ROC-кривой и достаточно высокой чувствительностью и специфичностью.

Мнения об использовании ЭхоКГ-показателей в качестве предикторов ПЖН противоречивы. Например, в работе, выполненной в университете Сиены, наибольший вес имел fwRVLS с площадью под ROC-кривой 0,93. Его значение у пациентов с ПЖН в среднем составляло -7,9±1,29% vs -15,99±5,1% у пациентов без ПЖН [16]. Исследователями университета штата Юта показано, что единственный значимый прогностический ЭхоКГ-параметр – RV FAC с отрезным значением <35% [17]. М. Kukucka и соавт. опубликовали результаты, в которых среди большого количества исследуемых параметров наибольшую значимость показало соотношение ПЖ/ЛЖ>0,72 [18].

Наши результаты отчасти согласуются с уже опубликованными исследованиями. Так, наибольшую специфичность, равную 1,0, продемонстрировал fwRVLS, однако низкая чувствительность не позволяет использовать его в качестве единственного предиктора. Отличительная особенность нашего исследования – использование относительно новой технологии 3D-ЭхоКГ ПЖ. Этот режим позволяет точно оценить ФВПЖ, результаты такого измерения сопоставимы с «золотым стандартом» определения ФВПЖ – магнитно-резонансной томографией сердца [19]. В нашей работе показатель 3D-ФВПЖ≤42% обладал наилучшим соотношением чувствительности и специфично-

сти среди всех ЭхоКГ-параметров и в наибольшей степени связан с риском развития ПЖН с ОШ 29,3. Принципиально важно, что 3D-ФВПЖ – единственный ЭхоКГ-независимый от инвазивного показателя RARi предиктор ПЖН. ФВПЖ в 3D-режиме у пациентов перед имплантацией LVAD изучалась всего в нескольких исследованиях. В работе Н. Magunia и соавт. значимыми предикторами оказались 3D-ФВПЖ с отрезным значением 24,8% и fwRVLS, также измеренный в 3D-режиме, с отрезным значением -10,1%. В обоих случаях чувствительность составила 100% при практически одинаковой специфичности (61,9 и 66,7% соответственно). Особенность работы – чреспищеводное выполнение 3D-ЭхоКГ, а также строгие критерии ПЖН – потребность в ПЖ-обходе (проводилась в 3 случаях ПЖН из 5) или длительной инотропной поддержке [20]. По всей видимости, именно последним обстоятельством объясняются более низкие пороговые значения и низкая специфичность при высокой чувствительности. В еще одной работе, посвященной предимплантационной 3D-ЭхоКГ, свою значимость в качестве независимых предикторов ПЖН продемонстрировали индексированные объемы ПЖ, но не ФВПЖ, хотя она значимо ниже, чем у пациентов без ПЖН (19,6±11% vs 33,6±9%) [21]. Наглядно иллюстрирует информативность 3D-ФВПЖ для прогнозирования ПЖН тот факт, что у 2 пациентов, имевших показания к имплантации ПЖ-обхода, ФВПЖ оказалась намного ниже (26 и 29%), чем у других пациентов с ПЖН. Другой важный параметр, RARi, у одного из этих пациентов оставался хотя и ниже пороговой цифры, но относительно сохранным (2,1).

Для увеличения точности прогноза развития ПЖН мы создали несколько моделей. Наиболее специфичной (1,0) оказалась комбинация RARi и 3D-ФВПЖ, при этом чувствительность осталась на приемлемом уровне (0,778). Интересно, что ЭхоКГ-модель (3D-ФВПЖ + S'ml-ТМД) обладает такой же чувствительностью и незначительно уступает в специфичности. Ряд представленных в литературе моделей включают клинично-лабораторные предикторы и параметры центральной гемодинамики, такие как профиль INTERMACS, уровень креатинина, гемоглобина, тромбоцитов, легочное сосудистое сопротивление, ЦВД/давление закаливания в легочной артерии [17, 18]. Наиболее известны 4 модели: Michigan [22], EUROMACS-RHF [23], CRITT [24], шкала SIENA [10], а также калькулятор STOP-RVF [25]. Важное достоинство нашей модели – малое количество включенных в нее показателей, что делает ее удобной в применении. Более того, добавление других параметров только ухудшает их чувствительность.

Заключение

Лучшим и, что важно, независимым ЭхоКГ-предиктором развития ПЖН после имплантации LVAD оказалась ФВПЖ

(3D-ЭхоКГ). По своей чувствительности она превзошла инвазивный параметр RARi, незначительно уступив в специфичности. Комбинация этих 2 показателей оказалась самой точной прогностической моделью. Предварительно оценить риск ПЖН можно, используя только ЭхоКГ-параметры 3D-ФВПЖ и S'ml-ТМД, сочетание которых лишь немного уступает в специфичности, но обладает такой же чувствительностью.

Основное ограничение исследования – небольшая выборка пациентов. Это не позволяет нивелировать влияние случайных событий и может влиять на результаты исследования. Для подтверждения или опровержения результатов требуется проведение более крупных исследований.

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 одобрен локальным этическим комитетом (ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», протокол №294). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee (Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Minutes №294). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

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

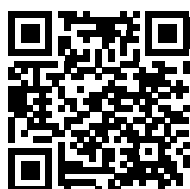
БРПЖ – базальный размер правого желудочка
ДДЛА – диастолическое давление в легочной артерии
ДИ – доверительный интервал
КПОС – катетеризация правых отделов сердца
ОШ – отношение шансов
ПЖН – правожелудочковая недостаточность
ПЗРПЖ – передне-задний размер правого желудочка
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
ТР – трикуспидальная регургитация
ТТЭхоКГ – трансторакальная эхокардиография
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФВПЖ – фракция выброса правого желудочка
ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦВД – центральное венозное давление
S'ml-ТМД – систолическая скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана по данным тканевой миокардиальной доплерографии
RV FAC – фракция изменения площади правого желудочка
fwRVLS – изменение деформации миокарда свободной стенки правого желудочка
LVAD (left ventricular assist device) – устройства механической поддержки левого желудочка
RARi – индекс пульсации легочной артерии, рассчитанный по формуле: СДЛА-ДДЛА/ЦВД
TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
- Mehra M, Cleveland J, Uriel N, et al. Primary results of long-term outcomes in the MOMENTUM 3 pivotal trial and continued access protocol study phase: a study of 2200 HeartMate 3 left ventricular assist device implants. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(8):1392-400. DOI:10.1002/ehf.2211
- Yuzefpolskaya M, Schroeder S, Houston B, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2022 Annual Report: Focus on the 2018 Heart Transplant Allocation System. *Ann Thorac Surg*. 2023;115:311-27. DOI:10.1016/j.athoracsur.2022.11.023
- Chatterjee A, Feldmann C, Hanke J, et al. The momentum of HeartMate 3: A novel active magnetically levitated centrifugal left ventricular assist device (LVAD). *J Thorac Dis*. 2018;10:1790-3. DOI:10.21037/jtd.2017.10.124
- Wagner T, Bernhardt A, Magnussen C, et al. Right heart failure before LVAD implantation predicts right heart failure after LVAD implantation – Is it that easy? *J Cardiothorac Surg*. 2020;15(1). DOI:10.1186/s13019-020-01150-x
- Ramandi M, Melle J, Gorter T, et al. Right ventricular dysfunction in patients with new-onset heart failure: longitudinal follow-up during guideline-directed medical therapy. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(12):2226-34. DOI:10.1002/ehf.2721
- Adamopoulos S, Bonios M, Gal T, et al. Right heart failure with left ventricular assist devices: Preoperative, perioperative and postoperative management strategies. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2024;26(11):2304-22. DOI:10.1002/ehf.3323
- Stainback R, Estep J, Agler D, et al. Echocardiography in the Management of Patients with Left Ventricular Assist Devices: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(8):853-909. DOI:10.1016/j.echo.2015.05.008
- Estep J, Nicoara A, Cavalcante J, et al. Recommendations for Multimodality Imaging of Patients With Left Ventricular Assist Devices and Temporary Mechanical Support: Updated Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2024;37(9):820-71. DOI:10.1016/j.echo.2024.06.005
- Cameli M, Loiacono F, Sparla S, et al. Systematic left ventricular assist device implant eligibility with non-invasive assessment: The siena protocol. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2017;25(2):39-46. DOI:10.4250/jcu.2017.25.2.39
- Shad R, Fong R, Quach N, et al. Long-term survival in patients with post-LVAD right ventricular failure: multi-state modelling with competing outcomes of heart transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40(8):778-85. DOI:10.1016/j.healun.2021.05.002
- Mehra M, Castagna F, Butler J. The transformative potential of left ventricular assist devices in advanced heart failure: no more a therapeutic orphan. *Eur Heart J*. 2024;45(8):626-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehad555
- Yim I, Khan-Kheil A, Drury N, Lim H. A systematic review and physiology of pulmonary artery pulsatility index in left ventricular assist device therapy. *Interdisc Cardiovasc Thorac Surg*. 2023;36(5). DOI:10.1093/icvts/ivad068
- Nitta D, Kinugawa K, Imamura T, et al. A useful scoring system for predicting right ventricular assist device requirement among patients with a paracorporeal left ventricular assist device. *Int Heart J*. 2018;59(5):983-90. DOI:10.1536/ihj.17-487
- Gonzalez M, QWang, Yaranov D, et al. Dynamic Assessment of Pulmonary Artery Pulsatility Index Provides Incremental Risk Assessment for Early Right Ventricular Failure After Left Ventricular Assist Device. *J Card Fail*. 2021;27(7):777-85. DOI:10.1016/j.cardfail.2021.02.012
- Stricagnoli M, Sciacaluga C, Mandoli G, et al. Clinical, echocardiographic and hemodynamic predictors of right heart failure after LVAD placement. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2022;38(3):561-70. DOI:10.1007/s10554-021-02433-7
- Silverton N, Patel R, Zimmerman J, et al. Intraoperative Transesophageal Echocardiography and Right Ventricular Failure After Left Ventricular Assist Device Implantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(5):2096-103. DOI:10.1053/j.jvca.2018.02.023
- Kukucka M, Stepanenko A, Potapov E, et al. Right-to-left ventricular end-diastolic diameter ratio and prediction of right ventricular failure with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(1):64-9. DOI:10.1016/j.healun.2010.09.006
- Shimada Y, Shiota M, Siegel R, Shiota T. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: A meta-analysis study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(9):943-53. DOI:10.1016/j.echo.2010.06.029
- Magunia H, Dietrich C, Langer H, et al. 3D echocardiography derived right ventricular function is associated with right ventricular failure and mid-term survival after left ventricular assist device implantation. *Int J Cardiol*. 2018;272:348-55. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.06.026
- Kiernan M, French A, DeNofrio D, et al. Preoperative three-dimensional echocardiography to assess risk of right ventricular failure after left ventricular assist device surgery. *J Card Fail*. 2015;21(3):189-97. DOI:10.1016/j.cardfail.2014.12.009
- Matthews J, Koelling T, Pagani F, Aaronson K. The Right Ventricular Failure Risk Score. A Pre-Operative Tool for Assessing the Risk of Right Ventricular Failure in Left Ventricular Assist Device Candidates. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(22):2163-72. DOI:10.1016/j.jacc.2008.03.009
- Soliman O, Akin S, Muslem R, et al. Derivation and validation of a novel right-sided heart failure model after implantation of continuous flow left ventricular assist devices. *Circulation*. 2018;137(9):891-906. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA
- Atluri P, Goldstone A, Fairman A, et al. Predicting right ventricular failure in the modern, continuous flow left ventricular assist device era. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(3):857-64. DOI:10.1016/j.athoracsur.2013.03.099
- Taleb I, Kyriakopoulos CP, Fong R, et al. Machine Learning Multicenter Risk Model to Predict Right Ventricular Failure After Mechanical Circulatory Support: The STOP-RVF Score. *JAMA Cardiol*. 2024;9(3):272-82. DOI:10.1001/jamacardio.2023.5372

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.01.2025



OMNIDOCTOR.RU

Стероид-сберегающее действие левелимаба при ревматоидном артрите в реальной практике

Л.В. Иванова^{1,2}, Е.Ю. Акулинушкина^{1,2}, А.Н. Ведёхина^{1,2}, Н.А. Гараева², А.Б. Рашитова^{1,2}, Н.М. Тараторкин³

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия;

²БУЗ УР «Республиканский клинично-диагностический центр» Минздрава Удмуртской Республики, Ижевск, Россия;

³АО «Биокад», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценить возможность снижения дозировки глюкокортикоидов (ГК) и их полной отмены у пациентов с ревматоидным артритом (РА) на фоне приема левелимаба (ЛВЛ) в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное наблюдательное исследование (срок – 1 год), проходившее в БУЗ УР РКДЦ с ноября 2022 по июль 2023 г. Все пациенты получали ГК на момент назначения ЛВЛ. Снижение дозировки ГК оценивали на 12, 24 и 52-й неделях от начала лечения ЛВЛ.

Результаты. В анализ включены 73 пациента с РА (60 женщин и 13 мужчин, средний возраст – 56,3±10,5 года). Средняя доза ГК на момент инициации ЛВЛ составила 5,7±2 мг/сут при средней длительности приема ГК 87,5 мес [7; 137]. ГК в дозировке ≥5 мг/сут получали 20 пациентов, включенных в наблюдение. Из 73 пациентов к концу исследования 22 (30,1%) человека достигли снижения дозировки ГК, а 36 (49,3%) – полной отмены ГК. Только 3 пациента получали ГК в дозировке ≥5 мг/сут через 52 нед. На фоне приема ЛВЛ пациенты продемонстрировали снижение клинико-лабораторной активности РА по индексам воспалительной активности РА: Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка – на 47,1%, Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов – на 48,2%. Отмечена положительная динамика лабораторных показателей, в частности снижение уровня С-реактивного белка на 90,5% и скорости оседания эритроцитов на 72%. В ходе наблюдения отмечен благоприятный профиль безопасности ЛВЛ. Наиболее часто регистрируемым нежелательным явлением стало повышение аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, зафиксированное у 41 (56,1%) пациента. Одно нежелательное явление отвечало критериям 3-й степени тяжести по СТАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events – Общие терминологические критерии нежелательных явлений) версии 5.0 – карцинома легкого с неуточненным клеточным типом I стадии.

Заключение. ЛВЛ является высокоэффективной опцией лечения пациентов с РА с благоприятным профилем переносимости и безопасности, на фоне которого возможны эффективное снижение дозы и полная отмена ГК.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, левелимаб, ингибитор рецептора интерлейкина-6, болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, глюкокортикоиды

Для цитирования: Иванова Л.В., Акулинушкина Е.Ю., Ведёхина А.Н., Гараева Н.А., Рашитова А.Б., Тараторкин Н.М. Стероид-сберегающее действие левелимаба при ревматоидном артрите в реальной практике. Терапевтический архив. 2025;97(4):329–335.

DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203232

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

В настоящее время в руках ревматолога находится большое количество терапевтических опций для пациентов с ревматоидным артритом (РА) [1]. Этот широкий спектр вариантов лечения позволяет врачу подобрать оптимальный метод для каждого пациента и, соответственно, достичь цели проводимой терапии, в частности ремиссии или низкой активности заболевания.

Применение глюкокортикоидов (ГК) для лечения РА в свое время стало настоящим прорывом в терапии [2], а в настоящее время они не теряют своей актуальности благодаря

их мощному противовоспалительному действию. Однако длительное лечение ГК сопряжено с множеством побочных эффектов, включая повышенный риск инфекций, риск прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороз, негативное влияние на метаболизм (повышенный вес, инсулинорезистентность, сахарный диабет) и др. Степень и вид побочных эффектов ГК зависят от длительности их применения, дозы, возраста пациента и его профиля коморбидности [3–6]. По этой причине во многих клинических рекомендациях [7], в том числе Ассоциации ревматологов России (АРР) 2021 г., рекомендовано назначать пероральные

Информация об авторах / Information about the authors

✉Иванова Лариса Владимировна – гл. внештатный специалист по ревматологии Минздрава Удмуртской Республики, ассистент каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ИГМА, зав. ревматологическим отд-нием БУЗ УР РКДЦ. E-mail: loraivanova7@mail.ru

Акулинушкина Екатерина Юрьевна – ассистент каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ИГМА, врач-ревматолог ревматологического отд-ния БУЗ УР РКДЦ

Ведёхина Анастасия Николаевна – ассистент каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ИГМА, врач-ревматолог ревматологического отд-ния БУЗ УР РКДЦ

Гараева Нурия Асафовна – врач-ревматолог ревматологического отд-ния БУЗ УР РКДЦ

Рашитова Алия Булатовна – ассистент каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ИГМА, врач-ревматолог ревматологического отд-ния БУЗ УР РКДЦ

Тараторкин Никита Михайлович – региональный медицинский советник АО «Биокад»

✉Larisa V. Ivanova. E-mail: loraivanova7@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0411-6118

Ekaterina Yu. Akulinushkina. ORCID: 0000-0002-9321-431X

Anastasia N. Vedekhina. ORCID: 0009-0004-0514-3040

Nuriya A. Garaeva. ORCID: 0009-0000-1909-1713

Aliya B. Rashitova. ORCID: 0009-0004-5299-0429

Nikita M. Taratorkin. ORCID: 0009-0005-7115-1513

Steroid-sparing effect of levilimab in rheumatoid arthritis in real practice

Larisa V. Ivanova^{✉1,2}, Ekaterina Yu. Akulinushkina^{1,2}, Anastasia N. Vedekhina^{1,2}, Nuriya A. Garaeva², Aliya B. Rashitova^{1,2}, Nikita M. Taratorkin³

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia;

²Republican Clinical Diagnostic Center, Izhevsk, Russia;

³JSC "BIOCAD", Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. Evaluation in real clinical practice steroid-sparing effect of levilimab therapy in patients with highly and moderately active rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. Retrospective observational study (1 year) held at the Republican Clinical Diagnostic Center for the period from November 2022 to July 2023. All patients received corticosteroids (CS) at the time of levilimab (LVL) administration. The assessment of the decrease in the dosage of CS was carried out at 12, 24 and 52 weeks from the start of LVL-therapy.

Results. The analysis included 73 patients with RA (60 women and 13 men, average age – 56.3 ± 10.5 years), the average dose of CS at the time of LVL initiation was 5.7 ± 2 mg/day with an average duration of CS intake of 87.5 months [7; 137]. Twenty patients included in the follow-up received CS at a dosage of ≥ 5 mg. Of the 73 patients, by the end of the study, it was possible to achieve a reduction in the dosage of CS in 22 (30.1%) patients, and complete elimination of CS in 36 patients (49.3%). Only 3 patients received CS at a dosage of ≥ 5 mg after 52 weeks. Against the background of taking LVL, patients showed a decrease in clinical and laboratory activity of RA according to the Disease Activity Score in 28 joints with C-reactive protein indices by 47.1% and Disease Activity Score in 28 joints with Erythrocyte Sedimentation Rate by 48.2%. The positive dynamics of laboratory parameters was noted – a decrease in the level of C-reactive protein by 90.5% and ESR by 72%. During the observation a favorable safety profile of LVL was noted. The most frequently reported adverse event was an increase in alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, recorded in 41 patients (56.1%). One adverse event met the criteria of severity 3 according to Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 – lung carcinoma with unspecified cell type, stage 1.

Conclusion. Levilimab is a highly effective therapy option for patients with RA with a favorable tolerability and safety profile, against which an effective dose reduction and complete elimination of steroids is possible.

Keywords: rheumatoid arthritis, levilimab, interleukin-6 receptor inhibitor, disease-modifying antirheumatic drugs, corticosteroids

For citation: Ivanova LV, Akulinushkina EYu, Vedekhina AN, Garaeva NA, Rashitova AB, Taratorkin NM. Steroid-sparing effect of levilimab in rheumatoid arthritis in real practice. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(4):329–335. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203232

ГК в комбинации со стандартными базисными противовоспалительными препаратами (СБПВП) в качестве bridge-терапии, т.е. на время проявления эффекта последних с последующим снижением дозы ГК до полной отмены, как только это будет клинически оправдано. Согласно клиническим рекомендациям АРР 2021 г. отменять ГК нужно в течение 3–6 мес от начала их применения. Однако на практике снижение дозировки ГК может быть затруднено [8, 9]. Так, у пациентов с длительной терапией ГК снижение суточной дозы может стать сложной задачей, даже в случае уменьшения активности РА или наступления ремиссии. Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) 2022 г. невозможность прекратить прием ГК из-за обострений РА на фоне снижения дозировки ГК свидетельствует о недостаточной эффективности стандартных БПВП и о необходимости коррективной или пересмотра текущей терапии [10, 11].

Применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для лечения РА позволило существенно повысить эффективность лечения РА. Кроме того, в мировой литературе встречаются публикации, в которых оценивается возможность снижения дозировки и отмены ГК у пациентов с РА на фоне приема ГИБП. Основным интерес представляют ингибиторы рецептора интерлейкина-6 (иИЛ-6р). Именно ИЛ-6 играет ключевую роль в развитии локальных и системных проявлений РА [12]. Одним из представителей класса иИЛ-6р является левилимаб (ЛВЛ) – рекомбинантное моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6 подкласса иммуноглобулина G1, которое связывает и блокирует как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6. Возможность оптимизации лечения РА путем постепенного снижения или полной отмены ГК на фоне применения ГИБП представляет большой интерес для практикующего ревматолога и требует более подробного изучения на российской популяции пациентов.

Цель исследования – оценить возможности снижения дозы или полной отмены ГК на фоне лечения ЛВЛ в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В анализ включены пациенты с достоверным диагнозом РА по классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги 2010 г., поступившие в клинику БУЗ УР РКДЦ с ноября 2022 по июль 2023 г. в связи с обострением или сохраняющейся активностью основного заболевания, а также вследствие необходимости назначения или изменения ранее проведенного лечения. В соответствии с клиническими рекомендациями АРР 2021 г., ввиду неэффективности предшествующей терапии, данным пациентам показано добавление ГИБП. Им назначен ЛВЛ. Все пациенты, включенные в исследуемую группу, регулярно получали пероральные ГК на момент инициации ЛВЛ либо ГК назначали одновременно с инициацией ЛВЛ.

После инициации ЛВЛ, коррекции индивидуальной терапевтической схемы пациенты выписаны для продолжения амбулаторного лечения.

Возможность снижения дозировки ГК оценивали на 12, 24 и 52-й неделях от инициации ЛВЛ. Оценивали эффективность проводимого лечения в динамике по данным клинических и лабораторных показателей, таких как индекс воспалительной активности РА с определением уровня С-реактивного белка (Disease Activity Score in 28 joints – DAS28-СРБ) и индекс воспалительной активности РА с определением скорости оседания эритроцитов (DAS28-СОЭ), упрощенного индекса активности заболевания (Simplified Disease Activity Index – SDAI), клинического индекса активности заболевания (Clinical Disease Activity Index – CDAI), СОЭ, СРБ. С целью оценки возникновения и степени выраженности нежелательных явлений

Таблица 1. Клиническая характеристика группы
Table 1. Clinical characteristics of the group

Показатель	Значение (n=73)
Пол: женщины/мужчины, абс. (%)	60 (82,19)/13 (17,81)
Возраст (лет), M±δ	56,3±10,5
Длительность болезни от первых симптомов (мес), Me [25; 75-й перцентили]	160,9 [71; 205]
Длительность болезни от постановки диагноза (мес), Me [25; 75-й перцентили]	135,4 [43; 180]
Серопозитивность по ревматоидному фактору, абс. (%)	65 (89,04)
Серопозитивность по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, абс. (%)	62 (84,93)
Клиническая стадия, абс. (%)	
Ранняя	1 (1,37)
Развернутая	28 (38,36)
Поздняя	44 (60,27)
Рентгенологическая стадия, абс. (%)	
I	2 (2,74)
II	26 (35,62)
III	29 (39,73)
IV	16 (21,92)
Системные проявления, абс. (%)	40 (54,79)
Синдром Шегрена	23 (31,51)
Анемия	13 (17,81)
Ревматоидные узелки	13 (17,81)
Полинейропатия	5 (6,85)
Другие	10 (13,7)
Осложнения РА, абс. (%)	71 (97,26)
Вторичный остеоартроз	70 (95,89)
Системный остеопороз	27 (36,99)
Остеонекроз	2 (2,74)
Синдром запястного канала	1 (1,37)
DAS28-СРБ, M±δ	5,3±1,15
DAS28-СОЭ, M±δ	5,6±1,23

(НЯ) в динамике оценивали лабораторные показатели, в частности общий анализ крови, биохимический анализа крови, в том числе аланинаминотрансферазу, аспартат-аминотрансферазу.

Количественные показатели при нормальном распределении признака приведены в виде среднего значения и стандартного отклонения, а также в виде медианы (Me) с 25 и 75-м перцентилиями.

Результаты
Пациенты

Исследуемую группу составили 73 пациента. Преобладали женщины (82,2%) средней и старшей возрастной

Таблица 2. Сопутствующая терапия группы
Table 2. Concomitant group therapy

Препарат	Значение (n=73)
сБПВП, абс. (%)	71 (97,3)
Метотрексат	50 (68,49)
Лефлуномид	17 (23,29)
Сульфасалазин	2 (2,74)
Гидроксихлорохин	1 (1,37)
Хлорохин	1 (1,37)
Не получали сБПВП	2 (2,74)
ГК, абс. (%)	73 (100)
Средняя суточная дозировка ГК на момент инициации ЛВЛ, M±δ	5,7±2 мг/сут
Длительность приема ГК до инициации ЛВЛ (мес), Me [25; 75-й перцентили]	87,5 [7; 137]
Пациенты, получающие ГК в дозировке ≥5 мг/сут на момент инициации ЛВЛ, абс. (%)	20 (27,4)
Пациенты, получающие ГК в дозировке ≥7,5 мг/сут на момент инициации ЛВЛ, абс. (%)	14 (19,8)
Предшествующая терапия ГИБП, абс. (%)	7 (9,6)
Ритуксимаб	3 (4,11)
Адалимумаб	2 (2,74)
Этанерцепт	1 (1,37)
Тоцилизумаб	1 (1,37)
Не получали ранее ГИБП, абс. (%)	66 (90,41)

группы (средний возраст – 56,3±10,5 года). Большинство пациентов были серопозитивными по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, а средние значения DAS28-СОЭ/СРБ соответствовали высокой активности РА. Более 1/2 пациентов, включенных в выборку, имели системные проявления РА. У 19 (26%) пациентов зафиксированы 2 и более системных проявления, у 71 (97,3%) – осложнения РА, среди которых чаще всего встречались вторичный остеоартроз и системный остеопороз (табл. 1).

На момент назначения ЛВЛ только 2 пациента не получали сБПВП по причине непереносимости. Наиболее часто применяемым сБПВП был метотрексат, который принимали более 1/2 пациентов. Предшествующая терапия ГИБП имела место у 7 пациентов (табл. 2).

Эффективность

В ходе проведения анализа подгруппы зарегистрированы снижение индексов клинической активности РА (DAS28-СРБ, DAS28-СОЭ, SDAI, CDAI) по сравнению с исходными значениями и снижение показателей лабораторной активности (СРБ, СОЭ) (табл. 3).

Средняя доза ГК на момент назначения ЛВЛ составила 5,7±2 мг/сут. При этом 20 пациентов получали ГК в дозировке ≥5 мг/сут. При анализе данной подгруппы через год полностью отменить ГК удалось у 36 (49,3%) пациентов, снизить дозировку – у 22 (30,1%) (рис. 1). ГК в дозировке ≥5 мг/сут через 12 мес получали только 3 пациента.

Таблица 3. Динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов с РА на терапии ЛВА, Ме (25; 75-й перцентили)
Table 3. Change over time of clinical and laboratory parameters in patients with rheumatoid arthritis during therapy with levilimab (LVL), Me (25th; 75th percentiles)

Показатель	Неделя			
	0	12	24	52
DAS28-CPБ	5,3 (4,6; 6,3)	3,5 (2,7; 4,2)	3 (2,3; 3,6)	2,8 (2,0; 3,5)
DAS28-COЭ	5,6 (4,8; 6,4)	3,6 (2,9; 4,1)	3 (2,4; 3,7)	2,9 (2,1; 3,7)
CPБ, мг/л	20,2 (6,1; 19,8)	2,6 (0,1; 4,0)	2,4 (0,0; 3,8)	1,9 (0,0; 2,6)
COЭ, мм/ч	30,0 (17,0; 45,0)	9,2 (5,0; 12,5)	8 (4,0; 11,5)	8,4 (3,0; 11)
CDAI	Н.Д.	15,7 (7,9; 21,2)	10,8 (4,7; 16,5)	10,6 (4,0; 14,5)
SDAI	Н.Д.	15,9 (8,1; 21,3)	11,1 (4,9; 16,6)	10,8 (4,0; 14,5)

Таблица 4. Стероид-сберегающий эффект на фоне приема ЛВА
Table 4. Steroid-sparing effect of LVL therapy

Показатель	Группа 1 (n=10)	Группа 2 (n=14)	Группа 3 (n=49)
Длительность приема ГК до инициации ЛВЛ (мес), Ме [25; 75-й перцентили]	0,55 [0,02; 1,19]	7,12 [4,93; 9,5]	128,32 [53,51; 153,93]
ГК≥5 мг/сут на момент инициации ЛВЛ, абс. (%)	3 (30)	6 (42,8)	11 (22,4)
Снижение ГК на 12-й неделе, абс. (%) / Отмена ГК на 12-й неделе, абс. (%)	4 (40)/4 (40)	2 (14,2)/3 (21,4)	11 (22,4)/0 (0)
Снижение ГК на 24-й неделе, абс. (%) / Отмена ГК на 24-й неделе, абс. (%)	3 (30)/3 (30)	4 (28,5)/2 (14,2)	14 (28,5)/4 (8,1)
Снижение ГК на 52-й неделе, абс. (%) / Отмена ГК на 52-й неделе, абс. (%)	0 (0)/1 (10)	2 (14,2)/5 (35,7)	13 (26,5)/15 (30,6)
ГК≥5 мг/сут на 52-й неделе, абс. (%)	0 (0)	1 (7,1)	2 (4)

Для более детального анализа стероид-сберегающего эффекта ЛВЛ пациентов разделили на 3 группы по длительности приема ГК до инициации ЛВЛ. Группу 1 составили 10 (13,7%) пациентов, группу 2 – 14 (19,1%), группу 3 – 49 (67,2%). В группе 1 пациенты принимали ГК менее 3 мес до инициации ЛВЛ, в группе 2 – от 3 мес до года, в группе 3 – более года до момента инициации ЛВЛ. Подробные данные по снижению и отмене дозировки ГК по группам представлены в табл. 4.

Пациенты группы 1 ожидаемо продемонстрировали более легкую возможность отмены ГК. У 4 (40%) человек удалось отменить ГК уже на 12-й неделе от момента инициации ЛВЛ. К 52-й неделе наблюдения лишь 2 (20%) пациента данной группы получали ГК (оба в дозе 2 мг/сут), при этом на 24-й неделе дозировка ГК у них уже была снижена. Если на момент инициации ЛВЛ 3 (30%) пациента группы 1 получали ГК в дозировке ≥5 мг/сут, то к 52-й неделе таких пациентов не осталось.

Пациенты группы 2 тоже показали хорошие результаты. К 12-й неделе у 3 (21,4%) человек удалось отменить ГК. К 52-й неделе только 4 (28,5%) пациента группы 2 получали ГК. В этой группе у одного пациента произошло увеличение дозы ГК. До инициации ЛВЛ данный пациент получал ГК в дозировке 12 мг/сут. На фоне приема ЛВЛ к 24-й неделе удалось снизить дозировку ГК до 4 мг/сут, но с 24 по 52-ю недели в связи с нарастанием активности РА потребовалось увеличение дозировки ГК до 8 мг/сут. К 52-й неделе только этот пациент в группе 2 получал ГК в дозировке ≥5 мг/сут, хотя на момент инициации ЛВЛ в приведенной группе 6 (42,8%) человек получали ГК в дозировке ≥5 мг/сут.

Пациенты группы 3, несмотря на более длительный прием ГК (средняя длительность приема ГК до момента

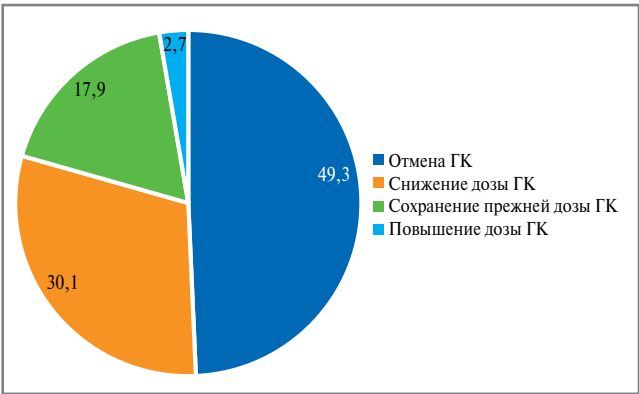


Рис. 1. Динамика применения ГК у пациентов с РА через 12 мес после инициации ЛВА, %.
Fig. 1. Dynamics of corticosteroid use in patients with rheumatoid arthritis 12 months after LVL initiation, %.

инициации ЛВЛ составила 128,32 [53,51; 153,93] мес), также смогли достичь снижения суточной дозировки ГК и его отмены. Следует подчеркнуть, что отмены ГК в данной группе удалось достичь не ранее 24-й недели приема ЛВЛ, причем только у 4 (8,1%) пациентов, хотя снижения дозировки на каждом этапе оценки достигали не менее 20% пациентов данной группы. Отмены ГК у значимого числа пациентов – у 15 (30,6%) – удалось достичь только к 52-й неделе лечения ЛВЛ. В группе 3 также был один пациент, которому пришлось повысить дозу ГК. На 24-й неделе у него удалось достичь отмены ГК, но с 24 по 52-ю неделю ГК назначен повторно в дозировке 2 мг/сут в связи с увеличением актив-

Таблица 5. НЯ особого интереса, абс. (%)
Table 5. Adverse events of special interest

НЯ	n=73	Степень тяжести по СТСАЕ 5.0	Связь с применением ЛВЛ по мнению врача
ОРВИ	19 (26,1)	1-я степень – 14	Сомнительная – 14
		2-я степень – 5	Возможная – 5
Герпес	7 (9,6)	1-я степень – 2	Сомнительная – 2
		2-я степень – 5	Возможная – 5
Повышение артериального давления	5 (6,8)	1-я степень – 3	Сомнительная – 2
		2-я степень – 2	Возможная – 3
Общие нарушения и реакции в месте введения	3 (4,1)	1-я степень – 2	Сомнительная – 2
		2-я степень – 1	Возможная – 1
Сонливость	2 (2,7)	1-я степень – 2	Возможная – 2
Баланопостит	1 (1,3)	2-я степень	Сомнительная
Карцинома легкого с неуточненным клеточным типом, стадия I	1 (1,3)	3-я степень	Сомнительная
Блефарит	1 (1,3)	2-я степень	Сомнительная

ности РА. На момент начала исследования 11 (22,4%) пациентов данной группы имели суточную дозу ГК≥5 мг. К концу наблюдения пациентов с дозой ГК≥5 мг/сут осталось только 2 (4%).

Безопасность

Во время наблюдаемого периода всех пациентов оценивали с точки зрения безопасности проводимого лечения и отклонений лабораторных показателей. За год наблюдения наиболее часто регистрируемым НЯ стало повышение аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, зафиксированное у 41 (56,1%) пациента. Данные отклонения имели 1 или 2-ю степень тяжести, что не требовало отмены лечения. На фоне продолжения терапии частота их возникновения не увеличивалась. В целом отклонение лабораторных значений было наиболее часто встречающимся НЯ (92%). Из остальных НЯ в течение года пациенты чаще сталкивались с различными инфекциями, что выявлено у 26 (35,6%) человек (табл. 5). Следует отметить, что из всех зарегистрированных НЯ лишь одно отвечало критериям 3-й степени тяжести по СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events – Общие терминологические критерии нежелательных явлений) версии 5.0, остальные НЯ имели 1 или 2-ю степень тяжести и в основном не нуждались в терапевтической коррекции.

Обсуждение

Полученные нами данные говорят о возможности оптимизации лечения РА за счет снижения дозировки и

полной отмены ГК на фоне применения ЛВЛ. При этом у пациентов, которым ГК назначены не ранее 6 мес до назначения ЛВЛ, существует высокая вероятность полной отмены ГК уже к 12-й неделе лечения ГИБП. В нашей выборке таких пациентов было 7. Все они прекратили прием ГК к 12-й неделе после инициации ЛВЛ, что удовлетворяет критериям bridge-терапии. К 24-й неделе удалось отменить ГК еще у 16 пациентов. Длительность применения ГК в анамнезе у них не превышала года до момента инициации ГИБП.

Известно, что длительная терапия ГК, особенно в высоких дозах, сопряжена с рядом нежелательных реакций, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы [13, 14]. Опубликованы данные, однозначно выявляющие связь между продолжительностью приема, дозой ГК и повышением риска больших кардиоваскулярных событий (Major Adverse Cardiovascular Events – MACE) у пациентов с РА. Так, в анализе данных 12 233 пациентов установлено нарастание риска MACE на 7% каждый месяц при приеме ГК в дозе ≥5 мг/сут, при этом дозировка ГК<5 мг/сут не показала повышения риска MACE [15]. Применение препаратов класса иИЛ-6р имеет доказательную базу в отношении не только снижения активности РА, но и возможности оптимизации лечения за счет снижения дозировки ГК. Внимания заслуживает анализ подгруппы из 307 пациентов, принимавших ГК в дозе более 5 мг/сут, которым назначен тоцилизумаб, из них 55% достигли целевой дозы ГК менее 5 мг/сут через 12 мес от старта терапии ГИБП [16]. В другом исследовании пациенты, получавшие ГК до инициации иИЛ-6р или начавшие прием ГК вместе с ГИБП, в 63% случаев смогли прекратить или снизить дозировку ГК на ≥5 мг/сут от исходного значения в течение 12 мес [17].

Данные, которые получены в ходе анализа результатов лечения наших пациентов и касались клинико-лабораторных показателей, а также профиля безопасности на фоне приема ЛВЛ, сопоставимы с результатами клинического исследования препарата [18]. Результаты нашего наблюдения подтверждают данные о снижении клинико-лабораторной активности РА при применении препарата ЛВЛ в дозировке 162 мг подкожно. Отмечено снижение индексов активности РА: DAS28-CPB, DAS28-COЭ, SDAI, CDAI, а также зафиксировано снижение уровня CPB, COЭ.

Следует отметить еще одну возможность для оптимизации лечения пациентов с РА, получающих ЛВЛ. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата ЛВЛ допустима опция изменения режима его введения при достижении пациентом ремиссии в виде применения в дозе 162 мг подкожно 1 раз в 2 нед. По результатам исследования SOLAR, при переключении пациентов, достигших ремиссии РА на 24-й неделе, на поддерживающий режим введения ЛВЛ наблюдаются сохранение ремиссии к 52-й неделе и рост числа пациентов, достигших ее [19]. В нашем анализе к 24-й неделе на режим 1 раз в 2 нед переведены 9 (12,3%) пациентов, к 52-й неделе – 29 (39,7%). В этой подгруппе только у 6 пациентов дозировка ГК осталась без изменения. У остальных 23 (79,3%) человек произошло либо снижение дозировки ГК, либо полная их отмена.

Профиль безопасности ЛВЛ в ходе исследования оценивается как положительный. Наиболее часто встречающиеся НЯ касались отклонения лабораторных показателей (92%), что соответствует ранее полученным данным безопасности ЛВЛ [20]. За год лечения зафиксировано лишь одно серьезное НЯ – карцинома легкого с неуточненным клеточным типом I стадии. Связь с препаратом оценивается как сомнительная.

Закключение

Таким образом, левилимаб является не только высокоэффективной опцией для лечения пациентов с РА с благоприятным профилем переносимости и безопасности, но и эффективным инструментом для оптимизации терапии РА за счет снижения дозы и полной отмены ГК.

Раскрытие интересов. Автор Н.М. Тараторкин является сотрудником АО «Биокад».

Disclosure of interest. The Author Nikita M. Taratorkin is employee of JSC "BIOCAD".

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

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

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании АО «Биокад». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by JSC "BIOCAD". During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

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

АРР – Ассоциация ревматологов России
ГИБП – генно-инженерный биологический препарат
ГК – глюкокортикоиды
иИЛ-6р – ингибитор рецептора интерлейкина-6
ЛВЛ – левилимаб
НЯ – нежелательное явление
РА – ревматоидный артрит
сБПВП – стандартный базисный противовоспалительный препарат
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
CDAI (Clinical Disease Activity Index) – клинический индекс активности заболевания

DAS28-СОЭ (Disease Activity Score in 28 joints) – индекс воспалительной активности ревматоидного артрита с определением скорости оседания эритроцитов
DAS28-СРБ – индекс воспалительной активности ревматоидного артрита с определением уровня С-реактивного белка
MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) – большие кардиоваскулярные события
SDAI (Simplified Disease Activity Index) – упрощенный индекс активности заболевания

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов Е.Л., Амирджанова В.Н., Олюнин Ю.А., и др. Применение метотрексата при ревматоидном артрите. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):435-49 [Nasonov EL, Amirjanova VN, Olyunin YA, et al. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. Recommendations of the All-Russian public organization "Association of Rheumatologists of Russia". *Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):435-49 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2023-435-449
2. Kondo T, Amano K. Era of steroid sparing in the management of immune-mediated inflammatory diseases. *Immunol Med*. 2018;41(1):6-11. DOI:10.1080/09114300.2018.1451593
3. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1905-13. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203249
4. Аронова Е.С., Белов Б.С., Гряднева Г.И. К вопросу о безопасности применения глюкокортикоидов в терапии ревматоидного артрита. *Современная ревматология*. 2023;17(3):89-95 [Aronova EA, Belov BS, Gridneva GI. Revisiting the question of the safety of glucocorticoids use of in the treatment of rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):89-95 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2023-3-89-95
5. Гордеев А.В., Матянова Е.В., Галушко Е.А. Длительный прием глюкокортикоидов больными активным ревматоидным артритом: терапевтический «стоп-кадр». *Терапевтический архив*. 2023;95(5):380-5 [Gordeev AV, Matyanova EV, Galushko EA. Long-term use of glucocorticoids in patients with active rheumatoid arthritis: therapeutic "freeze frame". *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(5):380-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.05.202196
6. Yu C, Jin S, Wang Y, et al. Remission rate and predictors of remission in patients with rheumatoid arthritis under treat-to-target strategy in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(3):727-38. DOI:10.1007/s10067-018-4340-7
7. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(7):924-39. DOI:10.1002/acr.24596
8. Галушко Е.А., Гордеев А.В., Матянова Е.В., и др. Труднолечимый ревматоидный артрит в реальной клинической практике. Предварительные результаты. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):661-6 [Galushko EA, Gordeev AV, Matyanova EV, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in real clinical practice. Preliminary results. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(5):661-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.05.201489
9. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18. DOI:10.1136/ard-2022-223356
10. Bergstra SA, Sepriano A, Kerschbaumer A, et al. Efficacy, duration of use and safety of glucocorticoids: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):81-94. DOI:10.1136/ard-2022-223358
11. Nagy G, Roodenrys NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):31-5. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217344
12. Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибция интерлейкина 6 при иммунновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-9 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-590-599

13. Conigliaro P, Minerba C, Vendola A, et al. The steroid-sparing effect of JAK inhibitors across multiple patient populations. *Front Immunol*. 2024;15:1376476. DOI:10.3389/fimmu.2024.1376476
14. André V, le Goff B, Leux C, et al. Information on glucocorticoid therapy in the main studies of biological agents. *Joint Bone Spine*. 2011;78(5):478-83. DOI:10.1016/j.jbspin.2011.01.001
15. So H, Lam TO, Meng H, et al. Time and dose-dependent effect of systemic glucocorticoids on major adverse cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(11):1387-93. DOI:10.1136/ard-2023-224185
16. Saraux A, Rouanet S, Flipo RM, et al. Glucocorticoid-sparing in patients suffering from rheumatoid arthritis and treated with tocilizumab: the SPARE-1 study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2):303-10.
17. Pappas DA, Etzel CJ, Zlotnick S, et al. Patterns of Prednisone Use in Patients with Rheumatoid Arthritis Initiating Treatment with Tocilizumab in Routine US Clinical Practice. *Rheumatol Ther*. 2019;6(3):421-33. DOI:10.1007/s40744-019-0162-6
18. Мазуров В.И., Королев М.А., Пристром А.М., и др. Эффективность и безопасность левилимаба в сочетании с метотрексатом при лечении пациентов с активным ревматоидным артритом, устойчивым к монотерапии метотрексатом (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, SOLAR). *Современная ревматология*. 2021;15(4):13-23 [Mazurov VI, Korolev MA, Prystrom AM, et al. Effectiveness and safety of levilimab in combination with methotrexate in treatment of patients with active rheumatoid arthritis resistant to methotrexate monotherapy (double-blinded randomized placebo controlled phase III clinical study SOLAR). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):13-23 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2021-4-13-23
19. Мазуров В.И., Ли́ла А.М., Королев М.А., и др. Эффективность и безопасность левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с активным ревматоидным артритом: результаты 56 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы SOLAR. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):87-99 [Mazurov VI, Lila AM, Korolev MA, et al. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: 56-week results of phase III randomized double-blind placebo-controlled trial SOLAR. *Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):87-99 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2023-87-99
20. Ли́ла А.М., Гайдукóва И.З., Аношенкова О.Н., и др. Эффективность и безопасность левилимаба при лечении ревматоидного артрита в реальной клинической практике: первые результаты наблюдательного исследования HELIOS. *Современная ревматология*. 2024;18(3):32-43 [Lila AM, Gaydukova IZ, Anoshenkova ON, et al. Efficacy and safety of levilimab in the treatment of rheumatoid arthritis in real-life clinical practice: first results of the HELIOS observational study. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):32-43 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2024-3-32-43

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.01.2025



OMNIDOCTOR.RU

Анемия и коморбидность у лиц старше 65 лет: данные российского исследования ЭВКАЛИПТ

Н.О. Ховасова[✉], Н.М. Воробьева, А.В. Наумов, И.П. Малая, Ю.В. Котовская, О.Н. Ткачёва

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

Аннотация

Обоснование. Анемия представляет собой существенную составляющую коморбидной патологии, одновременно являясь осложнением соматических заболеваний и фактором их прогрессирования. Коморбидные пациенты с низким гемоглобином имеют большее количество заболеваний, худшие параметры гериатрического статуса и самую низкую выживаемость. Особенно негативные последствия снижения гемоглобина отмечены у лиц старшей возрастной группы.

Цель. Изучить взаимосвязи между анемией и коморбидностью у пациентов в возрасте 65 лет и старше.

Материалы и методы. Представлены результаты субанализа многоцентрового одномоментного поперечного исследования ЭВКАЛИПТ, в котором участвовали 4308 человек, из них 30% – мужчины, в возрасте 65–107 лет (средний возраст – 78 лет). Оценивали коморбидную патологию и подсчитывали индекс коморбидности Charlson, изучали общий анализ крови.

Результаты. Частота коморбидной патологии составила 89%, анемии – 24%. Значение индекса коморбидности Charlson у пациентов с анемией было больше, чем у лиц без анемии – 5 (4; 7) против 4 (3; 6) баллов ($p < 0,001$). При увеличении значений индекса Charlson на каждый 1 балл шансы иметь анемию возрастают на 21% (отношение шансов 1,21; 95% доверительный интервал 1,17–1,25; $p < 0,001$). Многофакторный регрессионный анализ позволил идентифицировать 9 независимых предикторов наличия анемии (возраст ≥ 82 лет, мужской пол, инфаркт миокарда и инсульт в анамнезе, язвенную болезнь желудка, фибрилляцию предсердий, хроническую болезнь почек IV и V стадии, активное онкологическое заболевание, отсутствие артериальной гипертензии) с отношением шансов 1,25–3,14. При наличии 2–4 предикторов риск анемии увеличивается в 1,3–2,6 раза, 5 предикторов – почти в 5 раз, 6 и более – почти в 13 раз.

Заключение. Коморбидные пациенты являются группой риска по развитию анемии, что требует своевременного лечения, в том числе препаратами железа, в случае подтверждения абсолютного или функционального дефицита железа.

Ключевые слова: анемия, коморбидность, коморбидные заболевания, пожилой возраст, индекс коморбидности Charlson

Для цитирования: Ховасова Н.О., Воробьева Н.М., Наумов А.В., Малая И.П., Котовская Ю.В., Ткачёва О.Н. Анемия и коморбидность у лиц старше 65 лет: данные российского исследования ЭВКАЛИПТ. Терапевтический архив. 2025;97(4):336–343.

DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203197

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Ховасова Наталья Олеговна** – д-р мед. наук, проф. каф. болезней старения фак-та дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития, ст. науч. сотр. лаб. заболеваний костно-мышечной системы Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет). E-mail: natashahov@mail.ru

Воробьева Наталья Михайловна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Наумов Антон Вячеславович – д-р мед. наук, зав. лаб. заболеваний костно-мышечной системы Российского геронтологического научно-клинического центра, проф. каф. болезней старения фак-та дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Малая Ирина Павловна – канд. мед. наук, зав. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Котовская Юлия Викторовна – д-р мед. наук, зам. дир. по научной работе Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Ткачёва Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф., дир. Российского геронтологического научно-клинического центра, зав. каф. болезней старения фак-та дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

[✉]**Natalia O. Khovasova.** E-mail: natashahov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3066-4866

Natalya M. Vorobyeva. ORCID: 0000-0002-6021-7864

Anton V. Naumov. ORCID: 0000-0002-6253-621X

Irina P. Malaya. ORCID: 0000-0001-5964-5725

Yulia V. Kotovskaya. ORCID: 0000-0002-1628-5093

Olga N. Tkacheva. ORCID: 0000-0002-4193-688X

Anemia and comorbidity in people over 65: data from the Russian study EUCALYPTUS

Natalia O. Khovasova[✉], Natalya M. Vorobyeva, Anton V. Naumov, Irina P. Malaya, Yulia V. Kotovskaya, Olga N. Tkacheva

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. Anemia is an essential component of comorbidity, being both a complication of chronic diseases and a factor in their progression. Comorbidity patients with low hemoglobin have a greater number of diseases, worse geriatric status parameters and the lowest survival. Especially negative consequences of a decrease in hemoglobin were noted in people of the older age group.

Aim. To investigate the relationship between anemia and comorbidity in patients aged 65 years and older.

Materials and methods. The results of a sub-analysis of the multicenter cross-sectional study EUCALYPTUS, which involved 4308 people (30% of men) aged 65 to 107 years (average age – 78 years), are presented. The comorbidity was assessed and the Charlson comorbidity index was calculated, and the complete blood count was studied.

Results. The frequency of comorbidity was 89%, anemia – 24%. The value of the Charlson comorbidity index in patients with anemia was greater than in those without anemia – 5 (4; 7) vs. 4 (3; 6) points ($p < 0.001$). For every 1-point increase in Charlson index values, the odds of having anemia increase by 21% (odds ratio 1.21; 95% confidence interval 1.17–1.25; $p < 0.001$). Multivariate regression analysis identified 9 independent predictors of anemia (age ≥ 82 years, male, history of myocardial infarction and stroke, peptic ulcer disease, atrial fibrillation, stage 4 and 5 chronic kidney disease, active cancer, no hypertension) with an odds ratio of 1.25 to 3.14. In the presence of 2–4 predictors, the risk of anemia increases 1.3–2.6 times, 5 predictors – almost 5 times, 6 or more – almost 13 times.

Conclusion. Comorbidity patients are at risk for the development of anemia, which requires timely treatment, including iron supplements if absolute or functional iron deficiency is confirmed.

Keywords: anemia, comorbidity, comorbid diseases, advanced age, Charlson comorbidity index

For citation: Khovasova NO, Vorobyeva NM, Naumov AV, Malaya IP, Kotovskaya YuV, Tkacheva ON. Anemia and comorbidity in people over 65: data from the Russian study EUCALYPTUS. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(4):336–343.

DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203197

Введение

Коморбидная патология (наличие двух и более хронических заболеваний у одного человека) стала значимой проблемой как клинической медицины, так и общественного здравоохранения. Наличие коморбидной патологии приводит к снижению качества жизни, более тяжелому течению заболеваний, увеличению частоты обращений за медицинской помощью, госпитализаций, высокому уровню смертности и увеличению расходов на здравоохранение в целом [1].

По данным систематического обзора и метаанализа исследований 1992–2017 гг., глобальная распространенность коморбидности составила 33,1% [2]. Последние данные, представленные в метаанализе 2023 г., демонстрируют увеличение распространенности коморбидности до 37,2% [3]. Рост коморбидной патологии обусловлен высокой встречаемостью факторов риска, в том числе связанных с образом жизни, хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), доступностью современных диагностических методов, а также увеличением доли лиц пожилого и старческого возраста. С возрастом увеличивается как распространенность коморбидной патологии, так и количество заболеваний, диагностируемых у одного пациента [4–6].

Нозологическая структура коморбидности очень разнообразна. Для систематизации и управления коморбидной патологией исследователи изучают наиболее распространенные заболевания, пытаются выделить фенотипы и описать клинические модели коморбидности. Самыми частыми заболеваниями, составляющими коморбидную патологию, являются артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, ожирение, остеоартрит, депрессия, катаракта [6, 7].

Значимую роль в формировании коморбидной патологии играет анемия, которая является универсальным маркером неблагополучия в организме. С одной стороны, анемия относится к 10 наиболее распространенным заболеваниям, которые значимо увеличивают вероятность развития других заболеваний, т.е. коморбидности. С другой стороны, анемия – это состояние, развитие которого значимо ускоряется другими заболеваниями. Таким образом,

формируется патологический континуум «заболевание – анемия – коморбидность – анемия – коморбидность» [8].

Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения анемия – это состояние, характеризующееся снижением концентрации гемоглобина < 130 г/л у мужчин и < 120 г/л у женщин [9]. Публикации последних лет, посвященные проблеме анемии с точки зрения коморбидности, демонстрируют, что коморбидные пациенты, у которых отмечалось снижение гемоглобина, имели большее количество заболеваний, худшие параметры гериатрического статуса, принимали большее количество препаратов, имели более высокую частоту институализации и самую низкую выживаемость по сравнению с другими фенотипами коморбидных пациентов, у которых уровень гемоглобина был в норме. Особенно негативные последствия снижения гемоглобина отмечены у лиц старшей возрастной группы [10–12].

Несмотря на уже имеющиеся данные, у лиц в возрасте 65 лет и старше проблема анемии и ее связь с коморбидностью изучены недостаточно.

Цель исследования – изучить взаимосвязи между анемией и коморбидностью у пациентов в возрасте 65 лет и старше.

Материалы и методы

Выполнен субанализ многоцентрового одномоментного поперечного исследования ЭВКАЛИПТ, в котором принимали участие лица, проживающие в 11 регионах Российской Федерации. Критериями включения стали возраст 65 лет и старше, подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет) [протокол №19 от 04.04.2018]. Подробный протокол исследования опубликован ранее [13].

Коморбидность пациентов оценивали на основании анамнестических данных, сведений из медицинской документации (амбулаторных карт, выписных эпикризов),

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=4308)
Table 1. Characteristics of patients included in the study (n=4308)

Показатель	n	Все пациенты (n=4308)	Анемия		p
			да (n=1027)	нет (n=3267)	
Возраст, лет (M±SD)	4308	78,3±8,4	80,9±8,7	77,5±8,1	<0,001
Мужской пол, %	4308	29,7	34,9	28,0	<0,001
Индекс МТ, кг/м² (M±SD)	4185	27,9±5,0	26,8±5,1	28,3±4,9	<0,001
МТ, %	4185				
Дефицит		1,3	2,9	0,8	<0,001
Норма		27,6	37,2	24,6	<0,001
Избыток		40,9	35,9	42,4	<0,001
Ожирение		30,2	23,9	32,2	<0,001
Степени ожирения, %	1263				
1-я		72,2	70,3	72,7	0,463
2-я		21,6	24,7	20,9	0,200
3-я		6,3	5,0	6,4	0,410
САД, мм рт. ст. (M±SD)	4165	136,1±16,5	135,2±18,0	136,4±16,0	0,007
САД≥140 мм рт. ст., %	4165	38,8	37,0	39,5	0,159
ДАД, мм рт. ст. (M±SD)	4164	80,2±9,5	78,4±10,4	80,8±9,2	<0,001
ДАД≥90 мм рт. ст., %	4164	18,1	16,0	18,8	0,045
ЧСС, уд./мин (M±SD)	4045	72,7±8,6	72,7±8,9	72,7±8,5	0,828
ЧСС>80 уд./мин, %	4045	13,7	15,8	13,1	0,040
СКФ, мл/мин/1,73 м² (M±SD)	3759	70,4±17,3	64,5±19,6	72,3±16,0	<0,001
СКФ<60 мл/мин/1,73 м², %	3759	27,3	40,9	22,9	<0,001

Примечание. ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

объективного осмотра. Коморбидностью считали одновременное наличие у пациента двух и более хронических заболеваний. Индекс коморбидности Charlson рассчитывали по общепринятой методике [14].

Анемию диагностировали при уровне гемоглобина <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин (критерии Всемирной организации здравоохранения) [9].

Характеристика участников. В исследование включены 4308 пациентов, их них 30% – мужчины, в возрасте 65–107 лет (табл. 1). Большинство (60%) участников обследованы в условиях поликлиники, каждый пятый (20%) – в стационаре или на дому (19%), 1% – в интернатах/домах престарелых.

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы IBM® SPSS® Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Соответствие вида распределения количественных и качественных порядковых переменных нормальному (гауссову) распределению анализировали при помощи одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном (гауссовом) распределении данных результаты представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение, а при распределении, отличном от нормального, – как Me (25%; 75%), где Me – медиана, 25 и 75% – 25 и 75-й процентиля. Пропущенные значения не восполняли. Для межгрупповых сравнений использовали критерии Стьюдента, Манна–Уитни, χ^2 Пирсона и двусторонний точный тест Фишера. Взаимосвязи между переменными оценивали при помощи корреляционного анализа Спирмена, бинарной логистической регрессии с вычислением отношения шансов (ОШ), 95% доверитель-

ного интервала (ДИ) и ROC-анализа. Многофакторный регрессионный анализ проводили с поправкой на возраст и пол, использовали метод прямого пошагового отбора переменных ($p=0,05$ для включения в модель и $p=0,05$ для исключения из модели), а наблюдения с пропущенными значениями построчно удаляли. Статистически значимыми считали различия при двустороннем значении $p<0,05$.

Результаты

Информация о наличии/отсутствии анемии была доступна у 4302 (99,9%) из 4308 участников исследования. Анемия выявлена у 1028 (23,9%) пациентов. Пациенты с анемией были в среднем на 3 года старше, среди которых оказалось больше мужчин (см. табл. 1). У пациентов с анемией были меньше величина индекса массы тела (МТ) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), уровни систолического и диастолического артериального давления, доля лиц с избыточной МТ и ожирением (соответственно, больше пропорция лиц с дефицитом и нормальной МТ).

Наличие коморбидности оценили у 4296 (99,7%) из 4308 участников. Частота встречаемости коморбидной патологии составила 88,7%. Индекс коморбидности Charlson рассчитан у 4294 (99,7%) из 4308 пациентов в связи с тем, что полная информация о наличии хронических заболеваний, которые учитываются при расчете данного индекса, имелась у 4294 человек. У всех пациентов значения индекса коморбидности Charlson составляли 2–24 (медиана – 5, интерквартильный размах – 3–6); рис. 1.

У пациентов с анемией ($n=1027$) величина индекса Charlson была больше, чем у лиц без анемии ($n=3267$) –

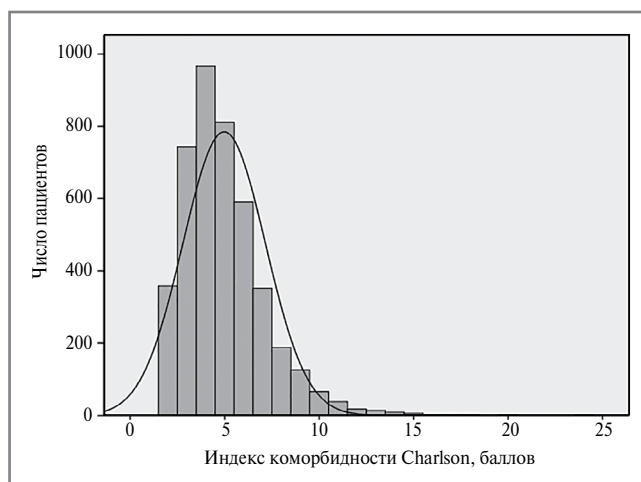


Рис. 1. Распределение пациентов в возрасте ≥ 65 лет в зависимости от величины индекса коморбидности Charlson ($n=4294$), баллов.

Fig. 1. Distribution of patients aged ≥ 65 years depending on the Charlson Comorbidity Index ($n=4294$), points.

5 (4; 7) против 4 (3; 6) баллов ($p<0,001$); **рис. 2.** Корреляционный анализ обнаружил слабую обратную взаимосвязь между индексом коморбидности Charlson и уровнем гемоглобина как среди всех пациентов ($r=-0,18$; $p<0,001$), так и отдельно среди мужчин ($r=-0,22$; $p<0,001$) и женщин ($r=-0,18$; $p<0,001$).

Однофакторный регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной рассматривали наличие анемии, а в качестве независимой – индекс коморбидности Charlson, показал, что при увеличении значений индекса Charlson на каждый 1 балл шансы иметь анемию возрастают на 21% (ОШ 1,21, 95% ДИ 1,17–1,25; $p<0,001$), а у пациентов с индексом Charlson ≥ 5 баллов шансы выше в 2 раза (ОШ 2,01, 95% ДИ 1,73–2,32; $p<0,001$).

Сравнительный анализ продемонстрировал значительно более высокую частоту целого ряда заболеваний, например сердечно-сосудистых (ССЗ), нейродегенеративных, онкологических (ОЗ) и иных (остеопороза, подагры, туберкулеза, язвенной болезни желудка – ЯБЖ, хронической болезни почек – ХБП), у пациентов с анемией (табл. 2) по сравнению с пациентами без анемии.

Однофакторный регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной рассматривали анемию, а в качестве независимых – различные хронические заболевания, показал, что данные хронические заболевания (за исключением АГ), ассоциируются с повышением шансов наличия анемии в 1,2–3,3 раза, тогда как при АГ шансы иметь анемию, напротив, были ниже на 21% (табл. 3).

В последующий многофакторный регрессионный анализ включили возраст, пол и 17 ХНИЗ с уровнем значимости $p<0,05$ по результатам однофакторного анализа. В многофакторной модели, наряду с возрастом и мужским полом, оказалось 7 ХНИЗ, при этом наличие 6 из них ассоциировано с повышением шансов иметь анемию в 1,3–3,1 раза, тогда как наличие АГ, напротив, – со снижением шансов на 29% (табл. 4). Соответственно, отсутствие АГ было связано с повышением шансов иметь анемию на 41% (ОШ 1,41, 95% ДИ 1,13–1,77; $p=0,002$). Таким образом, итоговая многофакторная регрессионная модель включает 9 независимых предикторов наличия анемии: возраст ≥ 82 лет, мужской пол, инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт/ТИА в анамнезе,

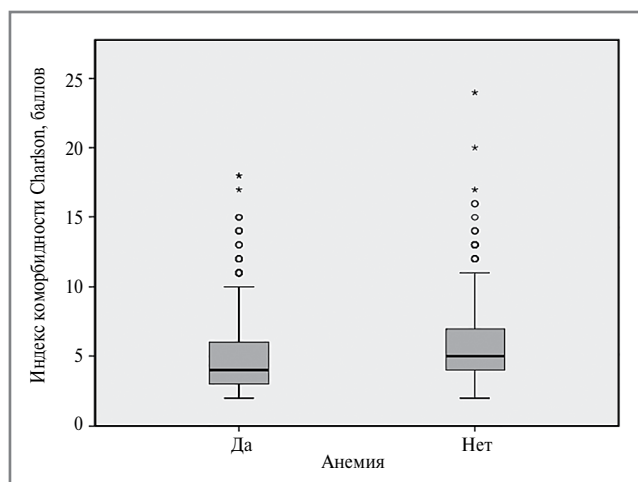


Рис. 2. Величина индекса коморбидности Charlson в зависимости от наличия или отсутствия анемии у лиц в возрасте ≥ 65 лет ($n=4294$).

Fig. 2. The Charlson comorbidity index, depending on the presence or absence of anemia in patients ≥ 65 years of age ($n=4294$).



Рис. 3. Частота анемии у лиц в возрасте ≥ 65 лет в зависимости от количества независимых предикторов анемии ($n=4294$).

Fig. 3. Prevalence of anemia in patients ≥ 65 years of age, depending on the number of independent predictors of anemia ($n=4294$).

ЯБЖ, фибрилляцию предсердий (ФП), ХБП С4 и 5, активное ОЗ, отсутствие АГ.

Работоспособность полученной модели проверили на этой же выборке пациентов, для чего оценили частоту анемии в зависимости от количества независимых предикторов ее наличия. Частота выявления анемии прогрессивно возрастала от 14% при отсутствии независимых предикторов до 80% при одновременном наличии у пациента ≥ 6 предикторов (рис. 3).

При проведении ROC-анализа, где в качестве зависимой переменной рассматривали наличие анемии, а в качестве переменной состояния – количество ее независимых предикторов, площадь под ROC-кривой составила 0,632 (95% ДИ 0,613–0,652; $p<0,001$) при чувствительности 3,9% и специфичности 99,3%, что указывает на удовлетворительное качество модели. Отрезное значение для количества предикторов – ≥ 5 .

Регрессионный анализ показал, что у пациентов, не имеющих ни одного или имеющих только 1 любой независимый предиктор анемии, шансы наличия анемии ниже на

Таблица 2. Распространенность ХНИЗ у лиц в возрасте ≥65 лет в зависимости от наличия или отсутствия анемии (n=4294)
Table 2. The prevalence of NCDs in patients ≥65 years of age, depending on the presence or absence of anemia (n=4294)

Заболевание	Анемия		p
	да (n=1027)	нет (n=3267)	
АГ, %	87,0	89,5	0,028
Стабильная стенокардия, %	55,9	52,3	0,043
ИМ в анамнезе, %	18,7	10,7	<0,001
Хроническая сердечная недостаточность, %	62,0	56,4	0,002
ФП, %	19,4	13,2	<0,001
Аортальный стеноз, %	5,7	4,7	0,224
Инсульт/ТИА в анамнезе, %	18,4	13,8	<0,001
Атеросклероз брахиоцефальных артерий, %	17,5	15,8	0,190
Атеросклероз артерий нижних конечностей, %	14,2	10,3	<0,001
Сахарный диабет 2-го типа, %	21,4	21,9	0,757
ХБП С4 и 5, %	4,1	1,6	<0,001
ХОБЛ, %	9,5	8,1	0,141
ЯБЖ или ДПК, %	16,1	11,8	<0,001
ОЗ в анамнезе, %	12,3	8,3	<0,001
Активное ОЗ, %	6,1	2,0	<0,001
ТГВ в анамнезе, %	6,1	5,5	0,466
ТЭЛА в анамнезе, %	1,3	0,4	0,003
ВТЭО в анамнезе, %	6,8	5,7	0,169
Туберкулез любого органа в анамнезе, %	2,1	1,2	0,031
Остеоартрит, %	57,6	57,6	1,0
Ревматоидный артрит, %	8,1	6,5	0,089
Остеопороз, %	28,6	24,9	0,017
Подагра, %	5,0	3,1	0,005
Болезнь Альцгеймера, %	1,5	0,7	0,024
Болезнь или синдром Паркинсона, %	3,8	2,7	0,059
Деменция, %	8,7	6,3	0,008
Заболевания печени, %	14,1	13,0	0,361

Примечание. ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбозмболиа легочной артерии, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

55 и 28% соответственно (табл. 5). При наличии 2–4 предикторов шансы иметь анемию выше в 1,3–2,6 раза, 5 – почти в 5 раз, 6 и более – почти в 13 раз (см. табл. 5). При увеличении количества предикторов на каждую 1 единицу

Таблица 3. Ассоциации между анемией и ХНИЗ у лиц в возрасте ≥65 лет (однофакторный регрессионный анализ)
Table 3. Associations between anemia and NCDs in patients ≥65 years of age (univariate regression analysis)

Заболевание	n	ОШ	95% ДИ	p
АГ	4295	0,79	0,64–0,98	0,028
Стабильная стенокардия	4295	1,16	1,004–1,33	0,044
Остеопороз	4268	1,21	1,04–1,42	0,017
Хроническая сердечная недостаточность	4295	1,26	1,09–1,45	0,002
Инсульт/ТИА в анамнезе	4294	1,41	1,17–1,70	<0,001
Деменция	4294	1,42	1,09–1,84	0,008
ЯБЖ или ДПК	4294	1,43	1,17–1,74	<0,001
Атеросклероз артерий нижних конечностей	4294	1,45	1,17–1,78	0,001
ОЗ в анамнезе	4295	1,55	1,24–1,94	<0,001
ФП	4295	1,58	1,31–1,90	<0,001
Подагра	4295	1,62	1,15–2,29	0,006
ХБП С4 и 5	4294	1,64	1,33–2,02	<0,001
Туберкулез любого органа в анамнезе	4295	1,77	1,05–2,99	0,033
ИМ в анамнезе	4294	1,93	1,59–2,34	<0,001
Болезнь Альцгеймера	4295	2,09	1,09–4,03	0,027
ТЭЛА в анамнезе	4295	2,98	1,40–6,37	0,005
Активное ОЗ	4294	3,27	2,29–4,67	<0,001

Примечание. Здесь и далее в табл. 4: зависимая переменная – анемия.

шансы иметь анемию возрастают на 51% (ОШ 1,51, 95% ДИ 1,43–1,61; p<0,001).

Обсуждение

Распространенность коморбидной патологии характеризуется значительными колебаниями и составляет, по данным исследований, 4–92,8%, глобально – 37,2% [3]. Например, в одном из исследований [15] с участием более 40 тыс. человек в возрасте ≥50 лет из 9 стран мира (Российской Федерации, Китая, Ганы, Индии, Мексики, Финляндии, Польши, ЮАР, Испании) наиболее высокая (72%) распространенность коморбидной патологии отмечена в России, а наиболее низкая (45%) – в Китае, при этом средний возраст участников из России составил 64 года, а из Китая – 63 года. В нашем исследовании частота коморбидности у лиц в возрасте ≥65 лет составила 89%, что в целом соответствует опубликованным данным (с учетом того что в нашей работе пациенты были старше примерно на 15 лет).

При оценке индекса коморбидности Charlson, отражающего не только тяжесть коморбидной патологии, но и прогноз, показано, что у пациентов с анемией значение

Таблица 4. Ассоциации между анемией и ХНИЗ у лиц в возрасте ≥65 лет [многофакторный регрессионный анализ] (n=4294)

Table 4. Associations between anemia and NCDs in patients ≥65 years of age (multivariate regression analysis) (n=4294)

Предиктор	ОШ	95% ДИ	p
АГ	0,71	0,57–0,88	0,002
Инсульт/ТИА в анамнезе	1,25	1,02–1,52	0,029
Мужской пол	1,27	1,09–1,48	0,003
ЯБЖ или ДПК	1,28	1,04–1,57	0,019
ФП	1,30	1,07–1,59	0,009
ХБП С4 и 5	1,54	1,24–1,91	<0,001
ИМ в анамнезе	1,63	1,33–2,00	<0,001
Возраст ≥82 лет	2,15	1,85–2,48	<0,001
Активное ОЗ	3,14	2,17–4,54	<0,001

индекса Charlson выше, чем у лиц без анемии. Как известно, ни уровень гемоглобина, ни наличие анемии не учитываются в индексе Charlson, несмотря на то что имеются убедительные доказательства ее влияния на прогноз [16–18]. Полученные нами результаты можно объяснить тем, что пациенты с анемией имели более разнообразный нозологический спектр заболеваний и были значимо старше пациентов с нормальным уровнем гемоглобина.

Интересно, что в нашей работе при увеличении значений индекса Charlson на каждый 1 балл шансы иметь анемию возрастали на 21%, а у пациентов с индексом Charlson ≥5 баллов шансы были выше в 2 раза. Для клинической практики это имеет большое значение, т.к. позволяет еще до получения результатов лабораторных исследований выделить пожилых коморбидных пациентов как группу риска по развитию анемии.

Для более точной характеристики коморбидных пациентов как группы риска по анемии мы изучили независимые предикторы наличия анемии. К ним отнесены возраст ≥82 лет, мужской пол, ИМ и инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе, ЯБЖ или язва двенадцатиперстной кишки (ДПК), ФП, ХБП С4 и 5, активное ОЗ, отсутствие АГ. Большинство выявленных в нашем исследовании предикторов анемии находят подтверждение и объяснение в других исследованиях. Например, более высокая распространенность анемии в пожилом возрасте по сравнению с лицами молодого возраста отражена в ряде последних публикаций [19–21]. Данный феномен объясняется, с одной стороны, формированием в пожилом возрасте гериатрических синдромов, ассоциированных с анемией [22], а с другой – развитием хронического системного воспаления, ассоциированного со старением (inflammaging), приводящего к развитию анемии и хронических заболеваний.

На первый взгляд может показаться необычным, что мужской пол выступает предиктором анемии, однако необходимо оговориться, что изучаемая когорта пациентов – лица пожилого возраста (средний возраст – 78 лет). В исследованиях, изучающих разные аспекты анемии в старшей возрастной группе, показано, что начиная с 65 лет соотношение мужчин и женщин, имеющих низкий уровень гемоглобина, выравнивается, а с 70 лет доля мужчин начинает преобладать [19, 23, 24]. Это связано, прежде всего, с

Таблица 5. Влияние количества независимых предикторов анемии на вероятность наличия анемии у лиц в возрасте ≥65 лет (n=4294)

Table 5. The effect of the number of independent predictors of anemia on the risk of anemia in patients ≥65 years of age (n=4294)

Количество предикторов	n	Анемия, %	ОШ	95% ДИ	p
0	1062	14,3	0,45	0,37–0,54	<0,001
1	1508	20,1	0,72	0,62–0,84	<0,001
2	1006	27,6	1,30	1,10–1,52	0,002
3	480	36,9	2,04	1,67–2,49	<0,001
4	174	43,7	2,59	1,90–3,52	<0,001
5	53	60,4	4,98	2,86–8,67	<0,001
≥6*	10	80,0	12,83	2,72–60,51	0,001

*В связи с малым количеством наблюдений пациентов с 6 и 7 независимыми предикторами анемии объединили в одну подгруппу.

окончанием репродуктивной функции у женщин, а также со снижением у мужчин уровня тестостерона, влияющего на эритропоэз. Показано, что снижение тестостерона менее 300 нг/дл ассоциировано с анемией и повышает шансы ее наличия на 44% (ОШ 1,44, 95% ДИ 1,17–1,78; $p<0,001$) [25].

Среди заболеваний, оказавшихся предикторами анемии, можно выделить ССЗ атеросклеротического генеза, такие как ИМ, ФП, инсульт. Механизм развития анемии при этих заболеваниях может быть связан с хроническим системным воспалением, обусловленным атеросклерозом, а также с длительным приемом антитромботических препаратов, повышающих риск хронической кровопотери разной локализации [26]. ХБП, часто сопровождающая ССЗ и оказавшаяся также независимо связанной с анемией, имеет другой механизм развития – снижение выработки эритропоэтинов.

Связь ЯБЖ или ДПК с анемией обусловлена несколькими механизмами: повышенным риском хронической кровопотери, жизнедеятельностью микроорганизма *Helicobacter pylori*, длительным использованием препаратов из группы ингибиторов протонной помпы. Все это приводит к истощению запасов железа в депо и развитию железодефицитной анемии [27–29].

Еще одним предиктором анемии стало наличие ОЗ, что также объясняется несколькими механизмами формирования такой ассоциации, среди которых токсическое влияние на костный мозг противоопухолевых препаратов, замещение костномозговых клеток опухолевыми клетками, снижение экспрессии рецепторов к эритропоэтину, недостаточная продукция эндогенного эритропоэтина, развитие системного воспаления с избыточным синтезом провоспалительных цитокинов, а в поздних стадиях опухолевого процесса – нарушение питания пациентов с развитием дефицита белков, железа, витаминов [30, 31].

Важно отметить, что частота выявления анемии увеличивалась с 14% (при отсутствии независимых предикторов) до 80% (при наличии у пациента 6 и более предикторов). При наличии 2–4 предикторов шансы иметь анемию были выше в 1,3–2,6 раза, 6 предикторов и более – почти в 13 раз, что свидетельствует о суммарном влиянии заболеваний, т.е. коморбидности, на частоту анемии. Приведенные данные демонстрируют, что, с одной стороны, анемия – многофакторное заболевание, ассоциированное с коморбидностью, в формировании которой играют роль различные механизмы,

а с другой – при наличии указанных нозологий пациента необходимо относить к группе высокого риска по развитию анемии, что предполагает проведение оценки уровня гемоглобина, а также скрининга латентного дефицита железа, дефицита витамина B_{12} и фолиевой кислоты для предотвращения развития анемии в последующем.

Большинство описанных механизмов (хроническое системное воспаление, хронические кровопотери, снижение выработки эритропоэтинов, низкая всасываемость железа) при коморбидных заболеваниях приводят к развитию абсолютного и/или функционального дефицита железа [32]. Гомеостаз железа жестко контролируется, при этом центральное место отводится регуляции транспорта железа, в котором участвуют гормон гепцидин и трансмембранный рецептор ферропортин. При повышенной секреции провоспалительных цитокинов индуцируется синтез гепцидина в гепатоцитах, что приводит к деградации ферропортина, снижению всасывания железа энтероцитами и удержанию железа внутри клетки, а в результате – к снижению циркулирующего железа. Уровень гепцидина регулируется по механизму обратной связи концентрацией железа в плазме [32, 33].

Приведенный механизм обосновывает необходимость применения препаратов железа в парентеральной форме у коморбидных пациентов, в связи с тем что внутривенный путь введения позволяет обойти всасывание железа в желудочно-кишечном тракте, которое при хроническом системном воспалении минимально. Современным внутривенным препаратом железа является железа карбоксимальтозат (ЖКМ), состоящий из минерального ядра (трехвалентного железа) и углеводной оболочки. Преимущества ЖКМ заключаются не только в эффективности и хорошей переносимости, которые изучены в большой программе рандомизированных клинических исследований применения препарата для коррекции железодефицитных состояний у пациентов с различной патологией (с хронической сердечной недостаточностью, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, злокачественными новообразованиями, гинекологическими заболеваниями и иными), но и в возможности быстрого восполнения дефицита железа у коморбидных пациентов за счет введения высокой дозы препарата. Для определения дозы ЖКМ нужно рассчитать потребность в железе, которая зависит от уровня гемоглобина и МТ пациента. Максимально рекомендуемая суммарная доза ЖКМ составляет 1000 мг в неделю*. Внутривенные препараты железа, в том числе ЖКМ, рекомендованы к использованию в ряде клинических рекомендаций, таких как «Железодефицитная анемия», «Хроническая сердечная недостаточность», «Анемия при хронической болезни почек», «Старческая астения», одобренных в 2024 г. Научно-практическим советом Минздрава России.

Заключение

Таким образом, анемия – важная составляющая коморбидной патологии у лиц пожилого возраста. Анемия

при коморбидности характеризуется многофакторностью и сочетанными механизмами развития, среди которых ведущим является активация хронического системного воспаления с формированием функционального или абсолютного дефицита железа. Стратегии терапии в этом случае представлены лечением коморбидных заболеваний и анемического синдрома с использованием внутривенных препаратов железа. Результаты клинических исследований по эффективности и безопасности применения ЖКМ при различных заболеваниях обосновывают выбор этого препарата у коморбидных пациентов.

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

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

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет) [протокол №19 от 04.04.2018]. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee of Russian Gerontological Scientific and Clinical Center of Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University) (protocol No. 19 dated 04.04.2018). The approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ДИ – доверительный интервал
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЖКМ – железа карбоксимальтозат
ИМ – инфаркт миокарда
МТ – масса тела
ОЗ – онкологическое заболевание
ОШ – отношение шансов

СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек
ХНИЗ – хроническое неинфекционное заболевание
ЯБЖ – язвенная болезнь желудка

*Феринжкт®, раствор для внутривенного введения 50 мг/мл. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Регистрационное удостоверение ЛСР-008848/10 от 30.08.2010.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Song D, Liu D, Ning W, et al. Incidence, prevalence and characteristics of multimorbidity in different age groups among urban hospitalized patients in China. *Sci Rep*. 2023;13(1):18798. DOI:10.1038/s41598-023-46227-4
- Nguyen H, Manolova G, Daskalopoulou C, et al. Prevalence of multimorbidity in community settings: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Comorb*. 2019;9:2235042X19870934. DOI:10.1177/2235042X19870934
- Chowdhury SR, Chandra Das D, Sunna TC, et al. Global and regional prevalence of multimorbidity in the adult population in community settings: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2023;57:101860. DOI:10.1016/j.eclinm.2023.101860
- Zhong Y, Xi H, Guo X, et al. Gender and Socioeconomic Differences in the Prevalence and Patterns of Multimorbidity among Middle-Aged and Older Adults in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(24). DOI:10.3390/ijerph192416956
- Stieglitz LM, Bärnighausen T, Leyna GH, et al. Patterns of comorbidity and multimorbidity among middle-aged and elderly women in peri-urban Tanzania. *J Multimorb Comorb*. 2022;12:2633556221076254. DOI:10.1177/2633556221076254
- Kuan V, Denaxas S, Patalay P, et al. Identifying and visualising multimorbidity and comorbidity patterns in patients in the English National Health Service: a population-based study. *Lancet Digit Health*. 2023;5(1):e16-27. DOI:10.1016/S2589-7500(22)00187-X
- Kohler S, Bärnighausen T, Kazonda P, et al. Chronic Conditions and Multimorbidity Among Middle-Aged and Elderly Peri-Urban Dwellers in Dar es Salaam, Tanzania. *Int J Public Health*. 2024;69:1606387. DOI:10.3389/ijph.2024.1606387
- Han S, Li S, Yang Y, et al. Mapping multimorbidity progression among 190 diseases. *Commun Med (Lond)*. 2024;4(1):139. DOI:10.1038/s43856-024-00563-2
- Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. World Health Organization, 2011. No. WHO/NMH/NHD/MNM/11.1. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-MNM-11.1>. Accessed: 20.02.2025.
- Roso-Llorach A, Vetrano DL, Trevisan C, et al. 12-year evolution of multimorbidity patterns among older adults based on Hidden Markov Models. *Aging (Albany NY)*. 2022;14(24):9805-87. DOI:10.18632/aging.204395
- Marengoni A, Tazzeo C, Calderón-Larrañaga A, et al. Multimorbidity Patterns and 6-Year Risk of Institutionalization in Older Persons: The Role of Social Formal and Informal Care. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(10):2184-9.e1. DOI:10.1016/j.jamda.2020.12.040
- Akugizibwe R, Calderón-Larrañaga A, Roso-Llorach A, et al. Multimorbidity Patterns and Unplanned Hospitalisation in a Cohort of Older Adults. *J Clin Med*. 2020;9(12):4001. DOI:10.3390/jcm9124001
- Воробьева Н.М., Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., и др. Российское эпидемиологическое исследование ЭВКАЛИПТ: протокол и базовые характеристики участников. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;1(5):35-43 [Vorobyeva NM, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, et al. Russian epidemiological study EVKALIPT: protocol and basic characteristics of participants. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;1(5):35-43 (in Russian)]. DOI:10.37586/2686-8636-1-2021-35-43
- Вёрткин А.Л. Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(2):74-9 [Vertkin AL. Comorbidity: history, recent views, prevention and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(2):74-9 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2015-2-74-79
- Garin N, Koyanagi A, Chatterji S, et al. Global Multimorbidity Patterns: A Cross-Sectional, Population-Based, Multi-Country Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(2):205-14. DOI:10.1093/gerona/glv128
- Ховасова Н.О., Воробьева Н.М., Наумов А.В., Ткачева О.Н. Влияние анемии на 5-летнюю выживаемость лиц старческого возраста и долгожителей. *Лечебное дело*. 2022;2:100-9 [Khovasova NO, Vorobyeva NM, Naumov AV, Tkacheva ON. Effect of Anemia on 5-Year Survival Rates of Senile People and Centenarians. *Lechebnoe delo*. 2022;2:100-9 (in Russian)]. DOI:10.24412/2071-5315-2022-12812
- Girelli D, Marchi G, Camaschella C. Anemia in the Elderly. *Hemasphere*. 2018;2(3):e40. DOI:10.1097/HS9.0000000000000040
- Wouters HJCM, van der Klauw MM, de Witte T, et al. Association of anemia with health-related quality of life and survival: a large population-based cohort study. *Haematologica*. 2019;104(3):468-76. DOI:10.3324/haematol.2018.195552
- Clancy CC, Browne LD, Gilligan R, et al. Prevalence of anaemia, iron, and vitamin deficiencies in the health system in the Republic of Ireland: a retrospective cohort study. *BJGP Open*. 2023;8(2):BJGPO.2023.0126. DOI:10.3399/bjgpopen.2023.0126
- Gandhi SJ, Hagans I, Nathan K, et al. Prevalence, Comorbidity and Investigation of Anemia in the Primary Care Office. *J Clin Med Res*. 2017;9(12):970-80. DOI:10.14740/jocmr3221w
- Chueh HW, Jung HL, Shim YJ, et al. High anemia prevalence in Korean older adults, an advent healthcare problem: 2007–2016 KNHANES. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):509. DOI:10.1186/s12877-020-01918-9
- Ховасова Н.О., Воробьева Н.М., Ткачева О.Н., и др. Распространенность анемии и ее ассоциации с другими гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):24-31 [Khovasova NO, Vorobyeva NM, Tkacheva ON, et al. The prevalence of anemia and its associations with other geriatric syndromes in subjects over 65 years old: data of Russian epidemiological study EVKALIPT. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):24-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.01.203136
- GBD 2021 Anaemia Collaborators. Prevalence, years lived with disability, and trends in anaemia burden by severity and cause, 1990–2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Haematol*. 2023;10(9):e713-74. DOI:10.1016/S2352-3026(23)00160-6
- Sim YE, Abdullah HR. Implications of Anemia in the Elderly Undergoing Surgery. *Clin Geriatr Med*. 2019;35(3):391-405. DOI:10.1016/j.cger.2019.04.001
- Valancy D, Blachman-Braun R, Kuchakulla M, et al. Association between low testosterone and anaemia: Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *Andrologia*. 2021;53(11):e14210. DOI:10.1111/and.14210
- Lanas Á, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):906-12.e2. DOI:10.1016/j.cgh.2014.11.007
- Stein J, Connor S, Virgin G, et al. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J Gastroenterol*. 2016;22(35):7908-25. DOI:10.3748/wjg.v22.i35.7908
- Haile K, Yemane T, Tesfaye G, et al. Anemia and its association with Helicobacter pylori infection among adult dyspeptic patients attending Wachemo University Nigist Eleni Mohammad Memorial Referral Hospital, Southwest Ethiopia: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245168. DOI:10.1371/journal.pone.0245168
- Ali MD. Proton Pump Inhibitors' Use and Risk of Iron Deficiency Anaemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*. 2023;18(2):158-66. DOI:10.2174/2772432817666220307121220
- Anemia and Iron Deficiency in Cancer Patients: Role of Iron Replacement Therapy – Scientific Figure on ResearchGate. Available at: https://www.researchgate.net/figure/Schematic-illustration-of-the-main-mechanisms-contributing-to-anemia-and-iron-deficiency_fig1_328034856. Accessed: 20.02.2025.
- Gilreath JA, Rodgers GM. How I treat cancer-associated anemia. *Blood*. 2020;136(7):801-13. DOI:10.1182/blood.2019004017
- Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017;92(10):1068-78. DOI:10.1002/ajh.24820
- Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev*. 2013;93(4):1721-41. DOI:10.1152/physrev.00008.2013

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.02.2025



OMNIDOCTOR.RU

Выживаемость генно-инженерной биологической терапии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Челябинской области

А.И. Долгушина¹, А.А. Саенко^{✉1}, В.В. Осауленко¹, А.С. Случанко¹, Г.М. Хусаинова¹, А.С. Сарсенбаева¹, Е.З. Новицкая², А.Ю. Злаказова³, С.А. Меркулова³, А.Г. Василенко²

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

²ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия;

³ГБУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница №1 г. Челябинск», Челябинск, Россия

Аннотация

Цель. Оценить выживаемость и причины отмены генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в Челябинской области.

Материалы и методы. С 2014 по 2024 г. в Челябинской области 249 пациентов с ВЗК получали ГИБТ или таргетные иммуносупрессоры (ТИС). Болезнь Крона (БК) выявлена у 102 (41%) человек, язвенный колит (ЯК) – у 147 (59%). Первичными конечными точками исследования стали оценка выживаемости и эффективности ГИБТ, вторичными – анализ причин отмены или смены лечения.

Результаты. Наиболее часто в качестве терапии 1-й линии назначали препараты из группы ингибиторов фактора некроза опухоли α , которые принимали 216 (86,7%) пациентов. На терапию 2-й линии переведены 86 (34,5%) человек, переключение на терапию 3-й линии потребовалось 19 (7,6%) пациентам с ВЗК. Выживаемость различных препаратов ГИБТ в 1-й линии у пациентов с ВЗК в течение анализируемого периода не различалась, однако у больных ЯК инфликсимаб показал большую эффективность, чем адалимумаб ($p=0,019$). В большинстве случаев в качестве терапии 2-й линии назначали устекинумаб и адалимумаб. Различий в выживаемости между препаратами 2-й линии ГИБТ не выявлено, однако при попарном сравнении выживаемость устекинумаба у пациентов с ЯК была статистически значимо выше по сравнению с адалимумабом ($p=0,023$). Среди причин отмены ГИБТ как в 1-й, так и во 2-й линии у пациентов, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли α , зафиксированы аллергические реакции и инфекции.

Заключение. Выживаемость 1-й линии ГИБТ у пациентов с ВЗК не различалась, в терапии 2-й линии устекинумаб продемонстрировал большую выживаемость по сравнению с адалимумабом при ЯК. Инфликсимаб у бионаивных пациентов с ЯК показал большую эффективность, чем адалимумаб, при сравнимой выживаемости терапии.

Ключевые слова: выживаемость терапии, воспалительные заболевания кишечника, генно-инженерная биологическая терапия, язвенный колит, болезнь Крона

Для цитирования: Долгушина А.И., Саенко А.А., Осауленко В.В., Случанко А.С., Хусаинова Г.М., Сарсенбаева А.С., Новицкая Е.З., Злаказова А.Ю., Меркулова С.А., Василенко А.Г. Выживаемость генно-инженерной биологической терапии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Челябинской области. Терапевтический архив. 2025;97(4):344–352. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203233

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

В последние годы спектр лекарственных препаратов (ЛП), используемых при лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), пополнился генно-инженерной

биологической терапией (ГИБТ) и таргетными иммуносупрессорами (ТИС), позволяющими значительно улучшить результаты лечения язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) [1, 2]. В настоящее время помимо ингибиторов факто-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Саенко Анна Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ.
E-mail: anna-selyanina@mail.ru

Долгушина Анастасия Ильинична – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Осауленко Валерия Викторовна – ст. лаборант каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Случанко Алена Сергеевна – ассистент каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Хусаинова Гузель Мидхатовна – канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Сарсенбаева Айман Силкановна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Новицкая Елена Зуфаровна – врач-гастроэнтеролог ГБУЗ ЧОКБ

Злаказова Анна Юрьевна – зав. отд.-нием специализированной медико-санитарной помощи ГАУЗ ОТКЗ «ГКБ №1 г. Челябинск»

Меркулова Светлана Анатольевна – зав. гастроэнтерологическим отд.-нием ГАУЗ ОТКЗ «ГКБ №1 г. Челябинск»

Василенко Александр Георгиевич – зав. гастроэнтерологическим отд.-нием ГБУЗ ЧОКБ

✉ Anna A. Saenko. E-mail: anna-selyanina@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-3481-8092

Anastasia I. Dolgushina. ORCID: 0000-0003-2569-1699

Valerija V. Osaulenko. ORCID: 0009-0005-0451-5129

Alena S. Sluchanko. ORCID: 0000-0003-3323-9854

Guzel M. Khusainova. ORCID: 0000-0001-5954-3112

Aiman S. Sarsenbaeva. ORCID: 0000-0001-5922-2271

Elena Z. Novitskaia. ORCID: 0009-0005-5633-0978

Anna Yu. Zlakazova. ORCID: 0009-0008-8836-5472

Svetlana A. Merkulova. ORCID: 0009-0000-9320-2899

Aleksandr G. Vasilenko. ORCID: 0009-0006-8350-1100

Persistence of biologic therapy in patients with inflammatory bowel diseases in the Chelyabinsk region

Anastasia I. Dolgushina¹, Anna A. Saenko^{✉1}, Valerija V. Osaulenko¹, Alena S. Sluchanko¹, Guzel M. Khusainova¹, Aiman S. Sarsenbaeva¹, Elena Z. Novitskaia², Anna Yu. Zlakazova³, Svetlana A. Merkulova³, Aleksandr G. Vasilenko²

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia;

³City Clinical Hospital No. 1 of Chelyabinsk, Chelyabinsk, Russia

Abstract

Aim. To assess the survival and reasons for discontinuation of genetically engineered biological therapy (GEBT) in patients with inflammatory bowel disease (IBD) in the Chelyabinsk region.

Materials and methods. In the period from 2014 to 2024, 249 patients with IBD in the Chelyabinsk region received GEBT or targeted immunosuppressants. Crohn's disease was diagnosed in 102 (41%) patients, ulcerative colitis (UC) – in 147 (59%). The primary endpoints of the study were survival and the effectiveness of GEBT, and the secondary endpoints were analysis of the reasons for discontinuation or change of therapy.

Results. Most often, drugs from the group of tumor necrosis factor α inhibitors were prescribed as the first line of therapy – 216 (86.7%). A total of 86 (34.5%) patients were transferred to the second-line therapy, and 19 (7.6%) patients with IBD required switching to the third line. The persistence of various GEBT drugs in the first line in patients with IBD during the analyzed period did not differ, but in patients with UC, the efficacy of infliximab was higher than adalimumab ($p=0.019$). In most cases ustekinumab and adalimumab were prescribed as the second-line therapy. No differences in persistence were found between the second-line GEBT drugs, but in pairwise comparison, the persistence of ustekinumab in patients with UC was statistically significantly higher compared to adalimumab ($p=0.023$). Allergic reactions and infections were recorded among the reasons for GEBT discontinuation in both the first and second lines in patients receiving tumor necrosis factor α inhibitors.

Conclusion. The persistence of the first line of GEBT in patients with IBD did not differ, in the second line ustekinumab demonstrated a longer survival compared to adalimumab in UC. The efficacy of infliximab in bionative patients with UC was higher than adalimumab with comparable persistence of therapy.

Keywords: persistence of biologic therapy, inflammatory bowel diseases, genetically engineered biological therapy, ulcerative colitis, Crohn's disease

For citation: Dolgushina AI, Saenko AA, Osaulenko VV, Sluchanko AS, Khusainova GM, Sarsenbaeva AS, Novitskaia EZ, Zlakazova AY, Merkulova SA, Vasilenko AG. Persistence of biologic therapy in patients with inflammatory bowel diseases in the Chelyabinsk region. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(4):344–352. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203233

ра некроза опухоли α (ФНО- α) в России зарегистрированы антиинтегриновые препараты, ингибиторы интерлейкинов, янус-киназы и модуляторы рецептора сфингозин-1-фосфата, которые могут быть использованы как для терапии 1-й линии, так и для последующих линий терапии пациентов с ВЗК. Несмотря на значимый прогресс в лечении, существует ряд факторов, приводящих к прекращению ГИБТ и применения ТИС, среди которых можно назвать, прежде всего, отсутствие или утрату ответа, различные нежелательные явления (НЯ), неудовлетворенность результатами и низкую приверженность лечению. Концепция «выживаемости терапии», которая определяется как время от начала биологической терапии до ее прекращения по каким-либо причинам, в том числе и вследствие смены препарата, может являться комплексным показателем успеха лечения в реальной клинической практике [3].

Цель – оценить выживаемость и причины отмены ГИБТ у пациентов с ВЗК в Челябинской области.

Материалы и методы

С 2014 по 2024 г. в Челябинской области 249 пациентов с ВЗК получали ГИБТ (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пэгол, ведолизумаб, устекинумаб) или ТИС (тофацитиниб, упадацитиниб) в соответствии со стандартными режимами дозирования [1, 2]. БК выявлена у 102 (41%) пациентов, ЯК – у 147 (59%); табл. 1. Среди включенных в исследование пациентов были 134 (53,8%) женщины и 115 (46,2%) мужчин. Медиана возраста дебюта ВЗК включенных пациентов составила 30 (22,0; 42,0) лет.

Первичными конечными точками исследования стали оценка выживаемости и оценка эффективности терапии. Под выживаемостью терапии подразумевалось время от начала ГИБТ до ее прекращения по любым причинам. Относительные показатели выживаемости терапии в процентах рассчитаны в зависимости от продолжительности

наблюдения за пациентами, которая составляла 6, 12, 24 и 36 мес при условии наблюдения за исследуемыми на протяжении указанного периода времени. Под эффективностью терапии подразумевалась клиническая или клинико-эндоскопическая ремиссия заболевания на фоне ГИБТ или приема ТИС. Оценка вторичных конечных точек исследования подразумевала анализ причин смены или отмены ГИБТ или ТИС. Статистический анализ производили с использованием программы IBM SPSS Statistics, версия 19. Нормальность распределения определяли с использованием критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Количественные переменные представлены как медиана (Me) и интерквартильный интервал (ИИ), категориальные переменные выражены в виде абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовали критерий Краскела–Уоллиса, а в случае обнаружения статистически значимых различий между группами выполняли парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна. Для сравнительной оценки выживаемости и эффективности терапии построены кривые Каплана–Мейера, а различия в распределениях между препаратами сравнивались с использованием логранк-критерия. К цензурированным относили те данные, которые на момент включения в исследование не достигли изучаемой конечной точки [4]. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты

Наиболее часто в качестве терапии 1-й линии назначали препараты из группы ингибиторов ФНО- α , в частности их получили 216 (86,7%) исследуемых, в том числе 90 (88,2%) пациентов с БК и 126 (85,7%) с ЯК. На 2-ю линию

ГИБТ переведены 86 (34,5%) пациентов с ВЗК: 36 (35,3%) с БК и 50 (34%) с ЯК. Терапия 3-й линии индуцирована у 19 (7,6%) пациентов с ВЗК: у 9 (8,8%) с БК и у 10 (6,8%) с ЯК.

Применение препаратов ГИБТ и ТИС у пациентов с БК

Последовательность переключения с различных препаратов у пациентов с БК представлена на **рис. 1**. В качестве терапии 1-й линии 102 пациентам с БК чаще назначали ингибиторы ФНО- α : цертолизумаба пэгол – 32 (31,4%) больным, инфликсимаб – 30 (29,4%), адалимумаб – 28 (27,5%). Устекинумаб и ведолизумаб назначали 10 (9,8%) и 2 (2%) бионаивным пациентам, которые в связи с малочисленностью исключены из анализа выживаемости терапии 1-й линии БК.

Сравнительная характеристика 90 пациентов с БК, получавших в качестве 1-й линии ГИБТ инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаба пэгол, представлена в **табл. 2**. Пациенты с БК не различались по возрастно-гендерному составу и характеристикам заболевания. Отмечена меньшая частота курения среди пациентов, получающих инфликсимаб, по сравнению с теми, кто принимал цертолизумаб ($p=0,015$). Среди исследуемых, находящихся на лечении цертолизумабом, перианальная форма БК присутствовала только у 2.

Максимальная длительность наблюдения за пациентами составила 110 мес. В течение данного периода не зарегистрировано статистически значимой разницы в выживаемости терапии сравниваемыми препаратами из группы ингибиторов ФНО- α (**рис. 2, табл. 3; $p=0,944$**).

Переключение на терапию 2-й линии потребовалось 36 (35,3%) пациентам с БК (**см. рис. 1**). В качестве терапии 2-й линии пациентам с БК чаще всего назначали устекинумаб – 11 (30,6%), цертолизумаба пэгол – 11 (30,6%), адалимумаб – 6 (16,7%), инфликсимаб – 5 (13,9%). Статистически значимой разницы в выживаемости между данными видами терапии не выявлено (**рис. 3; табл. 4; $p=0,547$**). Не зафиксировано случаев отмены устекинумаба в качестве терапии 2-й линии, однако максимальный период наблюдения за пациентами, получающими данный препарат, составил всего 30 мес.

Применение препаратов ГИБТ и ТИС у пациентов с ЯК

Последовательность перехода с различных препаратов ГИБТ и ТИС у пациентов с ЯК представлена на **рис. 4**.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с ВЗК, получающих ГИБТ или ТИС, абс. (%)
Table 1. General characteristics of patients with inflammatory bowel disease (IBD) receiving genetically engineered biological therapy (GEBT) or targeted immunosuppressant (TIS), n (%)

Признак	БК (n=102)	ЯК (n=147)	Всего
Локализация ЯК			
левосторонний	–	24 (16,3)	24 (16,3)
тотальный	–	123 (83,7)	123 (83,7)
Тяжесть атаки ЯК			
легкая	–	74 (50,3)	–
среднетяжелая	–	66 (44,9)	–
тяжелая	–	7 (4,8)	–
Фенотипы БК			
воспалительный	24 (23,5)	–	24 (23,5)
стриктурирующий	40 (39,2)	–	40 (39,2)
пенетрирующий	36 (35,3)	–	36 (35,3)
перианальный (изолировано и в сочетании)	18 (17,6)	–	18 (17,6)
Внекишечные проявления			
артралгии	30 (29,4)	51 (34,7)	81 (32,5)
первичный склерозирующий холангит	19 (18,6)	34 (23,1)	53 (21,3)
поражение глаз	2 (2)	9 (6,1)	11 (4,4)
поражение кожи	3 (2,9)	4 (2,7)	7 (2,8)
поражение слизистых оболочек	17 (16,7)	20 (13,6)	37 (14,9)

В качестве терапии 1-й линии пациентам с ЯК чаще всего назначали адалимумаб, в частности его применяли 64 (43,5%) пациента, инфликсимаб – 59 (40,1%), ведолизумаб – 14 (9,5%). Значительно реже при старте терапии использовали упадацитиниб, который применяли 4 (2,7%) человека, голимумаб – 3 (2%), устекинумаб – 2 (1,4%), то-

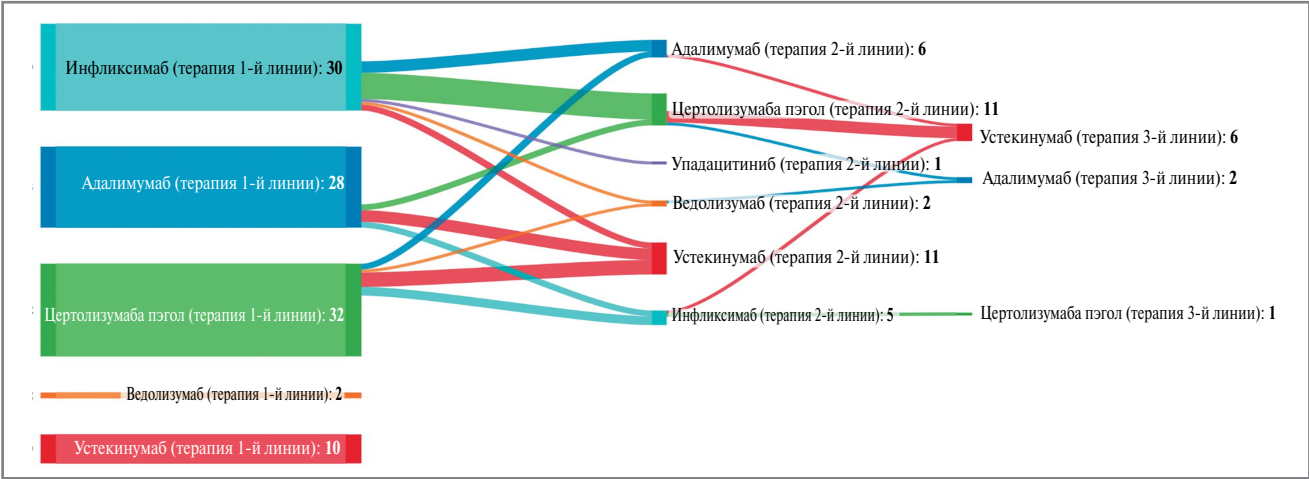


Рис. 1. Диаграмма Sankey, иллюстрирующая последовательность смен препаратов ГИБТ и ТИС у пациентов с БК.
Fig. 1. Sankey diagram illustrating the sequence of drug changes from the groups of GEBT and TIS in patients with Crohn's disease (CD).

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с БК, которым назначена 1-я линия ГИБТ
Table 2. Comparative characteristics of patients with CD who were prescribed first-line GEBT

Параметр	Инфликсимаб (n=30)	Адалимумаб (n=28)	Цертолизумаба пэгол (n=32)	p
Пол (м/ж), абс. (%)	11 (36,7)/19 (63,3)	13 (46,4)/15 (53,6)	15 (46,9)/17 (53,1)	0,665
Возраст, лет, Ме (ИИ)	35,0 (19,8; 43,0)	35,0 (17,0; 44,8)	36,0 (27,5; 44,5)	0,215
Курение, абс. (%)	2 (6,7)	5 (17,9)	10 (31,3)	$p_{1-2}=0,192;$ $p_{1-3}=0,015;$ $p_{2-3}=0,232;$ $p_{общий}=0,047$
ИМТ, кг/м ² , Ме (ИИ)	21,9 (18,5; 26,4)	22,7 (19,4; 29,5)	23,0 (20,1; 27,3)	0,442
Просветная форма, абс. (%)	5 (16,7)	6 (21,4)	11 (34,4)	0,243
Стенозирующая форма, абс. (%)	15 (50)	10 (35,7)	11 (34,4)	0,389
Пенетрирующая форма, абс. (%)	10 (33,3)	11 (39,3)	10 (31,3)	0,798
Перианальная форма, абс. (%)	6 (20)	8 (28,6)	2 (6,3)	0,073
Внекишечные проявления, абс. (%)	10 (33,3)	7 (25)	10 (31,3)	0,773

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, p_{1-2} – значимость различий между показателями исследуемых в группах инфликсимаба и адалимумаба, p_{2-3} – значимость различий между показателями исследуемых в группах адалимумаба и цертолизумаба пэгол, p_{1-3} – значимость различий между показателями исследуемых в группах инфликсимаба и цертолизумаба пэгол.

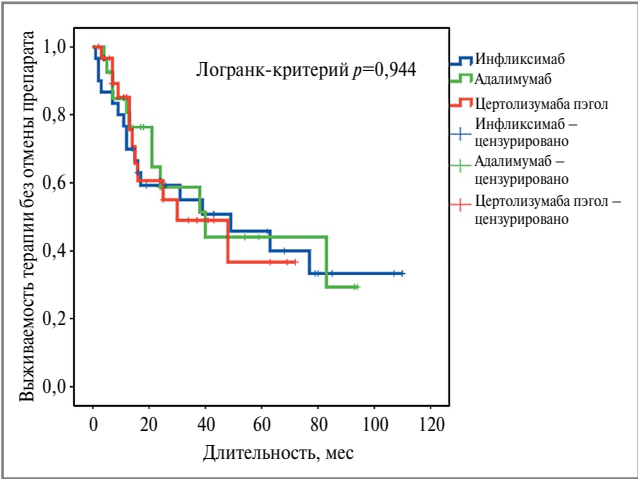


Рис. 2. Выживаемость 1-й линии ГИБТ у пациентов с БК.
Fig. 2. Survival of first-line GEBT in patients with CD.

фацитиниб – 1 (0,7%), однако в связи с малочисленностью пациенты, получающие данные препараты, исключены из дальнейшего анализа.

Сравнительная характеристика 137 пациентов с ЯК, получавших в качестве терапии 1-й линии инфликсимаб, адалимумаб и ведолизумаб, представлена в табл. 5. Следует отметить, что пациенты, которым назначили инфликсимаб, были значимо моложе, чем исследуемые, которым в качестве терапии 1-й линии назначали адалимумаб ($p=0,004$) или ведолизумаб ($p=0,017$). Исследуемые, получающие инфликсимаб, имели более низкую массу тела по сравнению с адалимумабом ($p=0,005$). Не выявлено различий по протяженности поражения кишки, однако пациенты, получающие инфликсимаб, реже имели легкую атаку на момент назначения ГИБТ по сравнению с адалимумабом ($p=0,023$). В целом у 10,2% пациентов с ЯК, получающих инфликсимаб, диагностирована тяжелая атака.

Максимальная длительность наблюдения за пациентами составила 108 мес. Выживаемость терапии ин-

Таблица 3. Абсолютные и относительные показатели выживаемости 1-й линии ГИБТ у пациентов с БК
Table 3. Absolute and relative survival rates of first-line GEBT in patients with CD

Препарат		Ин- фликси- маб	Адали- му- маб	Церто- лизу- ма- ба пэгол
Выживаемость терапии	Абс. (%)*	26 (86,7)	25 (92,6)	27 (96,4)
спустя 6 мес	Общее**	30	27	28
Выживаемость терапии	Абс. (%)*	21 (70)	19 (79,2)	20 (83,3)
спустя 12 мес	Общее**	30	24	24
Выживаемость терапии	Абс. (%)*	15 (55,6)	10 (52,6)	11 (55)
спустя 24 мес	Общее**	27	19	20
Выживаемость терапии	Абс. (%)*	13 (50)	8 (47,1)	7 (38,9)
спустя 36 мес	Общее**	26	17	18

Здесь и далее в табл. 4, 6, 7: *относительные показатели выживаемости терапии рассчитаны в зависимости от продолжительности наблюдения за пациентами, которая составляла 6, 12, 24 и 36 мес; **общее число пациентов указывалось с учетом длительности наблюдения, равной не менее 6, 12, 24 и 36 мес; пациенты, длительность наблюдения за которыми составила менее данного периода времени, исключены из анализа (цензурированные данные).

фликсимабом, адалимумабом и ведолизумабом в течение анализируемого периода не различалась (рис. 5; табл. 6). Зарегистрирована статистически значимая разница в эффективности сравниваемой терапии без отмены препарата (рис. 6; $p=0,034$). Так, эффективность терапии инфликсимабом была выше, чем адалимумабом ($p=0,019$).

Вторая линия ГИБТ или ТИС назначена 50 (34%) пациентам с ЯК. В отличие от бионаивных пациентов в качестве терапии 2-й линии чаще всего назначали устекину-маб – 15 (30%), адалимумаб – 9 (18%), ведолизумаб 9 (18%).

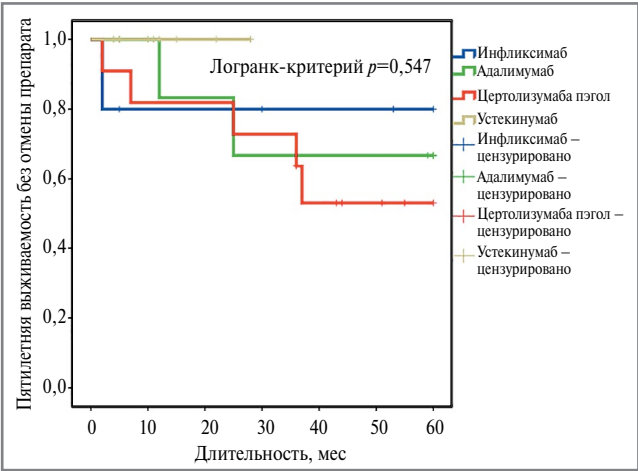


Рис. 3. Пятилетняя выживаемость 2-й линии ГИБТ у пациентов с БК.

Fig. 3. Five-year survival of second-line GEBT in patients with CD.

Как представлено на рис. 7, при межгрупповом сравнении выявлена тенденция к статистически значимому различию в выживаемости между данными видами терапии

Таблица 4. Абсолютные и относительные показатели выживаемости 2-й линии ГИБТ у пациентов с БК

Table 4. Absolute and relative survival rates of second-line GEBT in patients with CD

Препарат		Инфликсимаб	Адалимумаб	Цертолизумаба пэгол	Устекинумаб
Выживаемость терапии спустя 6 мес	Абс. (%)*	3 (75)	6 (100)	10 (90,9)	6 (100)
	Общее**	4	6	11	6
Выживаемость терапии спустя 12 мес	Абс. (%)*	3 (75)	5 (83,3)	9 (81,8)	4 (100)
	Общее**	4	6	11	4
Выживаемость терапии спустя 24 мес	Абс. (%)*	3 (75)	5 (83,3)	9 (81,8)	1 (100)
	Общее**	4	6	11	1
Выживаемость терапии спустя 36 мес	Абс. (%)*	2 (66,7)	4 (66,7)	7 (63,6)	–
	Общее**	3	6	11	–

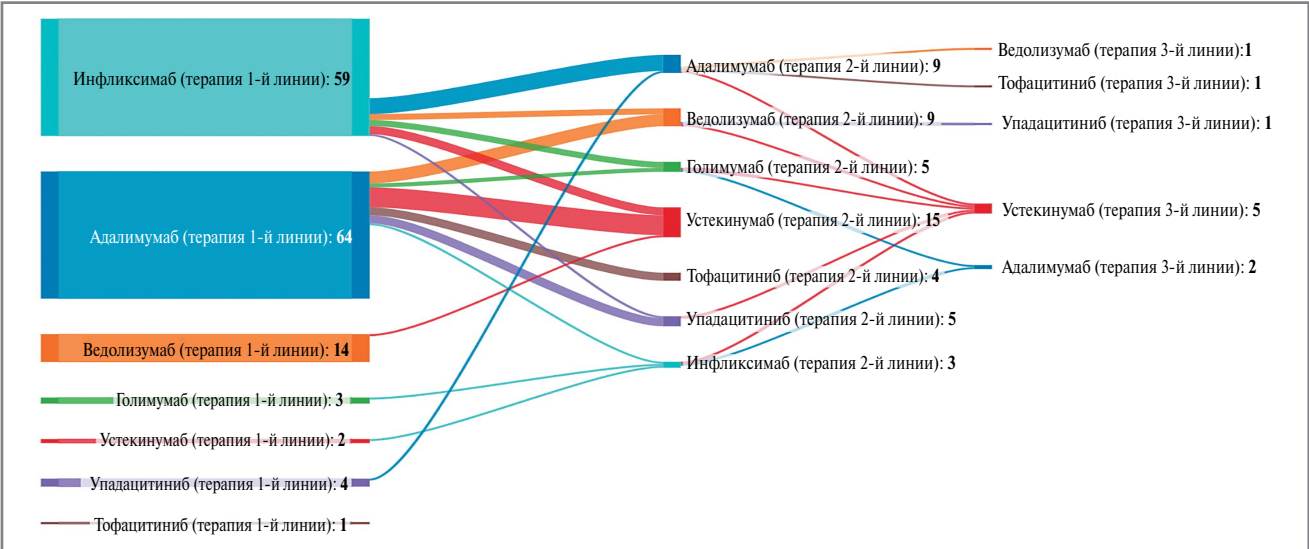


Рис. 4. Диаграмма Sankey, иллюстрирующая последовательность смен препаратов ГИБТ и ТИС у пациентов с ЯК.

Fig. 4. Sankey diagram illustrating the sequence of drug changes from the groups of GEBT and TIS in patients with ulcerative colitis (UC).

($p=0,090$). При попарном сравнении у пациентов, принимающих устекинумаб, продолжительность терапии без отмены препарата была выше, чем у пациентов из группы адалимумаба (см. рис. 7; табл. 7; $p=0,023$).

Анализ причин отмены препаратов ГИБТ и ТИС у пациентов с ВЗК

Дополнительно проведен анализ причин отмены ГИБТ и ТИС. Переключение с терапии 1-й линии независимо от выбранного ЛП в большинстве случаев происходило в связи с неэффективностью (табл. 8). Отмена препарата в связи с аллергическими реакциями (АР) произведена только при лечении инфликсимабом. Инфекции являлись редкой причиной отмены и зафиксированы при лечении ингибиторами ФНО- α . Один пациент с ЯК, получающий инфликсимаб и находящийся в клинико-эндоскопической ремиссии, умер в период наблюдения от цирроза печени в исходе первичного склерозирующего холангита.

Среди причин отмены 2-й линии ГИБТ также преобладали неэффективность и АР при применении ингибиторов ФНО- α (см. табл. 8).

Обсуждение

В целом с 2014 по 2024 г. потребность в переключении на второй биологический препарат возникла у 35,3% паци-

Таблица 5. Сравнительная характеристика пациентов с ЯК, которым назначена 1-я линия ГИБТ
Table 5. Comparative characteristics of patients with UC who were prescribed first-line GEBT

Параметр	Инфликсимаб (n=59)	Адалимумаб (n=64)	Ведолизумаб (n=14)	p
Пол (м/ж), абс. (%)	30 (50,8)/29 (49,2)	28 (43,8)/36 (56,2)	7 (50)/7 (50)	0,719
Возраст, лет, Me (ИИ)	31,0 (25,0; 40,0)	43,0 (27,3; 54,8)	46,0 (32,8; 59,3)	$p_{1-2}=0,004$; $p_{1-3}=0,017$; $p_{2-3}>0,999$; $p_{\text{общий}}=0,001$
Курение, абс. (%)	50 (84,7)/9 (15,3)	59 (92,2)/5 (7,8)	11 (78,6)/3 (21,4)	0,255
ИМТ, кг/м², Me (ИИ)	21,8 (18,8; 25,4)	24,1 (21,3; 29,4)	24,6 (20,3; 25,8)	$p_{1-2}=0,005$; $p_{1-3}=0,709$; $p_{2-3}>0,999$; $p_{\text{общий}}=0,007$
Левостороннее поражение, абс. (%)	7 (11,9)	13 (20,3)	2 (14,3)	0,436
Тотальное поражение, абс. (%)	52 (88,1)	51 (79,7)	12 (85,7)	0,436
Легкая атака, абс. (%)	22 (37,3)	37 (57,8)	9 (64,3)	$p_{1-2}=0,023$; $p_{1-3}=0,067$; $p_{2-3}=0,656$; $p_{\text{общий}}=0,015$
Среднетяжелая атака, абс. (%)	31 (52,5)	27 (42,2)	5 (35,7)	$p_{1-2}=0,251$; $p_{1-3}=0,258$; $p_{2-3}=0,656$
Тяжелая атака, абс. (%)	6 (10,2)	0	0	–
Внекишечные проявления, абс. (%)	21 (35,6)	23 (35,9)	4 (28,6)	0,866

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, p_{1-2} – значимость различий между показателями исследуемых в группах инфликсимаба и адалимумаба, p_{2-3} – значимость различий между показателями исследуемых в группах адалимумаба и ведолизумаба, p_{1-3} – значимость различий между показателями исследуемых в группах инфликсимаба и ведолизумаба.

ентов с БК и у 34% с ЯК, на терапию 3-й линии – у 7,6% человек с ВЗК. Полученные данные сопоставимы с результатами других исследований, которые демонстрируют необходимость инициации 2-й линии ГИБТ или переход на прием ТИС примерно у 1/3 пациентов после эскалации лечения [5–7].

Исследования реальной клинической практики демонстрируют различные результаты выживаемости ГИБТ в когортах пациентов с БК. По данным исследования, проведенного в Великобритании, сравнение различных вариантов ГИБТ у 9037 пациентов с БК за десятилетний период показало большую выживаемость терапии инфликсимабом по сравнению с адалимумабом у бионаивных пациентов с перианальной формой. Во 2-й линии терапии при первичной неэффективности ингибиторов ФНО- α устекинумаб и ведолизумаб имели сопоставимую длительность применения [8]. В исследовании А. Teeple и соавт. (2021 г.) доля пациентов, прекративших терапию ингибиторами ФНО- α в течение первого года, была меньше: 35,1–39,3% для адалимумаба и 21–22,6% для инфликсимаба. Согласно этим результатам, как у бионаивных пациентов, так и у пациентов, имеющих опыт применения ГИБТ, наиболее долгий период применения без отмены препарата показал устекинумаб (87,2 и 86,3% соответственно) [7]. По данным Н. М. Коо и соавт. (2023 г.) при десятилетнем наблюдении за пациентами с ВЗК выживаемость различных ингибиторов ФНО- α была сопоставима. При этом устекинумаб в качестве терапии 1-й линии БК имел более низкий риск прекращения лечения по сравнению с инфликсимабом. В терапии 2-й линии БК устекинумаб также продемонстрировал самую высокую выживаемость – 79,2% [9]. В систематическом обзоре 63 наблюдательных исследований, опубликованном в 2024 г., изу-

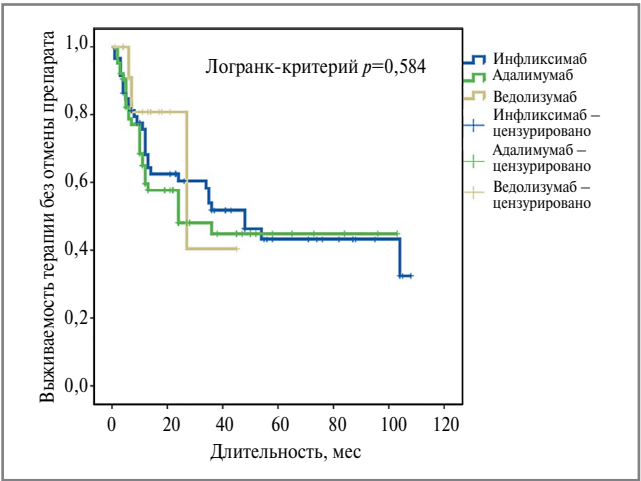


Рис. 5. Выживаемость 1-й линии ГИБТ у пациентов с ЯК.
Fig. 5. Survival of first-line GEBT in patients with UC.

чали 1- и 2-летнюю выживаемость ГИБТ у пациентов с ВЗК. По окончании 1 года на терапии инфликсимабом и адалимумабом оставались 67,4 и 62,6% пациента с БК соответственно. Частота сохранения эффекта при применении цертолизумаба пэгол была ниже по сравнению с инфликсимабом и адалимумабом, составив 35,3%. Авторы отметили большую выживаемость для устекинумаба и ведолизумаба при сравнении с ингибиторами ФНО- α через 1 и 2 года терапии как у бионаивных, так и у пациентов, ранее получавших биологическую терапию [10].

Таблица 6. Абсолютные и относительные показатели выживаемости 1-й линии ГИБТ у пациентов с ЯК
Table 6. Absolute and relative survival rates of first-line GEBT in patients with UC

Препарат		Ин- фликси- маб	Адали- муаб	Ведо- лизумаб
Выживаемость терапии спустя 6 мес	Абс. (%)*	48 (82,8)	46 (78)	10 (90,9)
	Общее**	58	59	11
Выживаемость терапии спустя 12 мес	Абс. (%)*	36 (66,7)	33 (57,9)	7 (77,8)
	Общее**	54	57	9
Выживаемость терапии спустя 24 мес	Абс. (%)*	29 (56,9)	20 (40,8)	2 (50)
	Общее**	51	49	4
Выживаемость терапии спустя 36 мес	Абс. (%)*	24 (48)	14 (31,8)	1 (25)
	Общее**	50	44	4

Таблица 7. Абсолютные и относительные показатели выживаемости 2-й линии ГИБТ у пациентов с ЯК
Table 7. Absolute and relative survival rates of second-line GEBT in patients with UC

Препарат		Адали- муаб	Ведо- лизумаб	Устеки- нуаб
Выживаемость терапии спустя 6 мес	Абс. (%)*	5 (71,4)	8 (88,9)	13 (100)
	Общее**	7	9	13
Выживаемость терапии спустя 12 мес	Абс. (%)*	4 (57,1)	3 (50)	10 (100)
	Общее**	7	6	10
Выживаемость терапии спустя 24 мес	Абс. (%)*	3 (42,9)	2 (40)	6 (85,7)
	Общее**	7	5	7
Выживаемость терапии спустя 36 мес	Абс. (%)*	3 (42,9)	1 (25)	2 (66,7)
	Общее**	7	4	3

В изучаемой нами когорте в качестве терапии 1-й линии наиболее часто использованы ингибиторы ФНО- α – в общей сложности у 88,7% пациентов, поскольку данные препараты первыми появились в клинической практике. Нами не получено различий в выживаемости терапии 1-й линии инфликсимабом, адалимумабом и цертолизумабом пэгол у пациентов с БК в период наблюдения, медиана которого составила 16 (7; 39) мес. При этом пациенты, получавшие различные ингибиторы ФНО- α в терапии 1-й линии, были сопоставимы по основным клиническим характеристикам, за исключением меньшей частоты курения при лечении инфликсимабом и малого числа перианальных форм среди пациентов, получающих цертолизумаба пэгол. Через 6 мес и 1 год лечения число пациентов на терапии инфликсимабом было незначительно ниже по сравнению с другими ингибиторами ФНО- α . Однако через 3 года наблюдения 1/2 пациентов сохранили в качестве терапии инфликсимаб, в то время как другие сравниваемые препараты имели тенденцию к снижению выживаемости, в большей степени – цертолизумаба пэгол.

В качестве терапии 2-й линии пациентам с БК чаще назначали ингибиторы ФНО- α (цертолизумаба пэгол, ада-

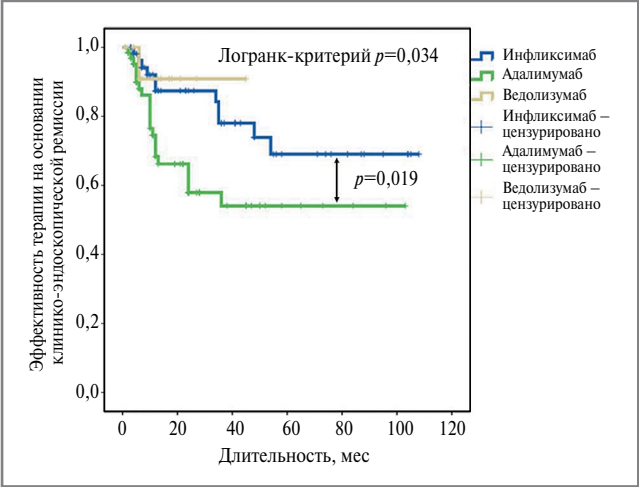


Рис. 6. Эффективность 1-й линии ГИБТ у пациентов с ЯК.
Примечание. p – значимость различий в эффективности 1-й линии ГИБТ между пациентами, принимающими инфликсимаб и адалимумаб.

Fig. 6. Efficacy of first-line GEBT in patients with UC.

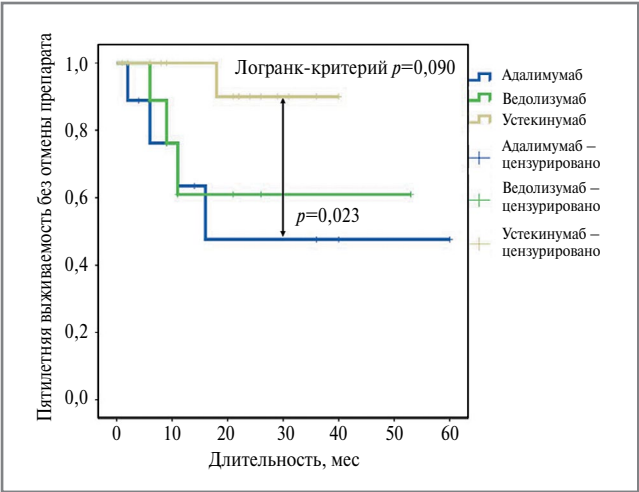


Рис. 7. Пятилетняя выживаемость 2-й линии ГИБТ у пациентов с ЯК.
Примечание. p – значимость различий в выживаемости 2-й линии ГИБТ между пациентами, принимающими адалимумаб и устекинумаб.

Fig. 7. Five-year survival of second-line GEBT in patients with UC.

лимумаб, инфликсимаб) или устекинумаб (в 30,6% случаев) без статистически значимой разницы в выживаемости между данными препаратами. Следует отметить, что наши данные не позволили оценить выживаемость терапии ведолизумабом и устекинумабом у бионаивных пациентов с БК в связи с малочисленностью и коротким сроком изучения применения устекинумаба. Однако среди пациентов с БК, получающих устекинумаб, выживаемость терапии в течение первого года составила 100%.

В качестве 1-й линии ГИБТ у пациентов с ЯК чаще назначали ингибиторы ФНО- α (адалимумаб и инфликсимаб), ведолизумаб – у 14 (9,5%), выживаемость терапии при применении данных препаратов не различалась. Обращает на себя внимание то, что через 2 года терапию 1-й линии уда-

Таблица 8. Причины смены/отмены ГИБТ у пациентов с ВЗК, абс. (%)
Table 8. Reasons for changing/cancelling GEBT in patients with IBD, n (%)

Препарат		Неэф- фектив- ность	АР	Ин- фек- ции	Немеди- цинские причи- ны*
Терапия 1-й линии					
Ин- фликси- маб	ЯК (n=59)	13 (22)	5 (8,5)	4 (6,8)	7 (11,9)
	БК (n=30)	13 (43,3)	3 (10)	1 (3,3)	1 (3,3)
Адали- муаб	ЯК (n=64)	22 (34,4)	–	4 (6,3)	4 (6,3)
	БК (n=28)	9 (32,1)	–	–	3 (10,7)
Ведо- лизумаб	ЯК (n=14)	3 (21,4)	–	–	–
	БК (n=2)	–	–	–	–
Церто- лизума- ба пэггол	ЯК (n=0)	–	–	–	–
	БК (n=32)	9 (28,1)	–	1 (3,1)	2 (6,2)
Устеки- нумаб	ЯК (n=2)	1 (50)	–	–	–
	БК (n=10)	–	–	–	–
Терапия 2-й линии					
Ин- фликси- маб	ЯК (n=3)	1 (33,3)	–	–	1 (33,3)
	БК (n=5)	–	1 (20)	–	–
Адали- муаб	ЯК (n=9)	3 (33,3)	1 (11,1)	–	–
	БК (n=6)	3 (50)	–	–	–
Ведо- лизумаб	ЯК (n=9)	3 (33,3)	–	–	1 (11,1)
	БК (n=2)	1 (50)	–	–	–
Церто- лизума- ба пэггол	ЯК (n=0)	–	–	–	–
	БК (n=11)	5 (45,5)	–	–	–
Устеки- нумаб	ЯК (n=15)	–	–	–	1 (6,7)
	БК (n=11)	–	–	–	–

*К немедицинским причинам относились административные, отказ/нежелание больного, смена места жительства и неизвестные причины.

валось сохранить примерно у 1/2 пациентов, независимо от выбора препарата. При анализе выживаемости терапии 2-й линии при ЯК показано, что устекинумаб имеет большую длительность применения по сравнению с адалимумабом ($p=0,023$). Число пациентов с ЯК, продолжающих лечение устекинумабом в качестве терапии 2-й линии ГИБТ, через 1, 2 и 3 года составило 100, 85,7 и 66,7% соответственно. Полученные нами данные сопоставимы с результатами когортного исследования Phoenix, в котором у пациентов с ЯК, ранее получавших ГИБТ, выживаемость устекинумаба в течение 1 года составила 87,6% [11]. Преимущества ведолизумаба в качестве препарата с большей выживаемостью при лечении ЯК показаны во многих работах [8, 10]. Мы не получили данных о высокой выживаемости ведолизумаба в качестве терапии 1 и 2-й линии при ЯК. Возможно, это связано с малым числом пациентов и особенностями их отбора для лечения ведолизумабом, поскольку одним из приоритетов этого препарата является его безопасность, что делает его препаратом выбора у пациентов пожилого возраста, с коморбидной патологией и инфекционными осложнениями [12–14]. По нашим данным, группы пациентов, получающих ингибиторы ФНО- α и ведолизумаб, были сопоставимы по возрасту и характеру заболевания, однако мы не изучали частоту коморбидной патологии, что могло повлиять на полученные результаты.

Следует отметить, что эффективность терапии инфликсимабом у бионаивных пациентов с ЯК была выше, чем терапии адалимумабом ($p=0,019$), несмотря на то что инфликсимаб с высокой частотой использовали у пациентов с тяжелыми атаками [1]. В настоящее время нет данных, однозначно подтверждающих превосходство какого-либо ингибитора ФНО- α в лечении ЯК, однако некоторые обсервационные исследования демонстрируют преимущество терапии инфликсимабом по сравнению с адалимумабом [8]. В связи с тем, что, несмотря на высокую эффективность, выживаемость терапии инфликсимабом была сопоставима с другими препаратами, нами дополнительно проведен анализ причин отмены изучаемых ЛП. Неэффективность лечения являлась самой частой причиной отмены для всех групп ГИБТ. На втором месте по частоте находились АР, которые встречались преимущественно у инфликсимаба, а также инфекции, наблюдавшиеся у инфликсимаба и адалимумаба. Среди пациентов с ВЗК, получающих ведолизумаб и устекинумаб, не зафиксировано случаев развития АР и инфекционных осложнений, требующих отмены лечения. Таким образом, НЯ при применении инфликсимаба, несмотря на высокую эффективность, могут сокращать длительность его применения, что подчеркивает важность изучения такого показателя, как выживаемость терапии, для прогнозирования долгосрочных результатов лечения пациентов с ВЗК.

Заключение

Выживаемость 1-й линии ГИБТ у пациентов с ВЗК в Челябинской области не различалась. У пациентов с ЯК в терапии 2-й линии устекинумаб продемонстрировал большую выживаемость по сравнению с адалимумабом, при этом эффективность инфликсимаба у бионаивных пациентов с ЯК была выше, чем у адалимумаба. Наблюдаемые различия в эффективности и выживаемости лечения инфликсимабом связаны с НЯ в виде зафиксированных АР и инфекций.

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ (протокол №10 от 15.11.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee of South Ural State Medical University (protocol №10 dated 15.11.2019). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

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

АР – аллергическая реакция

БК – болезнь Крона

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия

ИИ – интерквартильный интервал

ЛП – лекарственный препарат

НЯ – нежелательное явление

ТИС – таргетный иммуносупрессор

ФНО-α – фактор некроза опухоли α

ЯК – язвенный колит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А., и др. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колoproктология*. 2023;22(1):10-44 [Shelygin YA, Ivashkin VT, Belousova EA, et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(1):10-44 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44
- Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колoproктология*. 2023;22(3):10-49 [Shelygin YA, Ivashkin VT, Achkasov SI, et al. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(3):10-49 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49
- Иванов Р.А. Важность и перспективы изучения выживаемости генно-инженерной биологической терапии при псориазе у детей. *Медицинский алфавит*. 2022;(8):80-5 [Ivanov RA. Importance and prospects of studying survival of genetically engineered biological therapy for psoriasis in children. *Medical Alphabet*. 2022;(8):80-5 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2022-8-80-85
- Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Применение анализа выживаемости в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. *Наука и Здравоохранение*. 2017;5:5-28 [Sharashova EE, Kholmatoва KK, Gorbatoва MA, Grjibovskii AM. Survival analysis in health sciences using SPSS software. *Nauka i Zdravookhranenie*. 2017;5:5-28 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2022-8-80-85
- Mevius A, Brandes A, Hardtstock F, et al. Persistence with Biologic Treatment in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A German Claims Data Analysis. *Digestion*. 2021;102(2):216-26. DOI:10.1159/000503859
- Zhao M, Sall Jensen M, Knudsen T, et al. Trends in the use of biologics and their treatment outcomes among patients with inflammatory bowel diseases – a Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(5):541-57. DOI:10.1111/apt.16723
- Teepie A, Sah J, Mallampati R, et al. Persistence, Dosing, and Other Treatment Patterns Among Crohn's Disease Patients Initiating Biologics in United States. *Crohn's Colitis* 360. 2021;3(4):otab076. DOI:10.1093/crocol/otab076
- Kapizioni C, Desoki R, Lam D, et al. Biologic Therapy for Inflammatory Bowel Disease: Real-World Comparative Effectiveness and Impact of Drug Sequencing in 13 222 Patients within the UK IBD BioResource. *J Crohn's Colitis*. 2024;18(6):790-800. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjad203
- Koo HM, Jun YK, Choi Y, et al. 10 years of biologic use patterns in patients with inflammatory bowel disease: treatment persistence, switching and dose intensification – a nationwide population-based study. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023;16:17562848231201728. DOI:10.1177/17562848231201728
- Yiu TH, Ko Y, Pudipeddi A, et al. Meta-analysis: Persistence of advanced therapies in the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;59(11):1312-34. DOI:10.1111/apt.18006
- Ando K, Fujiya M, Ueno N, et al. Effectiveness and Persistency of Ustekinumab Treatment for Ulcerative Colitis: A Phoenix retrospective Cohort Study. *Crohn's Colitis* 360. 2024;6(2):otae024. DOI:10.1093/crocol/otae024
- Шапина М.В., Нанаева Б.А. Применение ведолизумаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):67-73 [Shapina MV, Nanaeva BA. Vedolizumab in patients with inflammatory bowel diseases of in real clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(2):67-73 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.02.000528
- Mantzaris GJ, Bressler B, Adsul S, et al. Effectiveness and safety of vedolizumab and infliximab in biologic-naïve patients with Crohn's disease: results from the EVOLVE study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2024;36(3):281-91. DOI:10.1097/MEG.0000000000002690
- Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(2):161-70. DOI:10.1016/S2468-1253(21)00377-0

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.01.2025



OMNIDOCTOR.RU

МикроРНК-499а при заболеваниях сердца: перспективы использования в диагностике

М.В. Писклова^{✉1,2}, Н.М. Баулина^{1,2}, И.С. Киселев^{1,2}, О.О. Фаворова^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Кардиоспецифическая микроРНК-499а (miR-499a) – небольшая (21–22 нуклеотида) некодирующая РНК, которая вовлечена в регуляцию функционирования сердца как в норме, так и при различных патологических состояниях. С каждым годом появляются все новые исследования, расширяющие круг известных биологических процессов, которые подвержены воздействиям miR-499a в миокарде. При острых и хронических заболеваниях сердечно-сосудистой системы, сопровождающихся повреждением кардиомиоцитов, miR-499a попадает в кровоток и может длительное время там циркулировать. При этом она выявляется в плазме значительно раньше традиционных белковых маркеров, что делает ее новым перспективным биомаркером для ранней диагностики и прогнозирования распространенных заболеваний сердца. В обзоре описаны функции miR-499a человека и ее вовлеченность в развитие заболеваний сердца. Приводятся данные, свидетельствующие о высокой диагностической значимости определения уровня этой микроРНК в крови.

Ключевые слова: микроРНК, miR-499a, сердечно-сосудистая система, заболевания сердца, экспрессия гена, регуляция экспрессии

Для цитирования: Писклова М.В., Баулина Н.М., Киселев И.С., Фаворова О.О. МикроРНК-499а при заболеваниях сердца: перспективы использования в диагностике. Терапевтический архив. 2025;97(4):353–359. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203161

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

MicroRNA-499a in heart diseases: prospects for use in diagnostics. A review

Maria V. Pisklova^{✉1,2}, Natalia M. Baulina^{1,2}, Ivan S. Kiselev^{1,2}, Olga O. Favorova^{1,2}

¹Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

²Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Cardiac-specific (or myomiR) miRNA-499a (miR-499a) is a small (21–22 bp) non-coding RNA that is involved in the regulation of cardiac function both under normal and in various pathological conditions. Every year new studies expand the range of known biological processes that are regulated by miR-499a in the heart. In acute and chronic cardiovascular diseases accompanied by cardiomyocyte damage, miR-499a enters the bloodstream and can circulate there for a long time. At the same time, it is detected in plasma significantly earlier than traditional protein biomarkers, which makes it a new promising biomarker for early diagnosis and prognosis of heart diseases. This review describes the functions of human miR-499a and its involvement in the development of heart diseases. The data indicating the high diagnostic value of this miRNA in blood are presented.

Keywords: microRNA, miR-499a, cardiovascular system, heart diseases, gene expression, expression regulation

For citation: Pisklova MV, Baulina NM, Kiselev IS, Favorova OO. MicroRNA-499a in heart diseases: prospects for use in diagnostics. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(4):353–359. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203161

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Писклова Мария Владиславовна** – аспирант ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет), лаборант-исследователь Лаб. функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: pisklova_maria@mail.ru

Баулина Наталья Михайловна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. Научно-исследовательской Лаб. «Медицинская геномика» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет), ст. науч. сотр. Лаб. функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Киселев Иван Сергеевич – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. Научно-исследовательской Лаб. «Медицинская геномика» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет), ст. науч. сотр. Лаб. функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Фаворова Ольга Олеговна – д-р биол. наук, проф., проф. каф. молекулярной биологии и мед. биотехнологии медико-биологического фак-та, гл. науч. сотр. Научно-исследовательской Лаб. «Медицинская геномика» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет), рук. Лаб. функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

✉**Maria V. Pisklova.** E-mail: pisklova_maria@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7844-3328

Natalia M. Baulina. ORCID: 0000-0001-8767-2958

Ivan S. Kiselev. ORCID: 0000-0003-3366-4113

Olga O. Favorova. ORCID: 0000-0002-5271-6698

Введение

МикроРНК – класс небольших, длиной 20–24 нуклеотидов, некодирующих РНК, участвующих в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов в многоклеточных организмах [1]. Комплементарное связывание микроРНК с 3'-нетранслируемой областью своих мРНК-мишеней приводит к деградации последних и/или к подавлению их трансляции [2]. Согласно последней версии базы аннотированных микроРНК [3] всего у различных видов найдено 48 860 зрелых микроРНК. Из них 2654 микроРНК обнаружены в организме человека.

МикроРНК присутствуют в тканях или могут циркулировать в биологических жидкостях [4], обладая высокой стабильностью. Они регулируют практически все клеточные процессы и в числе прочих функций обеспечивают нормальную работу сердечно-сосудистой системы (обобщено в [5]). Выявление дифференциально экспрессирующихся микроРНК при различных заболеваниях способствует пониманию механизмов их патогенеза и позволяет предложить новые биомаркеры для их диагностики и прогнозирования исходов [6]. Особый интерес представляют благодаря доступности биоматериала циркулирующие в крови микроРНК. Поскольку заболевания сердца остаются одной из ведущих причин смертности и инвалидности во всем мире, изучению роли микроРНК в их патогенезе уделяется большое внимание. На данный момент установлены ассоциации уровней экспрессии тех или иных микроРНК со многими сердечными патологиями, включая острую и хроническую сердечную недостаточность (СН), острый коронарный синдром (ОКС), ишемическую болезнь сердца (ИБС), гипертрофию миокарда [7].

К числу микроРНК, вовлеченных в развитие заболеваний сердца, относят кардиоспецифическую микроРНК-499а (miR-499a). Показано, что она эволюционно консервативна и специфически экспрессируется в поперечно-полосатой мускулатуре, характеризуясь особенно высокой экспрессией в миокарде [8]. Настоящий обзор посвящен описанию miR-499a человека и ее вклада в развитие патологий сердца. Приводятся данные, свидетельствующие о перспективности использования этой микроРНК в качестве биомаркера для диагностики и прогнозирования болезней сердца.

Ген, кодирующий miR-499a, и его экспрессия

MiR-499a вместе с близкой по последовательности miR-499b формирует небольшое семейство. У человека гены обеих этих микроРНК, *MIR499A* (122 п.н.) и *MIR499B* (73 п.н.), расположены на длинном плече хромосомы 20 (20q11.22) в интроне 19 гена тяжелой цепи миозина 7b (*MYH7B*) на смысловой и антисмысловой цепях ДНК соответственно (рис. 1, а).

Как и большинство интронных микроРНК, miR-499a экспрессируется координированно с мРНК гена-хозяина *MYH7B* [9, 10]. Показано также, что miR-499a является частью первичного транскрипта *MYH7B*, а ее уровень резко повышается при активации промотора *MYH7B* [10]. Из общего первичного транскрипта *MYH7B* и *MIR499A* вырезается первичная микроРНК, pri-miR-499a (рис. 1, б), которая далее проходит ряд изменений, необходимых для ее созревания. Сначала pri-miR-499a в ядре расщепляется ферментом рибонуклеазой III с образованием предшественника микроРНК, pre-miR-499a, длиной примерно 70 нуклеотидов. Затем pre-miR-499a экспортируется в цитоплазму и там расщепляется цитоплазматической рибонуклеазой Dicer с образованием дуплекса, состоящего из двух почти ком-

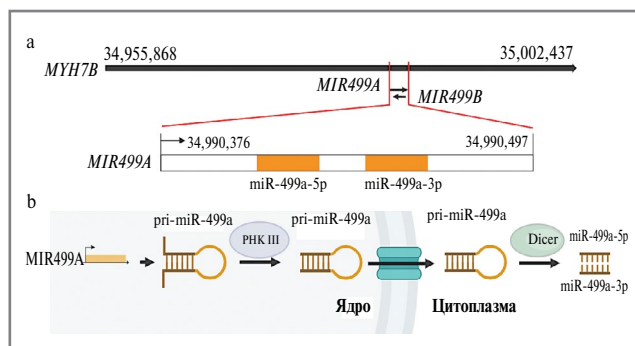


Рис. 1. Хромосомная локализация гена *MIR499A*

и биогенез кодируемой им микроРНК: а – гены *MIR499A* и *MIR499B* человека, кодирующие miR-499a и miR-499b, в составе гена-хозяина *MYH7B*. Оранжевым цветом обозначены участки, кодирующие зрелые -5p и -3p цепи miR-499a. Указаны геномные координаты генов *MYH7B* и *MIR499A* на хромосоме 20; стрелками обозначено направление транскрипции *MIR499A* и *MIR499B*; б – процесс созревания miR-499a-3p и miR-499a-5p из первичного транскрипта *MIR499A* в кардиомиоцитах. Пояснения см. в тексте.

Fig. 1. Chromosomal localization of the *MIR499A* gene and the biogenesis of the encoded miRNA: а – human genes *MIR499A* and *MIR499B*, encoding miR-499a and miR-499b, within the host gene *MYH7B*. Regions encoding the mature -5p and -3p chains of miR-499a are indicated in orange. The genomic coordinates of the *MYH7B* and *MIR499A* genes on chromosome 20 are indicated; arrows indicate the direction of transcription of *MIR499A* and *MIR499B*; б – maturation process of miR-499a-3p and miR-499a-5p from the primary *MIR499A* transcript in cardiomyocytes. See text for explanations.

плементарных микроРНК: miR-499a-5p (длиной 21 нуклеотид) и miR-499a-3p (длиной 22 нуклеотида). Каждая из этих микроРНК может встраиваться в белковый комплекс RISC и далее распознавать ту или иную целевую мРНК-мишень. Полное или неполное комплементарное связывание 5'-концевых нуклеотидов зрелых микроРНК (так называемых затравочных областей) с 3'-нетранслируемыми областями мРНК-мишеней приводит к дестабилизации и деградации этих мРНК или к ингибированию их трансляции соответственно [2, 11].

Каждая отдельная микроРНК характеризуется плейотропностью – способностью регулировать экспрессию нескольких мРНК-мишеней. Она сочетается с наличием общих мишеней у разных микроРНК (избыточность, или вырожденность их действия). Результатом подобных комплексных взаимодействий между микроРНК и их мишенями является формирование сложных регуляторных сетей. Согласно базе данных MirTarBase miR-499a-5p имеет 58 мишеней, а miR-499a-3p – 61 мишень, только одна из этих мишеней – мРНК LIN54 – общая (рис. 2) [12]. Наличие почти не пересекающихся наборов мишеней miR-499a-5p и miR-499a-3p определяется различиями в последовательности затравочных областей этих двух микроРНК и позволяет распространить эффекты miR-499a-5p и miR-499a-3p, происходящих из единого предшественника, на широкий круг разных биологических процессов.

В отличие от установленного факта экспрессии гена *MIR499A* лишь в последние годы подтверждена экспрессия

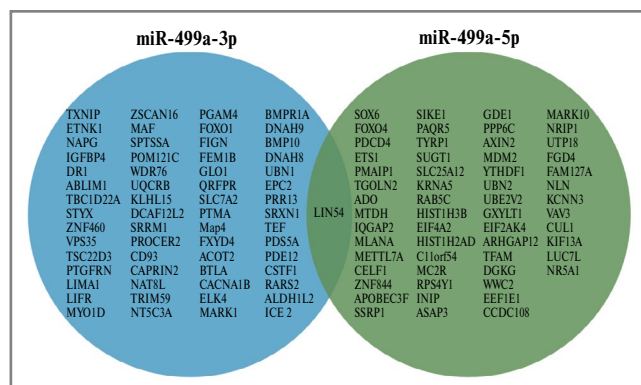


Рис. 2. мРНК-мишени miR-499a-3p и miR-499a-5p, обнаруженные у человека.

Fig. 2. Target mRNAs of miR-499a-3p and miR-499a-5p in humans.

гена *MIR499B*, о чем свидетельствует присутствие miR-499b в плазме крови [13]; ей отводят роль в регуляции генов при различных видах рака [14–16].

MiR-499a регулирует функционирование сердца в норме

В этом и последующих разделах мы остановимся только на miR-499a-5p, так как данных о роли miR-499a-3p в функционировании сердца в норме и при патологии в литературе нет. MiR-499a-5p (далее – miR-499a) наряду с miR-1, miR-133a/b, miR-486, miR-206 и miR-208a/b относится к числу миокардиальных мРНК – группе микроРНК, встречающихся преимущественно в поперечно-полосатой сердечной и скелетной мускулатуре; они участвуют в миогенезе и разных стадиях кардиогенеза, в регенерации мышц, регуляции мышечной массы и переключении типов волокон [17]. В русскоязычной литературе используется более узкий термин – «кардиоспецифические микроРНК», отражающий сосредоточенность именно на сердце.

MiR-499a участвует в поздних стадиях кардиогенеза и в терминальной дифференцировке миобластов в кардиомиоциты [18, 19]. Сверхэкспрессия miR-499a в эмбриональных стволовых клетках мышей усиливает их дифференцировку в кардиомиоциты с сопутствующей активацией MEF2, SRF и других специфичных для миокарда транскрипционных факторов [20]. В то же время сам MEF2 связывается с интронным энхансером miR-499a и активирует его экспрессию в кардиомиоцитах желудочков [21]. Помимо этого miR-499a может препятствовать дифференцировке миобластов и индуцировать их пролиферацию. Это происходит посредством подавления транскрипции гена α -1-цепи коллагена типа XXV (*COL25A1*), который активно экспрессируется во время миогенеза и необходим для слияния миобластов в миофибриллы [22]. MiR-499a также предотвращает апоптоз кардиомиоцитов, снижая уровень Sox6 [23, 24].

Участие miR-499a в заболеваниях сердца

Роль miR-499a довольно давно изучается применительно к широкому спектру заболеваний сердечно-сосудистой системы как с использованием биоматериала от пациентов, так и в модельных экспериментах на животных или клеточных линиях [25–28]. В большинстве исследований острых заболеваний сердца в качестве основного биоматериала выступает плазма крови или цельная кровь. MiR-499a, по

всей вероятности, попадает в кровотоки либо в составе секретируемых экзосом, либо в апоптотических тельцах при разрушении кардиомиоцитов, например при остром инфаркте миокарда (ИМ) [29, 30].

Показано, что степень повреждения миокарда прямо коррелирует с концентрацией циркулирующей miR-499a [18, 31]. Так, повышенные уровни циркулирующей miR-499a наблюдали у пациентов с острым ИМ в сравнении со здоровыми [32–34] и с менее острым состоянием – нестабильной стенокардией [35, 36], а также при сравнении нестабильной ИБС со стабильной ИБС или субклиническим атеросклерозом [37]. Уровень miR-499a в плазме быстро повышается и при контролируемой хирургической индукции некроза миокарда, применяемой для устранения обструкции выводящего тракта левого желудочка у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) [38]. Вместе с тем имеются противоположные данные о значительно более высоком уровне miR-499a в крови пациентов с хронической СН в сравнении с пациентами с острой СН. Столь противоречивые результаты могут быть объяснены различиями в дизайне исследований как на уровне подбора пациентов, так и на уровне пробоподготовки.

Уровень циркулирующей miR-499a оказался повышенным у больных с впервые возникшей фибрилляцией предсердий в сравнении с хорошо контролируемой фибрилляцией [39]. Повышенное содержание этой микроРНК в крови при фибрилляции предсердий связывают с ее участием в регуляции экспрессии Ca^{2+} -канала L-типа (*Cav1.2*) [40] и кальций-активируемого калиевого канала-3 малой проводимости (*SK3*) [41]. Полагают, что miR-499a, взаимодействуя со специфической мРНК, подавляет экспрессию этих каналов и тем самым может вносить свой вклад в электрофизиологическое ремоделирование миокарда, которое способствует сохранению фибрилляции [40, 41]. В другом исследовании наблюдали снижение уровня экспрессии miR-499a в миокарде крыс после провоцирования фибрилляции предсердий; авторы полагают, что miR-499a способствует пролиферации и дифференцировке кардиомиоцитов путем прямого воздействия на мРНК гена *SOX6*, последующему подавлению фиброза в миокарде и смягчению проявления фибрилляции предсердий [24]. В исследовании на крысах [42] удалось показать, что miR-499 способна подавлять пролиферацию, миграцию и инвазию предсердных фибробластов и синтез коллагена через ингибирование сигналов трансформирующего фактора роста β /Smad-сигнального каскада. Таким образом, miR-499a, по-видимому, способна разнонаправленно влиять на течение фибрилляции предсердий, используя различные механизмы в зависимости от стадии патологического процесса и набора вовлекаемых генов-мишеней.

В самостоятельном направлении развивались исследования роли miR-499a при ГКМП – наиболее распространенной наследственной патологии сердца с высокой генетической и клинической гетерогенностью. Примерно у 60% пациентов ГКМП обусловлена присутствием патогенных/вероятно патогенных (P/LP) вариантов в саркомерных или саркомер-ассоциированных генах [43]. Повышенный уровень miR-499a наблюдали в плазме больных ГКМП в сравнении со здоровыми [44, 45] и в кардиомиоцитах, полученных при миоэпектомии больных ГКМП, в сравнении с кардиомиоцитами неиспользованных донорских сердец [46]. Согласно данным исследования [44] уровень miR-499a в плазме оказался выше у пациентов-носителей P/LP вариантов в гене *MYH7*, чем у пациентов с вариантами в других генах [44]. Ген *MYH7* кодирует β -тяжелую

цепь миозина (β -MyHC); мутации в этом саркомерном гене являются одной из наиболее частых причин развития ГКМП. Согласно исследованию [47], мутации в *MYH7* могут приводить к компенсаторной активации его транскрипции. Поскольку уровни мРНК-продуктов *MYH7* и *MYH7B* – гена-хозяина для *MIR499A* – коррелируют между собой [48], можно предположить, что мутации в *MYH7* у больных ГКМП стимулируют не только его собственную экспрессию, но и экспрессию генов *MYH7B* и *MIR499A*. Повышение экспрессии *MIR499A* в свою очередь приводит к возрастанию уровня *miR-499a* в кровотоке.

Важно отметить, что наблюдаемые при заболеваниях сердца изменения уровня зрелой *miR-499a* могут быть также связаны с вариативностью ее гена. Известно, что полиморфный вариант rs3746444 гена *MIR499A*, расположенный в затравочной области, изменяет стабильность вторичной структуры этой микроРНК и может оказывать влияние на процесс ее созревания и аффинность связывания с генами-мишенями [49]. Согласно данным метаанализа девяти исследований, включающего 5063 пациентов с ИБС и 4603 здоровых контролей, генотип GG (дикий тип) rs3746444 ассоциирован с повышенным риском ИБС [49]. В другом метаанализе [50], включающем 2507 пациентов с острой формой ИБС – ИМ – и 3796 здоровых добровольцев, напротив, наблюдали ассоциацию альтернативных генотипов AA и AG того же rs3746444 с риском ИМ (отношение шансов 2,04). Такое несоответствие результатов, полученных в крупных метаанализах, может лишь отчасти объясняться отличиями в этническом составе исследуемых групп. Можно предположить, что оно связано с дополнительными патогенетическими механизмами, приводящими к развитию ИМ на фоне ИБС, но этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

В целом подход, основанный на анализе генома, открывает дополнительные возможности при исследовании роли *miR-499a* при различных заболеваниях сердца.

Циркулирующая *miR-499a* как биомаркер заболеваний сердца

Особое внимание исследователей сфокусировано на перспективе использования *miR-499a* в качестве биомаркера заболеваний сердца, поскольку, как уже описано ранее, при острых и хронических повреждениях миокарда эта микроРНК способна выходить в кровяное русло, где становится легкодоступной для анализа.

Показано, что уровень *miR-499a* коррелирует с уровнями традиционных «сердечных» маркеров, таких как N-терминальный пептид натрийуретического гормона, креатининфосфокиназа, сердечный миозин-связывающий белок C, тропонины T и I [33, 35, 38, 51, 52]. Однако в сравнении с ними *miR-499a* более привлекательна, поскольку детектируется в крови на самых ранних этапах повреждения миокарда [31, 53, 54].

Диагностическую значимость циркулирующей *miR-499a* исследовали при остром ИМ и ИМ без подъема сегмента ST [32, 36, 55, 56], а также при ОКС [36] и ГКМП [44] (табл. 1). Значения площади под кривой (area under the curve – AUC) в этих работах лежали в диапазоне от 0,851 до 0,999. Результаты метаанализа [57], включающего 14 исследований, показали, что циркулирующая *miR-499a* является надежным биомаркером для диагностики пациентов с острым ИМ: при сравнении с индивидами без ИМ AUC составляет 0,98 (при чувствительности 0,84 и специфичности 0,97). Значения положительного отношения правдоподобия (positive likelihood ratio) указывают на то, что у

Таблица 1. Диагностическая значимость уровня *miR-499a* в плазме крови при заболеваниях сердца (во всех случаях уровень *miR-499a* оказался выше у исследуемых пациентов, чем в группе сравнения)
Table 1. Diagnostic value of *miR-499a* levels in blood plasma in heart diseases (in all cases, the level of *miR-499a* was higher in the studied patients than in the comparison group)

Заболевание сердца у пациента/ группа сравнения	Размеры исследуемой группы/ группы сравнения	Значение AUC (чувствительность и специфичность, если приведены)	Ссылка
Острый ИМ/ здоровые добровольцы	80/50	0,999 (0,98; 1,00)	[32]
ИМ/не ИМ*	1989/1732	0,980 (0,84; 0,97)	[57]
ИМ/загрудинная боль, не связанная с ССЗ	38/45	0,921	[38]
ИМ без подъема сегмента ST/ здоровые добровольцы	145/30	0,995 (0,98; 1,00)	[55]
Острый ИМ/ стабильная стенокардия	41/32	0,852	[33]
ИМ/ нестабильная стенокардия	68/92	0,736 (0,6; 0,81)	[36]
ОКС/здоровые добровольцы	160/48	0,851 (0,87; 0,77)	[36]
ГКМП: <i>MYH7</i> +/ <i>MYH7</i> -	7/22	0,950 (0,86; 0,91)	[44]

Примечание. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, *MYH7*+ и *MYH7*- – пациенты с ГКМП, имеющие/не имеющие мутацию в гене *MYH7*; *метаанализ 14 исследований. Группа сравнения сформирована как объединенная группа индивидов без ИМ.

человека с острым ИМ в 31 раз увеличивается вероятность иметь повышенный уровень *miR-499a* по сравнению с человеком без острого ИМ.

В нескольких исследованиях оценку уровней циркулирующей *miR-499a* использовали для того, чтобы дифференцировать заболевания сердца. Уровни этой микроРНК хорошо отличали острый ИМ от стабильной стенокардии (AUC 0,852) [33], но существенно хуже – от нестабильной стенокардии (AUC 0,736) [36]. Наблюдали также четкую дифференциацию острого ИМ от внезапной сердечной смерти (AUC 0,898) при исследовании образцов миокарда, сохраненных в парафиновых блоках [56].

Важно отметить, что по сравнению с другими маркерами повреждения миокарда *miR-499a*, как правило, демонстрировала большую эффективность при диагностике острого ИМ. Она характеризовалась значением AUC, составляющим 0,921, сходным с AUC для высокочувствительного сердечного тропонина (AUC 0,925), но превышающим значения AUC для тропонина I и сердечного миозин-связывающего белка C, а также для других кардиоспецифи-

ческих микроРНК – miR-1, miR-133a и miR-208b [38]. Наблюдала также высокую диагностическую эффективность miR-499a для выявления пациентов с МУН7-ассоциированной ГКМП на фоне остальных пациентов с ГКМП (AUC 0,95; чувствительность и специфичность 0,86 и 0,91) [44].

Помимо диагностического потенциала изучали также возможность использования miR-499a для прогнозирования патологий сердца. При оценке тяжести ИБС по шкале SYNTAX установили, что уровень miR-499a в крови оказывался тем выше, чем более тяжелое поражение коронарного русла наблюдалось у пациента. Таким образом, miR-499a может служить потенциальным биомаркером для оценки тяжести ИБС (AUC 0,713; чувствительность – 0,54 и специфичность – 0,91) [58]. Уровень циркулирующей miR-499a также положительно коррелировал со значениями SYNTAX Score, хотя сила связи являлась слабой ($r=0,4$). В одной из работ отмечали корреляцию повышенного уровня miR-499a в плазме с риском смертельных исходов в течение первого года после острого ИМ [51], однако статистическая значимость не достигнута. Повышенный уровень miR-499a связан с худшей выживаемостью при ОКС в течение 6 мес [36] и ассоциирован со смертельным исходом в течение 4 лет [59] после проведения чрескожного коронарного вмешательства. По уровню miR-499a также можно успешно выявлять пациентов с тяжелыми неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами в течение 3 мес после выписки [35]. Сочетание уровней miR-499a и miR-22 с оценкой вероятности смертельного исхода в течение 6 мес после выписки позволило авторам достичь очень высокой прогностической эффективности (AUC 0,929; чувствительность и специфичность 1,0 и 0,79 соответственно).

Несмотря на убедительные доказательства преимуществ использования miR-499a в качестве биомаркера для ранней диагностики повреждения миокарда при ИМ и других патологиях сердечно-сосудистой системы (фибрилляция предсердий, ИБС и первичная гипертрофия миокарда), для внедрения в клиническую практику анализа уровня этой микроРНК при заболеваниях сердца необходимо преодолеть существенные ограничения, накладываемые особенностями работы с микроРНК. Так, критически важна стандартизация протоколов забора и хранения образцов, процедуры выделения микроРНК, выбора внутреннего контроля для нормализации уровня микроРНК внутри образца и т.д. Принципиальное значение имеет также метод, используемый для детекции микроРНК. Сейчас уровень микроРНК в основном оценивается с помощью обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в реальном времени, однако использование цифровой капельной ПЦР может значительно повысить чувствительность анализа. Так, в работах [52, 60] этот метод позволил добиться порога детекции от 0,2 до 0,9 копий/мкл, что как минимум в 2 раза превышает значения, полученные для классической ПЦР в реальном времени (1,1–2,4 копий/мкл). Кроме того, в последние годы появляется все больше работ, которые предлагают аль-

тернативные методы определения уровней микроРНК, не основанные на амплификации их последовательности и потому отличающиеся существенно упрощенной процедурой пробоподготовки и быстротой анализа. В частности, применение новых методов анализа для miR-499a описывается в работах [61–65].

Заключение

Последние исследования неопровержимо показали, что miR-499a вовлечена в функционирование сердца как в норме, так и при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Наблюдаемое при повреждении кардиомиоцитов повышение уровня этой микроРНК в крови коррелирует с возрастанием уровней общепринятых белковых маркеров: N-терминального пептида натрийуретического гормона, креатинфосфокиназы, сердечного миозин-связывающего белка С, сердечных тропонинов I и Т. Однако miR-499a является в плазме значительно раньше этих традиционных маркеров, что делает ее более перспективной для ранней диагностики и прогнозирования распространенных заболеваний сердца. Мониторинг уровня miR-499a при сердечно-сосудистых заболеваниях может также способствовать идентификации их основных патологических механизмов и разработке новых эффективных препаратов для терапии.

В целом накопленные знания позволяют предполагать, что в недалеком будущем, с совершенствованием методов определения микроРНК, miR-499a займет подобающее ей место в арсенале биомаркеров, используемых в кардиологической 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. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №20-15-00353).

Funding source. The research was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (grant No. 20-15-00353).

Список сокращений

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ОКС – острый коронарный синдром
ПЦР – полимеразная цепная реакция

СН – сердечная недостаточность
AUC (area under the curve) – площадь под кривой
miR-499a – кардиоспецифическая микроРНК-499a
МУН7В – тяжелая цепь миозина 7В

АНТЕПАТРА/REFERENCES

- MIR499A microRNA 499a [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/574501>. Accessed: 17.03.2024.
- O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol.* 2018;9. DOI:10.3389/fendo.2018.00402
- miRBase. Available at: <https://www.mirbase.org/> Accessed: 17.03.2024.
- Cui C, Cui Q. The relationship of human tissue microRNAs with those from body fluids. *Sci Rep.* 2020;10(1):5644. DOI:10.1038/s41598-020-62534-6
- Nappi F, Avtaar Singh SS, Jitendra V, et al. The Roles of microRNAs in the Cardiovascular System. *Int J Mol Sci.* 2023;24(18):14277. DOI:10.3390/ijms241814277
- Condrat CE, Thompson DC, Barbu MG, et al. miRNAs as Biomarkers in Disease: Latest Findings Regarding Their Role in Diagnosis and Prognosis. *Cells.* 2020;9(2):276. DOI:10.3390/cells9020276
- Kramna D, Riedlova P, Jirík V. MicroRNAs as a Potential Biomarker in the Diagnosis of Cardiovascular Diseases. *Medicina.* 2023;59(7):1329. DOI:10.3390/medicina59071329
- Liang Y, Ridzon D, Wong L, Chen C. Characterization of microRNA expression profiles in normal human tissues. *BMC Genomics.* 2007;8:166. DOI:10.1186/1471-2164-8-166
- Baskerville S, Bartel DP. Microarray profiling of microRNAs reveals frequent coexpression with neighboring miRNAs and host genes. *RNA.* 2005;11(3):241-7. DOI:10.1261/rna.7240905
- Lee LA, Broadwell LJ, Buoli M, Leinwand LA. Nonproductive Splicing Prevents Expression of MYH7b Protein in the Mammalian Heart. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(14):e020965. DOI:10.1161/JAHA.121.020965
- Khvorova A, Reynolds A, Jayasena SD. Functional siRNAs and miRNAs exhibit strand bias. *Cell.* 2003;115(2):209-16. DOI:10.1016/S0092-8674(03)00801-8
- miRTarBase: the experimentally validated microRNA-target interactions database. Available at: https://mirtarbase.cuhk.edu.cn/~miRTarBase/miRTarBase_2022/php/index.php. Accessed: 17.03.2024.
- Zhong Z, Zhong W, Zhang Q, et al. Circulating microRNA expression profiling and bioinformatics analysis of patients with coronary artery disease by RNA sequencing. *J Clin Lab Anal.* 2019;34(1):e23020. DOI:10.1002/jcla.23020
- Han YH, Ma DY, Lee SJ, et al. Bioinformatics Analysis of Novel Targets for Treating Cervical Cancer by Immunotherapy Based on Immune Escape. *Cancer Genomics Proteomics.* 2023;20(4):383-97. DOI:10.21873/cgp.20390
- Liu HM, Ji F, Lu Y, Chen SY. MiR-499b-5p inhibits cervical cancer cell proliferation and induces apoptosis by targeting the Notch1 signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(20):6220-31. DOI:10.26355/eurrev_202110_26992
- Zhang L, Zhang J, Li P, et al. Exosomal hsa_circ_0004658 derived from RBPJ overexpressed-macrophages inhibits hepatocellular carcinoma progression via miR-499b-5p/JAM3. *Cell Death Dis.* 2022;13(1):32. DOI:10.1038/s41419-021-04345-9
- Giagnorio E, Malacarne C, Mantegazza R, et al. MyomiRs and their multifaceted regulatory roles in muscle homeostasis and amyotrophic lateral sclerosis. *J Cell Sci.* 2021;134(12):jcs258349. DOI:10.1242/jcs.258349
- Kaur A, Mackin ST, Schlosser K, et al. Systematic review of microRNA biomarkers in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1113-24. DOI:10.1093/cvr/cvz302
- Espinoza-Lewis RA, Wang DZ. MicroRNAs in Heart Development. *Curr Top Dev Biol.* 2012;100:279-317. DOI:10.1016/B978-0-12-387786-4.00009-9
- Wilson KD, Hu S, Venkatasubrahmanyam S, et al. Dynamic MicroRNA Expression Programs During Cardiac Differentiation of Human Embryonic Stem Cells. *Circulation: Cardiovascular Genetics.* 2010;3(5):426-35. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.109.934281
- Xin Y, Yang C, Han Z. Circulating miR-499 as a potential biomarker for acute myocardial infarction. *Ann Transl Med.* 2016;4(7):135. DOI:10.21037/atm.2016.03.40
- Gonçalves TJM, Boutillon F, Lefebvre S, et al. Collagen XXV promotes myoblast fusion during myogenic differentiation and muscle formation. *Sci Rep.* 2019;9(1):5878. DOI:10.1038/s41598-019-42296-6
- Shi Y, Han Y, Niu L, et al. MiR-499 inhibited hypoxia/reoxygenation induced cardiomyocytes injury by targeting SOX6. *Biotechnol Lett.* 2019;41(6):837-47. DOI:10.1007/s10529-019-02685-3
- Han X, Wang S, Yong Z, et al. Effect of miR-499-5p/SOX6 axis on atrial fibrosis in rats with atrial fibrillation. *Open Med (Wars).* 2023;18(1):20230654. DOI:10.1515/med-2023-0654
- Šigutová R, Evin L, Stejskal D, et al. Specific microRNAs and heart failure: time for the next step toward application? Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia. 2022; p. 166. DOI:10.5507/bp.2022.028
- Kmecova Z, Veteskova J, Lelkova-Zirova K, et al. Disease severity-related alterations of cardiac microRNAs in experimental pulmonary hypertension. *J Cell Mol Med.* 2020;24(12):6943-51. DOI:10.1111/jcmm.15352
- Zhao L, Li W, Zhao H. Inhibition of long non-coding RNA TUG1 protects against diabetic cardiomyopathy induced diastolic dysfunction by regulating miR-499-5p. *Am J Transl Res.* 2020;12(3):718-30.
- Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Cardiac-specific miRNA in cardiogenesis, heart function, and cardiac pathology (with focus on myocardial infarction). *J Mol Cell Cardiol.* 2016;94:107-21. DOI:10.1016/j.yjmcc.2016.03.015
- Lee GK, Hsieh YP, Hsu SW, Lan SJ. Exploring diagnostic and prognostic predictive values of circulating microRNAs for acute myocardial infarction. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(29):e26627. DOI:10.1097/MD.00000000000026627
- Kuwabara Y, Ono K, Horie T, et al. Increased microRNA-1 and microRNA-133a levels in serum of patients with cardiovascular disease indicate myocardial damage. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011;4(4):446-54. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.110.958975
- De Rosa S, Fichtlscherer S, Lehmann R, et al. Transcoronary concentration gradients of circulating microRNAs. *Circulation.* 2011;124(18):1936-44. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.037572
- Agiannitopoulos K, Pavlopoulou P, Tsamis K, et al. Expression of miR-208b and miR-499 in Greek Patients with Acute Myocardial Infarction. *In Vivo.* 2018;32(2):313-8. DOI:10.21873/invivo.11239
- Li P, Li SY, Liu M, et al. Value of the expression of miR-208, miR-494, miR-499 and miR-1303 in early diagnosis of acute myocardial infarction. *Life Sci.* 2019;232:116547. DOI:10.1016/j.lfs.2019.116547
- Cheng M, Yang J, Zhao X, et al. Circulating myocardial microRNAs from infarcted hearts are carried in exosomes and mobilise bone marrow progenitor cells. *Nat Commun.* 2019;10:959. DOI:10.1038/s41467-019-08895-7
- Wang X, Tian L, Sun Q. Diagnostic and prognostic value of circulating miRNA-499 and miRNA-22 in acute myocardial infarction. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(8):e23332. DOI:10.1002/jcla.23332
- Wang W, Li T, Gao L, et al. Diagnostic and prognostic impact of circulating microRNA-208b and microRNA-499 in patients with acute coronary syndrome. *Biomark Med.* 2020;14(2):87-95. DOI:10.2217/bmm-2019-0257
- Singh S, de Ronde MWJ, Kok MGM, et al. MiR-223-3p and miR-122-5p as circulating biomarkers for plaque instability. *Open Heart.* 2020;7(1):e001223. DOI:10.1136/openhrt-2019-001223
- Schulte C, Barwari T, Joshi A, et al. Comparative Analysis of Circulating Noncoding RNAs Versus Protein Biomarkers in the Detection of Myocardial Injury. *Circ Res.* 2019;125(3):328-40. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.119.314937
- da Silva AMG, de Araújo JNG, de Oliveira KM, et al. Circulating miRNAs in acute new-onset atrial fibrillation and their target mRNA network. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018;29(8):1159-66. DOI:10.1111/jce.13612
- Ma R, Wang J, Wu X, et al. MiR-499 is a diagnostic biomarker of paroxysmal atrial fibrillation involved in the development of atrial fibrillation. *Int J Clin Exp Pathol.* 2017;10(4):4221-31.
- Ling TY, Wang XL, Chai Q, et al. Regulation of the SK3 channel by MicroRNA-499 – potential role in atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2013;10(7):1001-9. DOI:10.1016/j.hrthm.2013.03.005
- Zhao Q, Yang W, Li X, et al. MicroRNA-499-5p inhibits transforming growth factor-β1-induced Smad2 signaling pathway and suppresses fibroblast proliferation and collagen synthesis in

- rat by targeting TGF β -R1. *Mol Biol Rep.* 2023;50(12):9757-67. DOI:10.1007/s11033-023-08755-0
43. Baulina NM, Kiselev IS, Chumakova OS, Favorova OO. Hypertrophic Cardiomyopathy as an Oligogenic Disease: Transcriptomic Arguments. *Mol Biol.* 2020;54(6):840-50. DOI:10.1134/S0026893320060023
 44. Baulina N, Pisklova M, Kiselev I, et al. Circulating miR-499a-5p Is a Potential Biomarker of MYH7-Associated Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3791. DOI:10.3390/ijms23073791
 45. Thottakara T, Lund N, Krämer E, et al. A Novel miRNA Screen Identifies miRNA-4454 as a Candidate Biomarker for Ventricular Fibrosis in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Biomolecules.* 2021;11(11):1718. DOI:10.3390/biom11111718
 46. Foglieni C, Lombardi M, Lazzeroni D, et al. Myosins and MyomiR Network in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Biomedicines.* 2022;10(9):2180. DOI:10.3390/biomedicines10092180
 47. Montag J, Petersen B, Flögel AK, et al. Successful knock-in of Hypertrophic Cardiomyopathy-mutation R723G into the MYH7 gene mimics HCM pathology in pigs. *Sci Rep.* 2018;8:4786. DOI:10.1038/s41598-018-22936-z
 48. Broadwell LJ, Smallegan MJ, Rigby KM, et al. Myosin 7b is a regulatory long noncoding RNA (lncMYH7b) in the human heart. *J Biol Chem.* 2021;296:100694. DOI:10.1016/j.jbc.2021.100694
 49. Lu JY, Chen MH, Zhang JF, et al. Association between miR-499 rs3746444 polymorphism and coronary heart disease susceptibility: An evidence-based meta-analysis of 5063 cases and 4603 controls. *Gene.* 2019;698:34-40. DOI:10.1016/j.gene.2019.02.045
 50. Yang Y, Shi X, Du Z, et al. Associations between genetic variations in microRNA and myocardial infarction susceptibility: a meta-analysis and systematic review. *Herz.* 2022;47(6):524-35. DOI:10.1007/s00059-021-05086-3
 51. Hromádka M, Černá V, Pešta M, et al. Prognostic Value of MicroRNAs in Patients after Myocardial Infarction: A Substudy of PRAGUE-18. *Dis Markers.* 2019;2019:2925019. DOI:10.1155/2019/2925019
 52. Robinson S, Follo M, Haenel D, et al. Chip-based digital PCR as a novel detection method for quantifying microRNAs in acute myocardial infarction patients. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(7):1217-27. DOI:10.1038/aps.2017.136
 53. Zhang L, Chen X, Su T, et al. Circulating miR-499 are novel and sensitive biomarker of acute myocardial infarction. *J Thorac Dis.* 2015;7(3):303-8. DOI:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.02.05
 54. Yao Y, Du J, Cao X, et al. Plasma Levels of MicroRNA-499 Provide an Early Indication of Perioperative Myocardial Infarction in Coronary Artery Bypass Graft Patients. *PLoS One.* 2014;9(8):e104618. DOI:10.1371/journal.pone.0104618
 55. Liu G, Niu X, Meng X, Zhang Z. Sensitive miRNA markers for the detection and management of NSTEMI acute myocardial infarction patients. *J Thorac Dis.* 2018;10(6):3206-15. DOI:10.21037/jtd.2018.05.141
 56. Pinchi E, Frati P, Aromatario M, et al. miR-1, miR-499 and miR-208 are sensitive markers to diagnose sudden death due to early acute myocardial infarction. *J Cell Mol Med.* 2019;23(9):6005-16. DOI:10.1111/jcmm.14463
 57. Zhao J, Yu H, Yan P, et al. Circulating MicroRNA-499 as a Diagnostic Biomarker for Acute Myocardial Infarction: A Meta-analysis. *Dis Markers.* 2019;2019:6121696. DOI:10.1155/2019/6121696
 58. Wang W, Li T, Gao L, et al. Plasma miR-208b and miR-499: Potential Biomarkers for Severity of Coronary Artery Disease. *Dis Markers.* 2019;2019:9842427. DOI:10.1155/2019/9842427
 59. Gacoń J, Badacz R, Stepień E, et al. Diagnostic and prognostic micro-RNAs in ischaemic stroke due to carotid artery stenosis and in acute coronary syndrome: a four-year prospective study. *Kardiol Pol.* 2018;76(2):362-9. DOI:10.5603/KPa.2017.0243
 60. Robinson S, Follo M, Haenel D, et al. Droplet digital PCR as a novel detection method for quantifying microRNAs in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2018;257:247-54. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.10.111
 61. Gao YP, Huang KJ, Wang BY, et al. Constructed a self-powered sensing platform based on nitrogen-doped hollow carbon nanospheres for ultra-sensitive detection and real-time tracking of double markers. *Anal Chim Acta.* 2023;1267:341333. DOI:10.1016/j.aca.2023.341333
 62. Shi L, Liu C, Wang H, et al. Framework and Spherical Nucleic Acids Synergistically Enhanced Electrochemiluminescence Nanosensors for Rapidly Diagnosing Acute Myocardial Infarction Based on Circulating MicroRNA Levels. *Anal Chem.* 2022;94(41):14394-401. DOI:10.1021/acs.analchem.2c03144
 63. Cheng X, Ren D, Xu G, et al. Metal-organic frameworks-assisted nonenzymatic cascade amplification multiplexed strategy for sensing acute myocardial infarction related microRNAs. *Biosens Bioelectron.* 2022;196:113706. DOI:10.1016/j.bios.2021.113706
 64. Ren X, Ellis B, Ronan G, et al. A Multiplexed Ion-exchange Membrane-based miRNA (MIX.miR) Detection Platform for Rapid Diagnosis of Myocardial Infarction. *Lab Chip.* 2021;21(20):3876-87. DOI:10.1039/d1lc00685a
 65. Li P, Ye Y, Li Y, et al. A MoS₂ nanosheet-based CRISPR/Cas12a biosensor for efficient miRNA quantification for acute myocardial infarction. *Biosens Bioelectron.* 2024;251:116129. DOI:10.1016/j.bios.2024.116129

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.05.2024



OMNIDOCTOR.RU

Пространственная векторкардиография: от истоков до наших дней

В.Э. Олейников✉, А.А. Чернова

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия

Аннотация

Векторкардиография (ВКГ) зародилась еще в 1887 г. благодаря открытию дипольной теории электрического вектора сердца А. Waller. Несмотря на то что идея построения электрического вектора сердца быстро получила признание среди ученых того времени, технические несовершенства электрокардиографов и трудоемкость ручных расчетов на определенный промежуток времени снизили интерес исследователей к данному методу. Появление цифровых электрокардиографов и разработка алгоритмов автоматического построения векторов сердца подарили ВКГ вторую жизнь и позволили взглянуть на векторную теорию под иным углом. Стало возможным визуализировать электрические процессы миокарда в трехмерном изображении, производить расчет параметров векторов деполаризации и реполаризации. В обзоре обобщены имеющиеся на настоящее время представления и результаты исследований, посвященных изучению ВКГ. Обсуждаются концепции глобальной электрической гетерогенности и желудочкового градиента, основанные на векторной теории сердца. Приводятся данные многочисленных исследований, свидетельствующих о значимой прогностической и диагностической ценности полученных параметров ВКГ.

Ключевые слова: векторкардиография, цифровая электрокардиография, глобальная электрическая гетерогенность, желудочковый градиент, электрическая нестабильность миокарда

Для цитирования: Олейников В.Э., Чернова А.А. Пространственная векторкардиография: от истоков до наших дней. Терапевтический архив. 2025;97(4):360–366. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203149

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Spatial vector cardiography: From origins to the present day. A review

Valentin E. Oleynikov✉, Angelina A. Chernova

Penza State University, Penza, Russia

Abstract

Vectorcardiography (VCG) originated back in 1887 due to the discovery of the dipole theory of the heart electric vector by Augustus D. Waller. Despite the fact that the idea of constructing an electric vector of the heart quickly gained appreciation among scientists of that time, the technical imperfections of electrocardiographs and the complexity of manual calculations for a certain period of time reduced the interest of researchers in this method. The advent of digital electrocardiographs and the development of algorithms for the automatic construction of heart vectors gave VCG a second life and allowed us to look at vector theory from a different angle. It became possible to visualize the electrical processes of the myocardium in a three-dimensional image, to calculate the parameters of the depolarization and repolarization vectors. This review summarizes the currently available ideas and research results on the study of VCG. The concepts of global electrical heterogeneity and ventricular gradient based on the vector theory of the heart are discussed. The data of numerous studies testifying to the significant prognostic and diagnostic value of the obtained parameters of VCG are presented.

Keywords: vectorcardiography, digital electrocardiography, global electrical heterogeneity, ventricular gradient, electrical instability of the myocardium

For citation: Oleynikov VE, Chernova AA. Spatial vector cardiography: From origins to the present day. A review. Terapevticheskii Arkhiv. 2025;97(4):360–366. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203149

Появление векторкардиографии

Векторкардиография (ВКГ), насчитывающая более чем столетнюю историю, зародилась как предтеча электрокардиографии (ЭКГ) в 1887 г., когда А. Waller впервые представил дипольную теорию электрического вектора сердца [1]. Идея изучения электрического поля миокарда вдохновила ученых того времени и способствовала ряду важнейших открытий. Так, в 1913 г. W. Einthoven, G. Fahr и A. Waart описали возможность определения электрической оси сердца в виде результирующего вектора комплекса QRS во фронтальной плоскости при помощи равнобедренного треугольника, позднее

получившего известность как треугольник Einthoven [2]. Развивая концепцию векторного анализа, Н. Mann в 1920-х годах ввел понятие «петля» для описания последовательных векторов во фронтальной плоскости, назвав ее монокардиограммой [3]. Путем кропотливых расчетов автору удалось построить петлю только для комплекса QRS, поскольку иные отклонения ЭКГ были слишком малы для подобного анализа, а технические возможности весьма ограничены. Стоит отметить, что именно Н. Mann был первым, кто высказал идею о трехмерном изображении петель сердечного цикла, что позже легло в основу «пространственной ВКГ» [4].

Информация об авторах / Information about the authors

✉Олейников Валентин Элиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии Медицинского института.
E-mail: v.oleynikov@gmail.com

Чернова Ангелина Андреевна – аспирант каф. терапии Медицинского института

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

Angelina A. Chernova. ORCID: 0009-0002-7957-8034

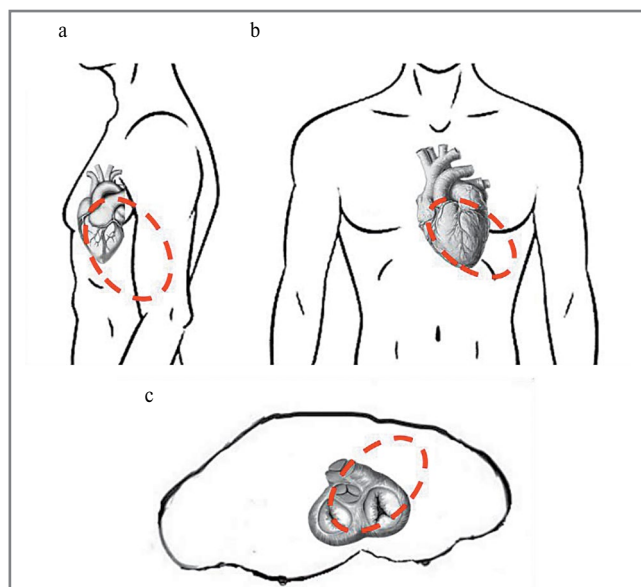


Рис. 1. Схематичное изображение петель сердечного цикла в сагитальной (а), вертикальной (b) и горизонтальной (с) плоскостях.

Fig. 1. Schematic representation of the loops of the cardiac cycle in the sagittal (a), vertical (b) and horizontal (c) planes.

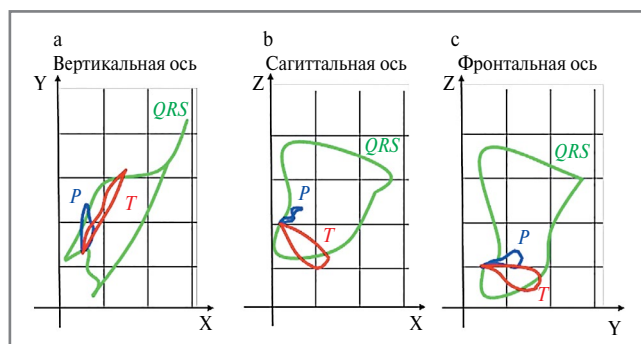


Рис. 2. Петли де- и реполяризации, построенные за время 1 сердечного цикла в 3 ортогональных плоскостях.

Fig. 2. De- and repolarization loops built during 1 cardiac cycle in 3 orthogonal planes.

В начале 1930-х годов F. Wilson построил векторные величины деполяризации (комплекс QRS) и реполяризации (волна T) пропорционально площадям, вписанным в QRS и T соответственно. Автор высказал гипотезу о том, что алгебраическая сумма векторов двух данных площадей в одном отведении будет равняться 0, так как они будут иметь одинаковую величину и противоположное направление, если не будет пространственно-временной неоднородности потенциала действия (ПД) за время сердечного цикла. К своему удивлению, после серии экспериментов на сердцах собак F. Wilson обнаружил, что полученные показатели в каждом случае были отличны от нулевого значения. Полученный остаток, т.е. разность векторов, отражающих площади QRS и T, автор представил в виде 3-го вектора QRST, дав ему название «желудочковый градиент» (ЖГ), подчеркивая тем самым наличие локальных различий между процессами де- и реполяризации миокарда [5, 6].

Ограничения одной фронтальной плоскости для описания электрических процессов сердца как трехмерного

объекта становились все более очевидными. Для решения данной проблемы предпринято немало попыток создания унифицированной системы отведений для записи электрической активности миокарда в 3 взаимно перпендикулярных плоскостях [7, 8]. Наиболее удачной из них и широко используемой в настоящее время оказалась система, разработанная E. Frank, с применением 7 электродов, формирующих 3 ортогональных отведения: X, Y, Z [9]. Она позволила производить расчет векторов и построение петель сердечного цикла в сагитальной, вертикальной и горизонтальной плоскостях тела человека одновременно (рис. 1).

Первые шаги к созданию трехмерной ВКГ

В 1954 г. G. Burch и E. Simonson разработали концепцию пространственной ВКГ, создав формулу для расчета ЖГ в виде трехмерного вектора сердца [10, 11]. Продолжив изучение происхождения ЖГ, G. Burch пришел к теоретическому выводу о том, что вектор ЖГ всегда указывает на область миокарда с самым коротким периодом возбуждения и, более того, не зависит от места активации электрического импульса [12]. В 1959 г. эти предположения были подтверждены экспериментально M. Gardberg и соавт. при стимуляции полосы желудочка черепахи, а также в более поздних работах рядом других авторов [13–15]. Кроме этого, в 1983 г. D. Geselowitz доказал, что ЖГ зависит не только от неоднородности продолжительности, но и от пространственных различий ПД в различных участках миокарда. Таким образом, различия амплитуд, подъемов и спусков ПД также влияют на формирование данного вектора [16]. Это позволило считать ЖГ своеобразным отражением электрической гетерогенности миокарда, мерой трансмуральной дисперсии реполяризации.

Изучение ВКГ как неинвазивного метода диагностики известных на то время заболеваний сердца достигло своего пика в 1960–70-х годах [17]. Однако технические несовершенства электрокардиографов, трудоемкость ручных расчетов при построении векторов в период появления эхокардиографии, магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной томографии обусловили снижение интереса к ВКГ. Это привело к значительному уменьшению числа исследовательских и медицинских учреждений, способных выполнять и интерпретировать векторкардиограмму, диагностический потенциал которой так и не был реализован в полной мере.

Дальнейшее развитие компьютерных технологий, создание ЭКГ высокого разрешения и разработка алгоритмов, позволяющих автоматизировать процесс построения ВКГ-петель в 3 ортогональных отведениях, значительно упростили получение информации, представленной в виде трехмерных изображений, в связи с чем интерес к ВКГ возродился [18]. Появилась возможность построения электрического вектора на протяжении всего сердечного цикла, образующего петли не только желудочковой деполяризации (QRS-петли) и реполяризации (T-петли), но и предсердной активности (P-петли; рис. 2). Более того, с появлением поверхностного картирования ЭКГ было доказано, что локальная неравномерность процессов де- и реполяризации существует в миокарде каждого человека вне зависимости от наличия или отсутствия патологии. Таким образом, субстратом для формирования ЖГ служат различия морфологии ПД между эпи- и эндокардиальными участками, а также базальными и верхушечными отделами. Известно, что ПД эндокардиальных кардиомиоцитов длиннее, чем эпикардиальных, а ПД апикальных клеток несколько превышает таковой базальных [19, 20].

Арсенал технических возможностей компьютерной обработки записей ЭКГ подарил вторую жизнь концепции ЖГ, главным клиническим применением которой поначалу стало выявление и дифференциация первичных и вторичных изменений зубца *T* [21]. Показано, что первичные изменения зубца *T*, обусловленные, например, ишемией миокарда, сопровождаются изменениями значений ЖГ, так как влияют на морфологию и продолжительность ПД, тогда как вторичные изменения (блокады ножек пучка Гиса, желудочковая стимуляция) опосредуют изменения в процессах деполяризации, но не влияют на ПД, а следовательно, не приводят к значительным изменениям ЖГ [20].

Концепция глобальной электрической гетерогенности миокарда

В 2016 г. J. Waks и L.G. Tereshchenko создали концепцию глобальной электрической гетерогенности (ГЭГ), основанную на расчетах пространственного ЖГ и заслуживающую, на наш взгляд, отдельного внимания [22, 23]. Авторы постулировали ГЭГ как глобальную меру электрической неоднородности миокарда. Путем математических расчетов ими были получены 5 ВКГ-параметров, в той или иной степени являющихся производными вектора ЖГ:

- 1) величина пространственного ЖГ;
- 2) азимут пространственного ЖГ;
- 3) высота пространственного ЖГ;
- 4) скалярное значение пространственного ЖГ (SAI_{QRST});
- 5) пространственный угол $QRS-T$.

Стоит отметить, что последний из них, пространственный угол $QRS-T$, представляющий собой угол между средними векторами QRS и T (рис. 3), к моменту создания концепции ГЭГ уже зарекомендовал себя как параметр, способный предсказывать общую смертность в популяции, внезапную сердечную смерть (ВСС), а также аритмические события у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ) [24–26]. Так, по данным крупного многоцентрового исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), включающего более 15 тыс. человек, аномальные значения пространственного угла $QRS-T$ связаны с увеличением риска общей смертности среди обоих полов и являлись независимым предиктором развития ишемической болезни сердца у женщин (относительный риск – ОР 2,14, 95% доверительный интервал – ДИ 1,62–2,82) [27]. В более поздних работах показатель $QRS-T$ наряду с другими известными предикторами стал все чаще фигурировать в прогностических шкалах по стратификации риска ВСС. Однако ввиду различий в методах построения и расчета угла $QRS-T$ рядом исследователей получены разные пороговые значения границ между нормой и патологией [28].

Параметр SAI_{QRST} представляет собой сумму площадей под кривой $QRST$ выше и ниже изолинии в 3 ортогональных плоскостях (рис. 4). Первое упоминание об этом параметре относится к 2010 г., когда L.G. Tereshchenko и соавт. в рамках проспективного когортного исследования пациентов с показаниями к имплантации кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики (Prospective Observational Study of Implantable Cardioverter Defibrillators – PROSE-ICD) обнаружили, что $SAI_{QRST} \leq 145$ мВ×мс ассоциирован с 3-кратным увеличением риска желудочковой тахикардии и/или фибрилляции желудочков (ОР 3,25, 95% ДИ 1,59–6,75) [29]. Это позволило авторам выдвинуть гипотезу о том, что данный параметр может служить отражением электрического ремоделирования миокарда. Проанализировав в дальнейшем

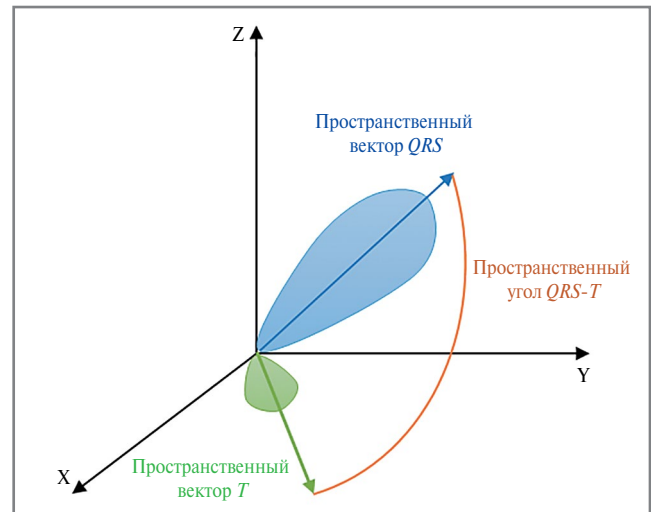


Рис. 3. Схематичное изображение пространственного угла $QRS-T$.

Fig. 3. Schematic representation of the $QRS-T$ spatial angle.

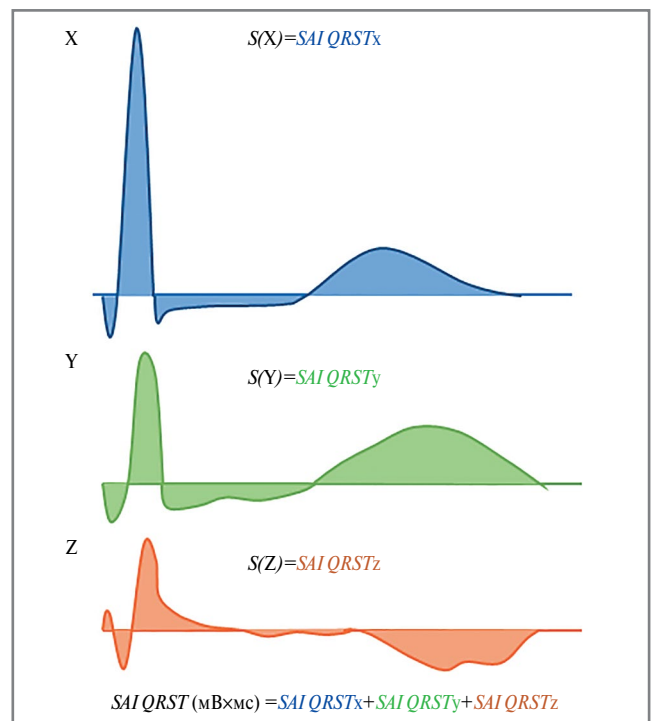


Рис. 4. Алгоритм расчета SAI_{QRST} по 3 ортогональным отведениям: X, Y, Z.

Fig. 4. Algorithm for calculating SAI_{QRST} using 3 orthogonal leads: X, Y, Z.

ЭКГ 750 участников исследования MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial), перенесших ОИМ, в ходе многофакторного регрессионного анализа Кокса продемонстрировано, что увеличение значения SAI_{QRST} предсказывало ВСС, жизнеугрожающие нарушения ритма (ОР 1,33, 95% ДИ 1,11–1,59), а также смерть от других причин (ОР 1,33, 95% ДИ 1,03–1,55). Кроме того, обнаружена корреляция SAI_{QRST} со временем после ОИМ: наибольшие его значения отмечались в первые 3 мес от индексного события. Интересным представляется и тот

факт, что наличие блокад ножек пучка Гиса не искажало прогностической значимости данного показателя [30].

Продолжив изучение SAI QRST как маркера ВСС наряду с другими параметрами ГЭГ, S. Sur и соавт. провели анализ гендерных различий среди здоровых мужчин и женщин. По его итогам продемонстрировано, что большая лабильность реполяризации связана с мужским полом [31]. Принимая во внимание тот факт, что повышенная изменчивость реполяризации лежит в основе развития жизнеугрожающих нарушений ритма [32], полученные данные представляются весьма интересными и, вполне возможно, объясняют большую частоту ВСС среди лиц мужского пола. Стоит также отметить, что ранее известные параметры, применяемые для описания реполяризации, базировались на оценке дисперсии интервала QT [19]. Однако их существенным ограничением является вклад процессов деполяризации, которого лишены показатели ГЭГ, что делает их более специфичными.

Разработке концепции ГЭГ как единого современного прогностического инструмента ВСС предшествовала масштабная работа исследователей во главе с L.G. Tereshchenko. Для получения широко обобщаемых результатов авторами объединены 2 крупных межрасовых исследования ARIC и CHS (Cardiovascular Health Study), общая численность участников которых составила более 20 тыс. человек. Расчеты параметров ГЭГ осуществляли в ортогональной системе (X, Y, Z), полученной из 10-секундных цифровых записей 12-канальной ЭКГ путем преобразования Фурье. Первичной конечной точкой являлась ВСС. Результаты анализа оказались весьма многообещающими, параметры ГЭГ оставались независимо связаны с риском развития ВСС даже после многофакторной корректировки с учетом известных факторов риска. Кроме того, все показатели ГЭГ, хотя и являются комплементарными, не коррелировали между собой, что свидетельствовало об их взаимодополняющем характере и различном способе оценки электрической нестабильности миокарда [33].

Последующие исследования данной популяции пациентов показали, что увеличение ГЭГ ассоциировалось с ухудшением систолической функции и дилатацией левого желудочка (ЛЖ). Так, рост SAI QRST на 20 мВ×мс за каждые 3 года наблюдался среди участников с дальнейшей дилатацией ЛЖ, а увеличение на 100 мВ×мс и более связано с уменьшением фракции выброса ЛЖ на 2% (95% ДИ 1,6–2,1%). Аналогичные данные получены и для других параметров ГЭГ: угла QRS-T, азимута и высоты пространственного вектора ЖГ [34]. Для подтверждения гипотезы о том, что параметры ГЭГ отражают субклиническое поражение миокарда, группа исследователей – L.G. Tereshchenko и соавт. – изучили взаимосвязь между динамикой высокочувствительного тропонина I (high sensitivity troponin I – hs-TnI) и SAI QRST у пациентов с подозрением на ОИМ в течение первых 3 ч с момента обращения за медицинской помощью [35]. По итогам исследования выявлена линейная связь между обоими показателями, особенно выраженная в группе пациентов с развившейся острой декомпенсацией сердечной недостаточности: нарастание hs-TnI в 10 раз у исследуемых больных сопровождалось увеличением SAI QRST на 61 мВ×мс и более (95% ДИ 5,9–116,1).

В свете данных о том, что серийно повышенная концентрация hs-TnI ассоциирована с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и развитием патологического ремоделирования [36], процесс которого на начальных стадиях протекает бессимптомно, изучение параметров ГЭГ как ранних предикторов структурной перестройки

миокарда представляется особенно важным для своевременной персонализации лечения пациентов.

Успех полученных результатов вдохновил группу L.G. Tereshchenko и соавт. на создание концепции ГЭГ с последующим поиском способов ее внедрения в клиническую практику. Для этого разработано программное обеспечение MATLAB (MathWorks, США) с открытым доступом, позволяющее любому желающему преобразовать цифровые записи стандартной 12-канальной ЭКГ в ортогональную систему Франка и произвести расчет параметров ГЭГ [37]. Спустя несколько лет подобная возможность реализована и для бумажных записей ЭКГ при помощи алгоритмов оцифровки данных [38]. Таким образом, идея F. Wilson о ЖГ была претворена в жизнь с помощью компьютерных алгоритмов и популяризирована для рутинного клинического применения.

Современные исследования в области пространственной ВКГ и ГЭГ

После выхода в свет унифицированных алгоритмов расчета ГЭГ исследования в области ВКГ были продолжены. В частности, продемонстрирована высокая воспроизводимость параметров ГЭГ на фоне фибрилляции/трепетания предсердий и желудочковой стимуляции, что позволило существенно расширить область их клинического использования [39]. Устранив таким образом влияние мерцательной аритмии как одного из факторов риска на развитие ишемического инсульта, авторам удалось изучить иные особенности электрофизиологического субстрата, обуславливающие риск развития кардиоэмболических событий [40]. На основании выявленных факторов риска и показателей ГЭГ составлены модели для прогнозирования как ишемического, так и геморрагического инсульта, а также доказан вклад в их развитие «сердечной памяти», опосредованной частой желудочковой экстрасистолией. Более того, независимость ЖГ от последовательности активации желудочков позволила изучить влияние феномена «сердечной памяти», определяемого как вектор реполяризации, на терапию пациентов с электрокардиостимуляцией и кардиовертерами-дефибрилляторами и уже имеющимся электрическим ремоделированием миокарда в исследовании CAMI (Cardiac Memory with Implantable Cardioverter-defibrillator) [41]. Выявлено, что отклонения от нормы вектора ЖГ предполагают накопление критической массы аномального электрического субстрата, ответственного за развитие устойчивых желудочковых аритмий.

Чувствительность ЖГ к электрофизиологическим изменениям миокарда при использовании антиаритмических препаратов описана в исследовании H. Stabenau и соавт. [42]. Авторы акцентировали внимание на гендерных отличиях в изменениях параметров ГЭГ при приеме хинидина, ранолазина, верапамила и дофетилида, что согласуется с данными некоторых исследований, где был получен различный ответ на антиаритмическую терапию среди лиц мужского и женского полов [43]. Последующие работы H. Stabenau показали, что применение параметров ГЭГ может быть полезным для выявления лиц с проаритмогенным эффектом лекарственной терапии. Так, увеличение азимута ЖГ на каждые 30° ассоциировалось с увеличением риска развития желудочковой тахикардии типа «пируэт» на 3,2% вне зависимости от длительности интервала QT [44].

Изучение ГЭГ позволило также выявить половые и расовые различия в процессах реполяризации [45, 46]. В данном аспекте особый интерес представляют резуль-

таты метаанализа упомянутого исследования ARIC. При анализе параметров ГЭГ у 15 тыс. пациентов K. Jensen и соавт. не выявили влияния расы на электрофизиологический субстрат, связанный с ВСС. Однако после корректировки на традиционные факторы риска сердечно-сосудистых событий, такие как ожирение и артериальная гипертензия, величины ЖГ и SAI QRS-T продемонстрировали значительно более сильную связь с ВСС среди чернокожих пациентов по сравнению с участниками белой расы [47]. Это указывает на необходимость выявления пороговых значений для каждого предиктора ВСС с учетом расы.

Популярность пространственной ВКГ как неинвазивного прогностического инструмента продолжает расти [47]. Появляется все больше исследовательских центров, изучающих различные сферы его применения. Группа C. Jensen и соавт. проанализировала взаимосвязь фронтального угла QRS-T с параметрами MPT с контрастным усилением среди пациентов с подозрением на миокардит. Результаты исследования показали, что значения угла QRS-T свыше 90° с чувствительностью 16,5% и специфичностью 100% предсказывали наличие некроза миокарда или фиброзного рубца по данным MPT. При этом отрицательная и положительная прогностическая ценность составили 24,7 и 100% соответственно [48]. Увеличение угла QRS-T коррелировало с размером фиброзного рубца и у пациентов с ОИМ и гипертрофической кардиомиопатией, что позволило рассматривать данный параметр как более доступный маркер стратификации риска и альтернативу при отсутствии возможности проведения MPT [49, 50]. В ретроспективном анализе пациентов с подтвержденной тромбоэмболией легочной артерии обнаружили, что увеличение величины ЖГ тесно коррелирует с дисфункцией правого желудочка и связано с неблагоприятными исходами. Более того, характеристики ЖГ имели лучшую прогностическую ценность по сравнению с традиционными параметрами ЭКГ [51]. Изменения пространственного угла QRS-T и величина ЖГ коррелируют не только с систолической, но и диастолической дисфункцией правого желудочка у пациентов с идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, что продемонстрировано и в исследовании Т.А. Сахановой и соавт. [52]. Ими также получены убедительные данные, свидетельствующие о высокой ценности ВКГ как прогностического инструмента при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в том числе гипертонической болезни и ишемической болезни сердца [53, 54].

Отдельного внимания заслуживает исследование китайских ученых J. Chen и соавт., которым удалось инте-

грировать параметры ВКГ в систему холтеровского мониторингирования ЭКГ (Biomedical Instruments, Шэньчжэнь, Китай) [55]. Для анализа использовали 1-минутный отрезок записи в 4 ч утра, как период, характеризующийся максимальной электрической нестабильностью миокарда и минимальным влиянием физических нагрузок и эмоциональных факторов. Результаты характеризовались высокой степенью воспроизводимости в сравнении со стационарной ВКГ.

Заключение

Идея F. Wilson о трехмерном построении электрического вектора реализована благодаря современным методам компьютерной обработки данных. Прошло почти 100 лет, прежде чем диагностический и прогностический потенциал пространственной ВКГ доказал свое право на существование. Накопленные данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что ВКГ таит в себе еще немало загадок, ответы на которые приблизят нас к пониманию аритмогенных и иных процессов в миокарде. Вероятно, параметры ВКГ найдут рутинное применение и помогут своевременному выявлению больных высокого риска ВСС до манифестации сердечно-сосудистых событий.

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

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

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

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

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

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

Список сокращений

ВКГ – векторкардиография
ВСС – внезапная сердечная смерть
ГЭГ – глобальная электрическая гетерогенность
ДИ – доверительный интервал
ЖГ – желудочковый градиент
ЛЖ – левый желудочек

MPT – магнитно-резонансная томография
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОР – относительный риск
ПД – потенциал действия
ЭКГ – электрокардиография
hs-TnI (high sensitivity troponin I) – высокочувствительный тропонин I

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Waller AD. A Demonstration on man of electromotive changes accompanying the heart's beat. *J Physiol.* 1887;8(5):229-34. PMID:16991463
2. Einthoven W, Fahr G, de Waart A. Über die Richtung und die manifeste Grösse der Potentialschwankungen im menschlichen Herzen und über den Einfluss der Herzlage auf die Form des Elektrokardiogramms. *Pflügers Arch ges Physiol.* 1913;150:275-315.
3. Mann H. A method of analyzing the electrocardiogram. *Arch Intern Med (Chic).* 1920;25(3):283-94.

4. Burch GE. The history of vectorcardiography. *Med Hist Suppl.* 1985;(5):103-31. PMID:3915520
5. Wilson FN, Macleod AG, Barker PS, Johnston FD. The determination and the significance of the areas of the ventricular deflections of the electrocardiogram. *Am Heart J.* 1934;10(1):46-61.
6. Wilson FN, MacLeod AG, Barker PS. The T deflection of the electrocardiogram. *Trans Assoc Am Physicians.* 1931;46:29-38.
7. Grishman A, Borun ER, Jaffe HL. Spatial vectorcardiography: Technique for the simultaneous recording of the frontal, sagittal, and horizontal projections. *Am Heart J.* 1951;41(4):483-93. PMID:14818957
8. Milnor WR, Talbot SA, Newman EV. A study of the relationship between unipolar leads and spatial vectorcardiograms, using the panoramic vectorcardiograph. *Circulation.* 1953;7(4):545-57. PMID:13033081
9. Frank E. An accurate, clinically practical system for spatial vectorcardiography. *Circulation.* 1956;13(5):737-49. PMID:13356432
10. Burch GE, Abildskov AA, Cronvich JA. A study of the spatial vectorcardiogram of the ventricular gradient. *Circulation.* 1954;9(2):267-75. PMID:13127188
11. Simonson E, Schmitt OH, Dahl J, et al. The theoretical and experimental bases of the frontal plane ventricular gradient and its spatial counterpart. *Am Heart J.* 1954;47(1):122-53. PMID:13114180
12. Burger HC. A theoretical elucidation of the notion ventricular gradient. *Am Heart J.* 1957;53(2):240-6. PMID:13394523
13. Gardberg M, Rosen IL. Monophasic curve analysis and the ventricular gradient in the electrogram of strips of turtle ventricle. *Circ Res.* 1959;7:870-5. PMID:13826483
14. Lux RL, Urie PM, Burgess MJ, Abildskov JA. Variability of the body surface distributions of QRS, ST-T and QRST deflection areas with varied activation sequence in dogs. *Cardiovasc Res.* 1980;14(10):607-12. PMID:7214395
15. Sridharan MR, Horan LG, Hand RC, et al. The determination of the human ventricular gradient from body surface potential map data. *J Electrocardiol.* 1981;14(4):399-406. PMID:7299310
16. Geselowitz DB. The ventricular gradient revisited: Relation to the area under the action potential. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1983;30(1):76-7. PMID:6826192
17. Юрасова Е.С., Блинова Е.В., Сахнова Т.А. К истории векторкардиографии: прошлое, настоящее, будущее. *Терапевтический архив.* 2022;94(9):1122-5 [Yurasova ES, Blinova EV, Sakhnova TA. On the history of vectorcardiography: Past, present, future. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(9):1122-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.09.201841
18. Vondrak J, Penhaker M. Review of processing pathological vectorcardiographic records for the detection of heart disease. *Front Physiol.* 2022;13:856590. DOI:10.3389/fphys.2022.856590
19. Prenner SB, Shah SJ, Goldberger JJ, Sauer AJ. Repolarization heterogeneity: Beyond the QT interval. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(5):e003607. DOI:10.1161/JAHA.116.003607
20. Draisma HH, Schalij MJ, van der Wall EE, Swenne CA. Elucidation of the spatial ventricular gradient and its link with dispersion of repolarization. *Heart Rhythm.* 2006;3(9):1092-9. DOI:10.1016/j.hrthm.2006.05.025
21. Hurst JW. Thoughts about the ventricular gradient and its current clinical use (part II of II). *Clin Cardiol.* 2005;28(5):219-24. DOI:10.1002/clc.4960280504
22. Waks JW, Tereshchenko LG. Global electrical heterogeneity: A review of the spatial ventricular gradient. *J Electrocardiol.* 2016;49(6):824-30. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2016.07.025
23. Tereshchenko LG. Global electrical heterogeneity: Mechanisms and clinical significance. *Comput Cardiol (2010).* 2018;45:10.22489/cinc.2018.165. DOI:10.22489/cinc.2018.165
24. Kors JA, Kardys I, van der Meer IM, et al. Spatial QRS-T angle as a risk indicator of cardiac death in an elderly population. *J Electrocardiol.* 2003;36(Suppl.):113-4. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2003.09.033
25. Yamazaki T, Froelicher VF, Myers J, et al. Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a clinical population. *Heart Rhythm.* 2005;2(1):73-8. DOI:10.1016/j.hrthm.2004.10.040
26. Aro AL, Huikuri HV, Tikkanen JT, et al. QRS-T angle as a predictor of sudden cardiac death in a middle-aged general population. *Europace.* 2012;14(6):872-6. DOI:10.1093/europace/eur393
27. Zhang ZM, Prineas RJ, Case D, et al.; ARIC Research Group. Comparison of the prognostic significance of the electrocardiographic QRS/T angles in predicting incident coronary heart disease and total mortality (from the atherosclerosis risk in communities study). *Am J Cardiol.* 2007;100(5):844-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2007.03.104
28. Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Юрасова Е.С. Диагностическое и прогностическое значение угла QRS-T. *Терапевтический архив.* 2020;92(9):85-93 [Blinova EV, Sakhnova TA, Yurasova ES. Diagnostic and prognostic significance of QRS-T angle. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(9):85-93 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.09.000752
29. Tereshchenko LG, Cheng A, Fetis BJ, et al. Ventricular arrhythmia is predicted by sum absolute QRST integral but not by QRS width. *J Electrocardiol.* 2010;43(6):548-52. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2010.07.013
30. Tereshchenko LG, McNitt S, Han L, et al. ECG marker of adverse electrical remodeling post-myocardial infarction predicts outcomes in MADIT II study. *PLoS One.* 2012;7(12):e51812. DOI:10.1371/journal.pone.0051812
31. Sur S, Han L, Tereshchenko LG. Comparison of sum absolute QRST integral, and temporal variability in depolarization and repolarization, measured by dynamic vectorcardiography approach, in healthy men and women. *PLoS One.* 2013;8(2):e57175. DOI:10.1371/journal.pone.0057175
32. Pueyo E, Corrias A, Virág L, et al. A multiscale investigation of repolarization variability and its role in cardiac arrhythmogenesis. *Biophys J.* 2011;101(12):2892-902. DOI:10.1016/j.bpj.2011.09.060
33. Waks JW, Sitlani CM, Soliman EZ, et al. Global electric heterogeneity risk score for prediction of sudden cardiac death in the general population: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) and Cardiovascular Health (CHS) studies. *Circulation.* 2016;133(23):2222-34. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021306
34. Biering-Sørensen T, Kabir M, Waks JW, et al. Global ECG measures and cardiac structure and function: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018;11(3):e005961. DOI:10.1161/CIRCEP.117.005961
35. Tereshchenko LG, Feeny A, Shelton E, et al. Dynamic changes in high-sensitivity cardiac troponin I are associated with dynamic changes in sum absolute QRST integral on surface electrocardiogram in acute decompensated heart failure. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2017;22(1):e12379. DOI:10.1111/anec.12379
36. Javed N, El-Far M, Vittorio TJ. Clinical markers in heart failure: A narrative review. *J Int Med Res.* 2024;52(5):3000605241254330. DOI:10.1177/03000605241254330
37. Perez-Alday EA, Bender A, German D, et al. Dynamic predictive accuracy of electrocardiographic biomarkers of sudden cardiac death within a survival framework: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):255. DOI:10.1186/s12872-019-1234-9
38. Fortune JD, Coppa NE, Haq KT, et al. Digitizing ECG image: A new method and open-source software code. *Comput Methods Programs Biomed.* 2022;221:106890. DOI:10.1016/j.cmpb.2022.106890
39. Haq KT, Lutz KJ, Peters KK, et al. Reproducibility of global electrical heterogeneity measurements on 12-lead ECG: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Electrocardiol.* 2021;69:96-104. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2021.09.014
40. Johnson JA, Haq KT, Lutz KJ, et al. Electrophysiological ventricular substrate of stroke: A prospective cohort study in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *BMJ Open.* 2021;11(9):e048542. DOI:10.1136/bmjopen-2020-048542
41. Haq KT, Cao J, Tereshchenko LG. Characteristics of cardiac memory in patients with implanted cardioverter-defibrillators: The Cardiac Memory with Implantable Cardioverter-defibrillator (CAMI) study. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2021;12(2):4395-408. DOI:10.19102/icrm.2021.120204
42. Stabenau HF, Shen C, Tereshchenko LG, et al. Changes in global electrical heterogeneity associated with dofetilide, quinidine, ranolazine, and verapamil. *Heart Rhythm.* 2020;17(3):460-7. DOI:10.1016/j.hrthm.2019.09.017
43. Peirlinck M, Sahli Costabal F, Kuhl E. Sex differences in drug-induced arrhythmogenesis. *Front Physiol.* 2021;12:708435. DOI:10.3389/fphys.2021.708435

44. Stabenau HF, Shen C, Zimetbaum P, et al. Global electrical heterogeneity associated with drug-induced torsades de pointes. *Heart Rhythm*. 2021;18(1):57-62. DOI:10.1016/j.hrthm.2020.07.038
45. Pollard JD, Haq KT, Lutz KJ, et al. Sex differences in vectorcardiogram of African-Americans with and without cardiovascular disease: A cross-sectional study in the Jackson Heart Study cohort. *BMJ Open*. 2021;11(1):e042899. DOI:10.1136/bmjopen-2020-042899
46. Howell SJ, German D, Bender A, et al. Does sex modify an association of electrophysiological substrate with sudden cardiac death? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Cardiovasc Digit Health J*. 2020;1(2):80-8. DOI:10.1016/j.cvdhj.2020.08.003
47. Jensen K, Howell SJ, Phan F, et al. Bringing critical race praxis into the study of electrophysiological substrate of sudden cardiac death: The ARIC study. *Am Heart Assoc*. 2020;9(3):e015012. DOI:10.1161/JAHA.119.015012
48. Jensen CJ, Zadeh B, Wambach JM, et al. Association of QRS-T angle and late gadolinium enhancement in patients with a clinical suspicion of myocarditis. *Int J Med Sci*. 2021;18(13):2905-9. DOI:10.7150/ijms.57010
49. Zadeh B, Wambach JM, Lambers M, et al. QRS-T-angle in patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) – A comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Med Sci*. 2020;17(15):2264-8. DOI:10.7150/ijms.44312
50. Jensen CJ, Lambers M, Zadeh B, et al. QRS-T angle in patients with hypertrophic cardiomyopathy – A comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Med Sci*. 2021;18(3):821-5. DOI:10.7150/ijms.52415
51. Stabenau HF, Marcus M, Matos JD, et al. The spatial ventricular gradient is associated with adverse outcomes in acute pulmonary embolism. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2023;28(3):e13041. DOI:10.1111/anec.13041
52. Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Белевская А.А., и др. Сопоставление интегральных показателей векторкардиограммы с данными эхокардиографического исследования у больных идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2019;91(3):11-6 [Sakhnova TA, Blinova EV, Belevskaya AA, et al. Comparison of the integral indices of the vectorcardiogram with the data of echocardiography in patients with idiopathic and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(3):11-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.03.000043
53. Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Юрасова Е.С., и др. Особенности векторкардиограмм у больных гипертонической болезнью, осложненной хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Терапевтический архив*. 2022;94(9):1067-71 [Sakhnova TA, Blinova EV, Yurasova ES, et al. Features of vectorcardiograms in patients with hypertension complicated by chronic heart failure with reduced left ventricle ejection fraction. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(9):1067-71 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.09.201843
54. Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Доценко Ю.В., и др. Выявление систолической дисфункции левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца с помощью пространственного и фронтального углов QRS-T электрокардиограммы. *Терапевтический архив*. 2024;96(4):337-41 [Sakhnova TA, Blinova EV, Dotsenko YV, et al. Detection of left ventricular systolic dysfunction in patients with ischemic heart disease using spatial and frontal QRS-T angles of the electrocardiogram. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(4):337-41 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.04.202695
55. Chen J, Lin Y, Yu J, et al. Changes of virtual planar QRS and T vectors derived from holter in the populations with and without diabetes mellitus. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016;21(1):69-81. DOI:10.1111/anec.12276

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.09.2024



OMNIDOCTOR.RU

Стратегии выбора антиретровирусной терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и сердечно-сосудистыми заболеваниями

В.И. Шахгильдян^{✉1}, С.Т. Машкеплишвили²

¹ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

Инфекция ВИЧ ассоциирована с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и почечных осложнений. Сопутствующая патология постепенно становится одним из основных драйверов ранней смертности больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. С 2007 по 2022 г. частота летальных исходов у пациентов с ВИЧ-инфекцией от причин, не связанных с оппортунистическими инфекциями, увеличилась более чем в 2 раза. Лицам, живущим с ВИЧ, присущи все факторы сердечно-сосудистого риска, характерные для общей популяции, помимо этого особую роль играет нарушенная функция почек, вклад которой в риск ССЗ и их осложнений часто недооценивают. В публикации рассмотрены подходы к выбору современной антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией и сопутствующими ССЗ или высоким риском их развития. Проведен сравнительный анализ антиретровирусных препаратов, указанных зарубежными клиническими рекомендациями в качестве схем 1-й линии и доступных в России (схемы на основе долутегравира, биктегравира и доравирина). Детальное рассмотрение критериев выбора при определении схемы антиретровирусной терапии предполагает учет эффективности современных антиретровирусных препаратов при высокой вирусной нагрузке, низких показателях клеточного звена иммунитета, возможной низкой приверженности пациента лечению, профиля резистентности к препаратам, а также наличия таких сопутствующих заболеваний и состояний, как ССЗ, избыточная масса тела и патология почек. Кроме того, в статье затронуты вопросы междисциплинарного взаимодействия врачей-инфекционистов, терапевтов и кардиологов.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека, ВИЧ, сердечно-сосудистые заболевания, антиретровирусная терапия, сопутствующая патология

Для цитирования: Шахгильдян В.И., Машкеплишвили С.Т. Стратегии выбора антиретровирусной терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Терапевтический архив. 2025;97(4):367–377. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203157

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Strategies for choice of antiretroviral therapy in patients with HIV infection and concomitant cardiovascular disease: A review

Vasily I. Shakhgildyan^{✉1}, Simon T. Matskeplishvili²

¹Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

HIV infection is associated with an increased risk of cardiovascular and kidney disease. Comorbidity is gradually becoming one of the main drivers for premature mortality in HIV patients: in Russia, from 2007 to 2022, mortality rates in HIV patients not related to opportunistic infections increased more than twofold. People living with HIV have all the common cardiovascular risk factors, moreover, special attention should be paid to kidney function, since its impact on cardiovascular disease (CVD) risk is frequently underestimated. In the current document, approaches to selection of antiretroviral therapy (ART) are reviewed in the context of HIV patients with concomitant CVD/high cardiovascular risk. Main factors of ART choice were analyzed for regimens based on 2nd generation integrase strand transfer inhibitors dolutegravir/bictegravir and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor doravirine, which are included in the national and main international clinical guidelines and are available in the Russian Federation. A detailed review of the ART selection criteria includes effectiveness of contemporary antiretrovirals in high viral load, poor cell immunity, expected patients' adherence, drug resistance profile, along with comorbidities such as CVD, excess body weight, and kidney disease. In addition, topics related to interdisciplinary interaction between infectious disease, cardiology/internal medicine specialist in context of people living with HIV with concomitant CVD are also covered in the paper.

Keywords: human immunodeficiency virus, HIV, cardiovascular disease, antiretroviral therapy, concomitant disease

For citation: Shakhgildyan VI, Matskeplishvili ST. Strategies for choice of antiretroviral therapy in patients with HIV infection and concomitant cardiovascular disease: A review. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(4):367–377. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203157

Введение

Люди, живущие с ВИЧ (ЛЖВ), подвержены тем же сопутствующим возрастным заболеваниям, что и лица, не имеющие ВИЧ-инфекции (ЛБВ). В 2016 г. анализ данных

медицинских карт 521 больного ВИЧ-инфекцией (средний возраст – 38±0,5 года), состоящего на диспансерном наблюдении в СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (г. Санкт-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Шахгильдян Василий Иосифович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Специализированного научно-исследовательского отд. по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». E-mail: vishakh@yandex.ru

Машкеплишвили Симон Теймуразович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Медицинского научно-образовательного института ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

✉Vasily I. Shakhgildyan. E-mail: vishakh@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8686-0487

Simon T. Matskeplishvili. ORCID: 0000-0002-5670-167X

Петербург), показал, что 24% из них имели сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включая артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию и ишемическую болезнь сердца, 14% – болезни почек [1].

По данным С.Б. Волковой и соавт. (2023 г.), у пациентов, вставших на диспансерный учет в ГАУЗ «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД» (г. Екатеринбург) с 2016 по 2020 г., снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) <90 мл/мин отмечали у 44,2%, повышенный уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) >3,37 ммоль/л – у 40% ЛЖВ, повышенный уровень триглицеридов (ТГ) – у 26% пациентов. При анализе статистических данных нужно учитывать тот факт, что не всегда больные ВИЧ-инфекцией даже при наличии клинических симптомов имеют поставленные диагнозы сопутствующих неинфекционных заболеваний. Так, по данным специалистов ГАУЗ «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД» (г. Екатеринбург), диагноз заболевания почек (NO-N39 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) имели только 14% ЛЖВ с рСКФ 30–60 мл/мин и только 6% пациентов с рСКФ 60–90 мл/мин [2].

Риск не ассоциированных с ВИЧ вторичных патологий, включая ССЗ и хроническую болезнь почек (ХБП), для лиц с ВИЧ-инфекцией значительно более высокий в сравнении с ЛБВ. Причина может лежать как в повреждении эндотелия за счет хронического субклинического воспаления, так и в прямом воздействии ВИЧ на эндотелий с последующей эндотелиальной дисфункцией, которая является важным фактором патогенеза как ССЗ, так и ХБП [3].

Повышенная частота ССЗ и ХБП – возможная причина того, что продолжительность жизни ЛЖВ, хотя и возросшая за счет эффективной антиретровирусной терапии (АРТ), все же отстает от таковой среди ЛБВ. Например, средний возраст умерших пациентов с ВИЧ-инфекцией в РФ в 2021 г. составил 42 года [4]. В США с ССЗ связано около 1/3 смертей ЛЖВ за 1998–2013 гг. При этом, по данным когортного исследования, в США более 1/2 ЛЖВ умирают от ССЗ в возрасте до 54 лет, в то время как для общей популяции смертность в этом возрасте составляет около 12% [5]. Согласно обобщенным данным исследования причин летальных исходов среди инфицированных ВИЧ за 2007–2022 гг. в России смертность пациентов с ВИЧ-инфекцией от не связанных с ВИЧ/СПИД причин (ССЗ, злокачественные новообразования, исходы хронических гепатитов В и С) в целом увеличилась с 43,2 до 56,0% с 2018 по 2021 г., число летальных исходов, обусловленных ССЗ, выросло в 5,4 раза, их доля в смертности – в 2,2 раза. Если в 2008 г. в России ССЗ служили причиной смерти 8,8% больных, умерших от причин, не связанных с оппортунистическими болезнями, то в 2021 г. этот показатель составил 19,2% [4].

Данная негативная динамика, по нашему мнению, во многом связана как с увеличением продолжительности жизни ЛЖВ на фоне успешной АРТ, ростом числа пациентов старших возрастных категорий, так и с сохраняющимся в России широким использованием в 1-й линии АРТ бустированных ритонавиром ингибиторов протеазы (ИП/р), абакавира (АВС) и эфавиренза [4]. Так, в ГАУЗ «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД» (г. Екатеринбург) ИП/р назначали 37,4% пациентов с уровнем ЛПНП выше нормы и 45,7% пациентов с повышенным уровнем ТГ [2]. Неблагоприятное влияние ИП/р и эфавиренза на липидный и углеводный профиль повышает риск развития ССЗ и сахарного диабета (СД), что неоднократно показано и обсуждалось ранее, и дикту-

ет необходимость максимально возможного ограничения использования этих препаратов в схемах лечения больных ВИЧ-инфекцией [6–8]. Более сложной задачей для врача-инфекциониста может стать выбор между современными антиретровирусными препаратами (АРВП) с благоприятным профилем безопасности и высоким барьером резистентности.

Данная публикация направлена на обсуждение подходов к терапии и факторов выбора АРВП у больных ВИЧ-инфекцией и сопутствующими ССЗ или с риском их развития. Мы ограничились обсуждением режимов, указанных в клинических рекомендациях (КР) Европейского клинического общества по изучению СПИД (European AIDS Clinical Society – EACS) и в КР по использованию АРТ у взрослых и подростков Министерства здравоохранения и социального обеспечения США (Department of Health and Human Services – DHHS) в качестве схем 1-й линии, при этом доступных в России, – схем на основе ингибиторов интегразы (ИИ), долутегравира (DTG) или биктегравира (BIC) и ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (ННИОТ) доравирина (DOR).

ВИЧ-инфекция и риск ССЗ

Риск ССЗ для ЛЖВ по сравнению с людьми без ВИЧ-инфекции повышен приблизительно в 2 раза вне зависимости от возраста [9, 10]. Пациентам с ВИЧ-инфекцией присущи как традиционные факторы риска, характерные для общей популяции (дислипидемия, АГ, СД, ожирение и т.д.), так и факторы, специфичные для ВИЧ-инфекции (хроническое иммунное воспаление, сочетанные инфекционные заболевания, уровень вирусной нагрузки – ВН и иммунный статус, неоптимальная АРТ). Роль этих факторов неоднократно описана другими авторами и не является предметом данной публикации [11–17]. Мы бы хотели подробнее остановиться на роли кардиоренального континуума у пациентов с ССЗ, так как данный фактор может недооцениваться при ведении больных ВИЧ-инфекцией.

Как и в общей популяции, ХБП у ЛЖВ связана с развитием субклинических ССЗ и неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами, что обсуждается ниже [18–21]. Однако для ЛЖВ этот вопрос особенно актуален, так как для них показаны более высокие концентрации маркеров тубулоинтерстициального повреждения в сравнении с ЛБВ [22]. К сожалению, в силу сложившейся клинической практики при ведении лиц с ВИЧ-инфекцией и ССЗ нередко недооценивают вклад состояния почек в риск развития сердечно-сосудистой патологии, что ухудшает прогноз для пациента [23].

Вклад функции почек в сердечно-сосудистый риск у ЛЖВ

Известно, что как факторы риска, так и наличие ССЗ негативно влияют на функцию почек и прогноз ХБП. Верно и обратное утверждение. Так, альбуминурия – это предиктор сердечно-сосудистой смертности, что служит одним из свидетельств существования кардиоренального континуума [24–26]. В 2023 г. Американская кардиологическая ассоциация и исследователи из Института исследований почек (The Kidney Research Institute; Нью-Йорк, США) предложили новые термины, отражающие переход к рассмотрению патологий сердца и почек как одного патогенетического процесса, – сердечно-сосудисто-почечно-метаболический синдром (cardiovascular-kidney-metabolic syndrome) и хроническое сердечно-сосудисто-почечное заболевание (chronic cardiovascular-kidney disorder) [27].

Патогенетические механизмы тонкой связи сердечно-сосудистой системы с состоянием почек находятся в процессе изучения. Важно, что взаимосвязь осуществляется как на уровне клубочков, так и на уровне почечных канальцев. Например, рСКФ имеет стадийную взаимосвязь с кальцификацией коронарных артерий [28]. В свою очередь дисфункция почечных канальцев, где происходят реабсорбция воды, ионов и регуляция артериального давления, патогенетически связана с заболеваниями почек и ССЗ независимо от рСКФ [29]. М. Lai и соавт. (2024 г.) продемонстрировали, что повышение тубулярных и гломерулярных биомаркеров (в том числе альбумина в моче) у ВИЧ-инфицированных мужчин среднего возраста ассоциировалось с большей частотой субклинических ССЗ, подтверждая тот факт, что ранние нарушения здоровья почек могут predispose к риску ССЗ у данной группы лиц [30]. Таким образом, мониторинг альбуминурии через такие показатели, как белок-креатининовое соотношение в моче (urine protein-creatinine ratio – uPCR) и альбумин-креатининовое соотношение в моче (urine albumin-creatinine ratio – uACR), – «золотой стандарт» оценки протеинурии и важный компонент оценки состояния здоровья ЛЖВ.

В реальной практике до настоящего времени сохраняется тенденция ориентироваться на крайне вариативный сывороточный уровень креатинина, в то время как современным подходом является определение рСКФ по формулам СКД-ЕР1 или Кокрофта-Голта. Также часто встречается недостаточно регулярный скрининг протеинурии, осложняющийся малой доступностью в России оценки показателей uPCR и uACR. Перечисленное вызывает тревогу, так как повреждения канальцев могут быть первыми и/или изолированными признаками повреждения почек при АРТ, а соответственно, и важным критерием прогноза для ССЗ.

Выбор и назначение АРТ для пациентов с ССЗ

Задачи и факторы выбора АРТ

Подбор безопасной АРТ у пациента с ВИЧ-инфекцией и ССЗ представляет собой сложную задачу, учитывая риск межлекарственных взаимодействий (МЛВ), кардиотоксичность отдельных препаратов и даже классов АРТ [31, 32]. Крайне важно обеспечить долгосрочный успех терапии у ЛЖВ – наилучшее возможное качество жизни и благополучие, связанные со здоровьем, а также устойчивую супрессию вируса за счет доступа к длительному и хорошо переносимому лечению, надежному и простому в приеме [33, 34].

Согласно КР EACS, КР Минздрава России «ВИЧ-инфекция у взрослых», КР DHHS и нашему многолетнему опыту наиболее значимыми при выборе АРТ для пациентов с высоким риском ССЗ являются факторы, представленные в **табл. 1** [35–37]. В таблицу внесены как общие факторы для всех ЛЖВ, так и специфические для пациентов с ССЗ аспекты. В соответствии с данными факторами нами описаны особенности схем лечения на основе BIC, DTG, DOR и наиболее распространенных в РФ нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. В перечень препаратов, рассматриваемых в публикации, не включены ламивудин (ЗТС) и эмтрицитабин (FTC) из-за известного удовлетворительного профиля безопасности и их взаимозаменяемости.

В КР однозначные указания по выбору конкретных режимов АРТ у пациентов с ССЗ являются скорее исключением, чем правилом. Поэтому мы считаем необходимым также обсудить последние данные клинических исследований.

Уровень ВН и показатели клеточного звена иммунитета

С точки зрения концентрации РНК ВИЧ в плазме крови (ВН) и количества CD4-лимфоцитов в крови сравнимые режимы АРТ в целом сопоставимы с учетом ряда исключений.

Схемы АРТ на основе ННИОТ, в том числе DOR, у пациентов с крайне высокой ВН и очень низким количеством CD4-клеток следует использовать с осторожностью из-за ограниченных данных [37]. Также при ВН >500 тыс. копий/мл не рекомендована к назначению схема DTG/ЗТС [35, 37]. Режимы АРТ на основе BIC и DTG могут применяться при любой величине ВН и любом уровне иммуносупрессии (количестве CD4-лимфоцитов) [35–37].

Возраст пациента

Возраст человека не является фактором выбора АРВП, но с учетом того, что риск развития ССЗ и нарушения функции почек повышается с возрастом [18–21], по мнению авторов, стоит рассмотреть возможность отказа от применения ABC и тенофовира дизопроксила фумарата (TDF) у пациентов старше 50 лет в соответствии с критериями DHHS или старше 65 лет по рекомендациям EACS [35, 37]. Возраст необходимо учитывать при анализе приверженности пациента, так как лица пожилого возраста чаще страдают от полифармации [38], что может приводить к ухудшению приверженности лечению.

Профиль резистентности АРВП и ожидаемая приверженность пациента

Ключевые различия между схемами на основе BIC, DTG и DOR лежат в разной степени риска развития мутаций лекарственной устойчивости, определяющегося фармакокинетикой и барьером резистентности данных препаратов [39].

Так, в рандомизированных контролируемых исследованиях с участием АРТ-наивных пациентов отметили 10 случаев развития резистентности к схемам на основе DOR⁶, два случая развития резистентности на DTG-содержащих режимах. Случаев резистентности к BIC/FTC/тенофовира алафенамид (TAF) не зарегистрировано [40–42].

Одной из возможных причин различий в профилях резистентности BIC и DTG может быть более длительный период полудиссоциации с интегразой ВИЧ: 163±31 ч против 96±29 ч соответственно [43].

Более низкий барьер резистентности (количество мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ, приводящих к потере эффективности АРВП) схем на основе ННИОТ является причиной повышенного риска передачи штамма вируса, первично резистентного к препаратам этого класса. Поэтому КР EACS не рекомендуют применять режимы с DOR до получения результатов теста на резистентность. Перед назначением DOR необходимо провести генетическое тестирование и исключить первичную резистентность вируса к ННИОТ, в том числе DOR. В то же время DTG и BIC можно назначать, не дожидаясь результатов тестирования [35]. В России уровень резистентности штаммов ВИЧ к ННИОТ различается в зависимости от источника данных. В соответствии с данны-

⁶Инструкция по медицинскому применению препарата Пивелтра. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d3b7fb12-fb6d-4c28-a5bb-b89fafe70aa3. Ссылка активна на 28.01.2025.

Таблица 1. Основные факторы, влияющие на выбор АРТ у пациентов с сопутствующими ССЗ или риском их развития [35–37]

Table 1. Main factors impacting the antiretroviral therapy choice in patients with cardiovascular diseases and risk of their development [35–37]

Факторы выбора схемы АРТ	DOR	BIC	DTG	TDF	TAF	ABC
Факторы, связанные с пациентом						
Концентрация ВИЧ-1 РНК в плазме крови до начала лечения	Без ограничений ^{a)b)c)}					
• РНК ВИЧ<500 тыс. копий/мл	DTG/3ТС по причине ограниченных данных ^{a)b)c)}					
• РНК ВИЧ>500 тыс. копий/мл						
Исходное количество CD4+ лимфоцитов	Без ограничений ^{a)b)c)}					
Старший возраст	Без ограничений ^{a)b)c)}					
≥55 (критерий DHHS)						
>65 (критерий EACS)						
Пожилой возраст (Минздрав России)						
HLA-B*57:01 +	Без ограничений ^{a)b)c)}					
	Не рекомендован ^{a)b)c)}					
Ожидаемая низкая приверженность	Не включен в рекомендованные компоненты ^{c)}	Рекомендовано при низкой приверженности ^{c)}	Не применимо, так как определяется третьим компонентом			
Влияние на кардиоренальный континуум						
Влияние на ССС	Без ограничений ^{a)b)c)}		DHHS: TDF снижает уровень липидов, при переходе с TDF на TAF уровень липидов может повышаться ^{b)c)}			Повышает риск СС-событий ^{a)b)c)}
Влияние на почки	Не рекомендован пациентам на диализе ввиду ограниченных данных ^{a)b)c)}	Без ограничений ^{a)b)c)}		TDF, но не TAF вызывает ↓ рСКФ, канальцевую протеинурию и синдром Фанкони ^{b)} , может проявлять почечную токсичность, особенно когда применяется с RTV или COBI ^{b)}	Риск тубулопатии ниже, чем для TDF. Перевод с TDF на TAF ассоциируется с улучшением протеинурии и почечных биомаркеров ^{c)}	Без ограничений ^{a)b)c)}
	При старте АРТ TAF следует рассматривать как препарат первого выбора по сравнению с TDF, если есть:					
	• высокий риск или установленный диагноз ХБП					
	• одновременный прием нефротоксических препаратов					
	• предшествующая токсичность TDF ^{a)b)}					
	Рассмотреть отмену TDF или заменить на TAF либо отличный от тенофовира препарат, если есть:					
	• uPCR 15–50 мг/ммоль					
	• рСКФ>60 мл/мин, но есть снижение рСКФ на 5 мл/мин в год в течение ≥3 лет подряд или подтвержденное снижение рСКФ на 25% по сравнению с исходным уровнем					

Таблица 1. Основные факторы, влияющие на выбор АРТ у пациентов с сопутствующими ССЗ или риском их развития [35–37] (Продолжение)
Table 1. Main factors impacting the antiretroviral therapy choice in patients with cardiovascular diseases and risk of their development [35–37] (Continuation)

Факторы выбора схемы АРТ	DOR	BIC	DTG	TDF	TAF	ABC
Влияние на массу тела	Без особенностей ^{b)}	Для DTG и BIC может отмечаться транзиторное снижение СКФ без нарушения клубочковой функции ^{b)c)}	Коррекция интервала дозирования рекомендуется для пациентов с CL _{CR} <50 мл/мин, в том числе у пациентов на гемодиализе ^{b)}	• сопутствующие заболевания с высоким риском ХБП (например, СД или АГ и т.д.)	При CL _{CR} >30 мл/мин	
				• масса тела <60 кг		
				• использование бустированных ИП в качестве третьего агента ^{b)}		
	Отменить или заменить TDF на TAF или схему без тенофовира, если:					
	• pСКФ≤60 мл/мин					
• uPCR>50 мг/ммоль						
• применяются сопутствующие нефротоксичные препараты						
• есть предшествующая токсичность TDF (проксимальная тубулопатия) ^{b)}						
	Без ограничений ^{c)}	Могут быть ассоциированы с большим набором массы тела по сравнению с другими режимами, но данный эффект не требует перевода на другую схему ^{c)}	Без ограничений ^{c)}	Противопоказан для пациентов с CL _{CR} ≥15 и <30 мл/мин и CL _{CR} <15 мл/мин, которым не проводится гемодиализ	Возможно применение при CL _{CR} <15 мл/мин при условии проведения гемодиализа*	Без ограничений ^{a)b)c)}
				Возможно усиление набора массы тела при переходе с TDF, но данный эффект не требует перевода на другую схему ^{c)}		
Факторы, связанные с препаратом						
Возможность назначения до получения результатов тестирования на резистентность	Избегать применения, требуются результаты тестирования на резистентность ^{b)c)}	Без ограничений ^{c)}	Без ограничений для тройных комбинаций ^{b)c)}	Без ограничений в составе тройных комбинаций ^{c)}		
			Избегать применения DTG/ЗТС ^{a) b)c)}			

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вемлиди. 2024. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ddb5732-8983-4837-8cfc-0ad37c7f3fb3. Ссылка активна на 26.02.2025.

♦Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Биктарви. 2023. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b63daddf-bf42-4588-a0b8-8fb886596cab. Ссылка активна на 26.02.2025.

ΩИнструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тивикай. 2024. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fa1c8bdf-9751-482d-8a67-93e44daf49cb. Ссылка активна на 26.02.2025.

**Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тенофовир. 2024. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7b4eaa9a-5f3a-41d7-b07d-ddb46a788000. Ссылка активна на 26.02.2025.

♦♦Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кивекса. 2023. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5a9d977a-d1c1-4edd-9f4b-321a89a6999e 25. Ссылка активна на 26.02.2025.

Таблица 1. Основные факторы, влияющие на выбор АРТ у пациентов с сопутствующими ССЗ или риском их развития [35–37] (Окончание)
Table 1. Main factors impacting the antiretroviral therapy choice in patients with cardiovascular diseases and risk of their development [35–37] (End)

Факторы выбора схемы АРТ	DOR	BIC	DTG	TDF	TAF	ABC
Удобство приема	Прием 1 раз в сутки, есть режимы в 1 таблетке ♦Ω\$			Прием 1 или 2 раза в сутки* **		Прием 1 раз в сутки ♦♦
	Независимо от приема пищи ♦Ω\$**♦♦*					
	Таблетка не делится\$	Таблетку можно делить♦Ω		Таблетка не делится**♦♦♦*		
Клинически значимые и потенциально клинически значимые МЛВ с терапией ССЗ ^{b)}						
иАПФ						
Блокаторы кальциевых каналов	Дилтиазем и верапамил – возможно ↑ концентрации DOR		Дилтиазем – возможно ↑ концентрации BIC Верапамил – возможно ↑ концентрации BIC и TAF	Верапамил – возможно ↑ абсорбции TDF. Рекомендован мониторинг реакций, связанных с TDF, включая частый мониторинг функции почек Возможно повышение экспозиции TAF при терапии верапамилom ^{b)}		
Антагонисты рецепторов ангиотензина						
Диуретики				Возможно ↑ концентрации фуросемида и торасемида		
β-адреноблокаторы				Возможно повышение экспозиции атенолола ^{b)}		
α-адреноблокаторы						
Антикоагулянты						
Антиагреганты						
Гиполипидемические препараты						
Другие				Гидралазин нефротоксичен и сочетание с TDF не рекомендуется ^{b)}		

Примечание. Для факторов, связанных с пациентом и препаратом: ■ – применение не ограничено или рекомендовано; ■ – применение возможно с учетом ограничений; ■ – применение не рекомендовано. Для МЛВ ■ – ограничения отсутствуют; ■ – возможны взаимодействия, которые необходимо учитывать при назначении; ■ – совместное применение не рекомендовано; иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, RTV – ритонавир, COBI – кобицистат, CL_{CR} – клиренс креатинина, CCC – сердечно-сосудистые события; а) в соответствии с рекомендациями Минздрава России [36]; б) в соответствии с рекомендациями EACS [35]; в) в соответствии с КР по использованию АРТ у взрослых и подростков DHHS [37].

ми российской базы по частоте выявления мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ к АРВП уровень резистентности к ННИОТ составляет около 4%, однако в ряде регионов он значительно выше. Согласно данным М.Г. Ласевой и соавт. (2022 г.), в Республике Мордовия показатель достигает 35% [44]. Кроме того, возможность проведения исследований на определение мутаций лекарственной устойчивости вируса у ЛЖВ перед началом АРТ в российских регионах крайне ограничена и в реальной клинической практике осуществляется лишь в редких случаях, поэтому значительно более широкое использование DTG и BIC в схемах АРТ при начале лечения больных является чрезвычайно важной терапевтической тактикой в условиях нашей страны.

При выборе схемы на основе BIC, DTG или DOR важно учесть факторы, влияющие на риск развития резистентности у пациентов с ССЗ: ожидаемую приверженность лечению, удобство приема, риск МЛВ, вынужденные частые смены схем АРТ при перебоях в лекарственном обеспечении [45–47].

Учитывая необходимость приема кардиологических препаратов, для пациентов обсуждаемого профиля вопрос приверженности терапии приобретает особое значение. Усложнение лекарственной терапии (назначение значительного числа препаратов, разные лекарственные формы, частота и дополнительные условия приема) негативно влияет на комплаентность пациента [48, 49]. В когорте ВИЧ-ин-

фицированных лиц с АГ Е. Wakai и соавт. (2021 г.), а также S. Kim и соавт. (2019 г.) установили, что сложность режима терапии (разные лекарственные формы, частота и время приема, связь с приемом пищи и пр.) является предиктором низкой приверженности лечению [48, 49]. У людей, принимающих 9 и более единиц лекарственных форм, приверженность снижается на 20%. Исследователи также указали на связь приверженности и возраста пациентов – риск низкой приверженности оказался максимальным в наиболее социально активной группе людей 40–49 лет. Также независимым предиктором низкой приверженности являлся и возраст 71 год и старше. Таким образом, для обеспечения высокой приверженности максимальное упрощение режима терапии особенно актуально для пациентов с ССЗ работоспособного и пожилого возраста [48, 49].

Применение схем на основе BIC, DTG и DOR у пациентов с разной приверженностью имеет свои особенности, так как они отличаются по уровню «эффекта прощения», т.е. разницы между подавлением вируса в условиях идеальной и низкой приверженности и эффективности у лиц с недостаточным уровнем приверженности [50]. Для схем на основе DOR критически важно определить ожидаемый уровень приверженности, так как на данный момент недостаточно данных о применении препарата у пациентов с низкой приверженностью [51–53]. Для трехкомпонентных режимов с BIC и DTG показан высокий уровень «эффекта прощения» [50]. Однако трехкомпонентные схемы DTG + 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы уступают по данному показателю BIC/FTC/TAF: после 144 нед терапии у пациентов с низкой приверженностью (прием <85% расчетных доз) доля участников с РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл на фоне терапии DTG составила 82%, а при использовании BIC/FTC/TAF – 97% ($p=0,03$) [54].

Двойная комбинация DTG/3ТС еще более чувствительна к нарушению приверженности пациента по сравнению с тройными комбинациями: прием уже менее 90% доз приводил к снижению частоты достижения уровня РНК ВИЧ-1 <200 копий/мл до 77,8% [55, 56].

Риск МЛВ

Рассматриваемые компоненты АРТ характеризуются относительно благоприятным профилем МЛВ с препаратами для терапии ССЗ. При терапии TDF и TAF необходимо учитывать возможное повышение экспозиции блокаторами кальциевых каналов, при терапии DTG – β -адреноблокаторами. Для пациентов, получающих TDF, необходимо помнить о нефротоксичности гидралазина, которая может усилить негативное влияние TDF на функцию почек [35].

ССЗ и нарушения функции почек

К настоящему моменту известно, что ABC повышает риск сердечно-сосудистых событий на 30–90%, что сопряжено с целесообразностью отказа от него у обсуждаемой категории пациентов [21, 57].

Применение BIC, DTG и DOR в схеме является приоритетным как для пациентов с высоким и очень высоким риском развития ССЗ ($\geq 10\%$), так и для ЛЖВ с нарушением функции почек. По данному критерию эти препараты являются равнозначными.

Так, ретроспективное исследование J. O'Halloran и соавт. (2020 г.) не выявило неблагоприятного влияния приема ИИ на частоту развития ССЗ. Кроме того, авторы установили более низкую частоту больших сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта, коронарного шунтирования или чрескожного коронарного вмешательства)

на фоне приема ИИ по сравнению с другими классами АРТ [58]. B. Surial и соавт. (2023 г.) в более позднем исследовании также не выявили неблагоприятного влияния ИИ на риск больших сердечно-сосудистых событий [59]. Эти данные подтвердили N. Corti и соавт. (2024 г.), определив отсутствие отрицательного влияния ИИ на риск ССЗ в отличие от ИП и более старых ННИОТ [58, 60].

Применение режима на основе DOR после 192 нед наблюдения не показало существенной связи между приемом препарата и риском ССЗ [61]. В другом исследовании отмечали положительное влияние DOR на оценку 10-летнего риска ССЗ, предположительно за счет улучшения показателей общего холестерина (ХС) [62].

Более сложной задачей в этой группе пациентов является оптимальный выбор нуклеозидной основы. Как сказано выше, важно избегать применения ABC при высоком риске ССЗ, и, таким образом, выбор осуществляется между назначением TAF, TDF или отказом от применения тенофовира в схеме АРТ [35–37].

Известен липид-супрессирующий эффект TDF, который проявляется в некотором снижении уровней ХС ЛПНП, ХС липопротеидов высокой плотности и общего ХС [63]. Для TAF данный эффект не характерен, при этом переключение с TDF на TAF ассоциировано с увеличением уровней ХС ЛПНП и ТГ в соответствии со свойствами TDF [64].

Означает ли это, что TDF предпочтителен для пациентов с дислипидемией для контроля липидного профиля?

Ответ на этот вопрос состоит из двух частей. Прежде всего, остается неясным, имеет ли липид-супрессирующий эффект TDF клиническое значение, т.е. является ли степень сдерживания роста изменений липидов достаточной для влияния на риск сердечно-сосудистых событий, прогноз пациента и тактику действий врача.

Вторая часть ответа заключается в нефротоксичности TDF, которая хорошо известна и не всегда или не полностью обратима при несвоевременной смене схемы лечения [65]. По результатам объединенного анализа 26 клинических исследований, значимо меньшее число участников, получавших TAF, в сравнении с числом участников, получавших TDF, прекратили терапию вследствие развития нежелательных явлений со стороны почек [66]. При отмене TDF восстановление рСКФ может занимать до 5 лет с медианой времени восстановления 1,3 года [65].

Даже при применении небустированных форм TAF и TDF их безопасность сопоставима только в краткосрочной перспективе и только у ЛЖВ без факторов риска ХБП, что не применимо для пациентов с ССЗ. Это отражено как европейских КР, так и в текущих КР Минздрава России, которые прямо указывают на предпочтение TAF перед TDF для пациентов с такими факторами риска ХБП, как ССЗ, АГ, СД и пр. [35, 36].

Еще раз подчеркнем наличие тесной неблагоприятной связи ССЗ с патологией почек как у ЛЖВ, так и у людей, не инфицированных ВИЧ [28, 67–69]. При наличии у пациента дислипидемии необходимы назначение липидснижающей терапии, польза которой доказана в исследовании REPRIVE, и исключение нефротоксичных компонентов схемы АРТ, которые могут ухудшить состояние кардиоренального континуума [70].

Избыточная масса тела

Набор массы тела является одним из признаков возвращения к здоровью для ЛЖВ, ранее не получавших лечения, и, таким образом, увеличение массы тела может расцениваться как положительный эффект [37]. В то же время в контексте сердечно-сосудистого риска вопрос избыточной

массы тела может иметь существенное значение и отрицательно влиять на клинические исходы. Однако, учитывая обширность данного вопроса, он не является предметом детального обсуждения в данной статье.

Ряд данных свидетельствует о том, что применение BIC, DTG и TAF может быть ассоциировано с повышением массы тела (см. табл. 1). С другой стороны, недавний литературный обзор D. Wohl и соавт. (2024 г.) демонстрирует, что все еще нет достаточных доказательств существенного влияния этих препаратов на изменение массы тела. В свою очередь TDF относится к препаратам, замедляющим набор массы тела, что справедливо в том числе в случае перевода пациентов с TAF на TDF [71].

Важно оценить связь между увеличением массы тела на фоне АРТ и наличием АГ и/или дислипидемии. D. Byonanebye и соавт. (2024 г.) при анализе объединенной когорты RESPOND ($n=35\,941$) показали, что ИИ, TAF или их сочетание ассоциированы с повышенным риском АГ и дислипидемии. После коррективы по индексу массы тела терапия ИИ с TAF повышала риск развития АГ на 48%, без TAF – на 25%. Повышение риска дислипидемии составило 21 и 15% соответственно. Авторы пришли к выводу, что дислипидемия может быть напрямую связана с влиянием препаратов на массу тела, однако в исследовании указано большое количество ограничений (пропущенные данные по массе тела, артериальному давлению и уровню липидов для части пациентов, отсутствие данных по диете, физической активности, семейной истории, несбалансированность групп и т.д.) [72]. Эти ограничения могли оказать значительное влияние на результаты анализа. Более поздние исследования не подтвердили указанные результаты авторов [52–55].

Рис. 1 отражает алгоритм выбора между анализируемыми режимами для пациента с сопутствующими ССЗ.

Обсуждение

Как указано выше, ЛЖВ с сопутствующими ССЗ представляют собой крайне сложный профиль пациента, для ведения которого необходимо взаимодействие врачей-инфекционистов и врачей-кардиологов. Увеличение продолжительности жизни ЛЖВ указывает на рост актуальности этой проблемы в дальнейшем [73–75].

Риск МЛВ, кардиотоксичность, неблагоприятное влияние на липидный профиль отдельных АРВП, а также необходимость обеспечения приверженности для устойчивой вирусологической супрессии с сохранением высокого качества жизни значительно усложняют врачу-инфекционисту задачу выбора схемы АРТ при наличии или высоком риске развития ССЗ и сопутствующей кардиологической терапии [31, 32].

Сохраняющейся проблемой для всех неинфекционных сопутствующих заболеваний является недооценка риска их развития при выборе АРВП и склонность к смене неблагоприятной АРТ только у пациентов с развившимися заболеваниями. Назрела необходимость изменения клинических подходов с акцентом на своевременное выявление пациентов высокого риска по соматической патологии и предупреждение развития вторичных, не ассоциированных с ВИЧ заболеваний, в том числе через назначение современных схем, не влияющих на липидный, углеводный профиль и почечную функцию.

Необходимо помнить, что ССЗ и нарушение функции почек тесно связаны между собой как факторы риска, что критически важно для подбора безопасной АРТ.

Конкретизируя выбор схем АРТ у ЛЖВ с сердечно-сосудистой, почечной патологией и/или риском их развития, следует избегать назначения ABC и/или TDF, особенно при сочетании с препаратами класса ИП [35, 37].

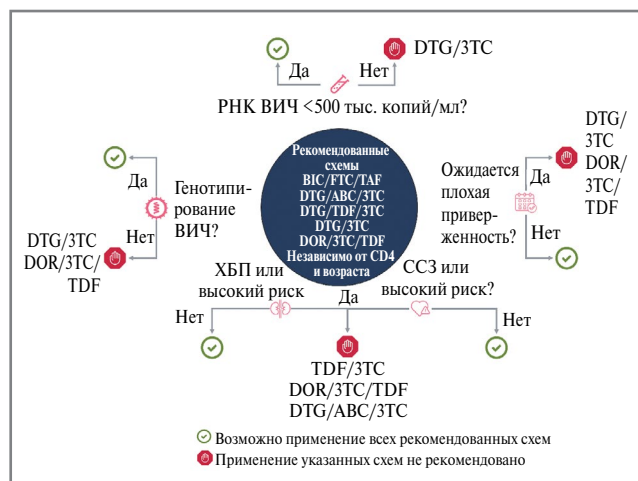


Рис. 1. Влияние основных факторов на выбор АРТ в контексте ССЗ.

Примечание. Препараты на схеме указаны независимо от лекарственных форм; CD – кластер дифференцировки; указание состава схемы через / не является обозначением режима в одной таблетке.

Fig. 1. Impact of clinical factors on antiretroviral therapy choice in context of cardiovascular disease.

Использование комбинаций ИИ с TAF возможно при любых клинических характеристиках больного ВИЧ-инфекцией, в том числе при высокой ВН, глубокой иммуносупрессии, при наличии вирусных гепатитов, у лиц старшего возраста, пациентов с нарушениями липидного профиля или углеводного обмена, а также при различной сердечно-сосудистой и иной соматической патологии [37]. При выборе между схемами АРТ на основе DOR и ИИ II поколения следует учитывать величину ВН и степень иммуносупрессии и с осторожностью применять DOR при крайне высоких концентрациях РНК ВИЧ в крови или очень низком количестве CD4-лимфоцитов. Также должны быть учтены МЛВ с кардиологическими препаратами и ожидаемая приверженность пациента [45–47]. Стоит отметить, что для схем на основе DOR не накоплено достаточно данных об эффективности у лиц с низкой приверженностью. Для DOR как представителя класса ННИОТ возможен более низкий барьер резистентности. Необходимо особое внимание врача к уровню приверженности терапии пациента и влияющим на нее факторам [51–53]. Это наиболее актуально для молодых ВИЧ-инфицированных лиц, социально более активных и мобильных, не имеющих навыка постоянного приема лекарственных средств и, соответственно, склонных к низкой приверженности лечению [48].

Для тройных комбинаций на основе BIC и DTG характерен максимально высокий барьер к развитию лекарственной резистентности ВИЧ за счет длительного периода полудиссоциации от интегразы ВИЧ, и, соответственно, влияние снижения приверженности на эффективность режима не столь драматично. Особенно актуально это для BIC, у которого период полудиссоциации от интегразы максимально длительный.

Заключение

Описанные выше подходы к ведению ЛЖВ с установленными ССЗ или высоким риском их развития в рутинной врачебной практике всегда являются сложной клинической и организационной задачей. В отношении ряда

аспектов специалист одного профиля не имеет возможности разрешить противоречия в рекомендуемых подходах к ведению пациентов с ВИЧ и сопутствующей патологией. Следовательно, одним из ключевых факторов успеха лечения ВИЧ и ССЗ становится междисциплинарное взаимодействие. Современная АРТ за счет минимального профиля лекарственных взаимодействий создает возможности подбора эффективной и безопасной терапии ССЗ [35], что существенно облегчает работу врача-кардиолога по ведению ВИЧ-инфицированного больного с сердечно-сосудистой патологией и позволяет сосредоточиться на решении задач оптимального выбора кардиологических лекарственных препаратов, подбора их доз, оценки эффективности и безопасности проводимого лечения.

Безусловно, следует предусмотреть возможность работы врача-терапевта и/или врача-кардиолога в каждом из территориальных центров профилактики и борьбы со СПИД, а также совершенствование знаний врачей кардиологов, эндокринологов и нефрологов по особенностям ведения больных ВИЧ-инфекцией с соматической патологией.

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. Публикация подготовлена при поддержке ООО «Гилеад Сайенсиз Раша».

Funding source. The publication was prepared with the support of Gilead Sciences Russia LLC.

Благодарность. Авторы выражают благодарность Якову Пахомову и Николаю Табакаеву из Medical Adviser's Group (ООО «Сиарэй-Клуб») за помощь в подготовке рукописи.

Acknowledgments. The authors wish to express their sincerest gratitude to Yakov Pakhomov and Nikolay Tabakaev from Medical Adviser's Group (Searay-Club LLC) for their help in preparation of the manuscript.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АРВП – антиретровирусный препарат
АРТ – антиретровирусная терапия
ВН – вирусная нагрузка
ИИ – ингибиторы интегразы
ИП – ингибиторы протеазы
ИП/р – ингибиторы протеазы, бустированные ритонавиром
КР – клинические рекомендации
ЛБВ – лица, не имеющие ВИЧ-инфекции
ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МЛВ – межлекарственные взаимодействия
ННИОТ – ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание
ТГ – триглицериды
ХБП – хроническая болезнь почек

ХС – холестерин
ЗТС – ламивудин
АВС – абакавир
ВІС – биктегравир
DHHS (Department of Health and Human Services) – Министерство здравоохранения и социального обеспечения США
DOR – доравирин
DTG – долутегравир
EACS (European AIDS Clinical Society) – Европейское клиническое общество по изучению СПИД
FTC – эмтрицитабин
TAF – тенофовира алафенамид
TDF – тенофовир дизопроксил фумарат
uPCR (urine protein-creatinine ratio) – белок-креатининовое соотношение в моче
uACR (urine albumin-creatinine ratio) – альбумин-креатининовое соотношение в моче

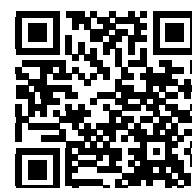
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гусев Д.А., Сизова Н.В., Майорова С.О., и др. Современный пациент с ВИЧ-инфекцией: комплексная характеристика и выбор антиретровирусной терапии (по материалам Санкт-Петербургского Центра СПИД). *Журнал инфектологии*. 2018;10(1):62-9 [Gusev DA, Sizova NV, Mayorova SO, et al. A typical patient with HIV today: Comprehensive characterization and antiretroviral treatment options (based on data of the St. Petersburg AIDS center). *Journal Infectology*. 2018;10(1):62-9 (in Russian)]. DOI:10.22625/2072-6732-2018-10-1-62-69
2. Волкова С.Б., Подымова А.С. Демографические и клинические характеристики ВИЧ-инфицированных пациентов г. Екатеринбурга. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия*. 2023;15(4):73-84 [Volkova SB, Podymova AS. Demographic and clinical characteristics of HIV-infected patients in Ekaterinburg. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023;15(4):73-85 (in Russian)]. DOI:10.22328/2077-9828-2023-15-4-73-85
3. Mayne ES, Louw S. Good Fences Make Good Neighbors: Human Immunodeficiency Virus and Vascular Disease. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(11):ofz303. DOI:10.1093/ofid/ofz303
4. Кравченко А.В., Ладная Н.Н., Покровский В.В., и др. Причины летальных исходов у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2023;13(3):56-63 [Kravchenko AV, Ladnaia NN, Pokrovsky VV, et al. Causes of death in people infected with the human immunodeficiency virus. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2023;13(3):56-63 (in Russian)]. DOI:10.18565/epidem.2023.13.3.56-63
5. Feinstein MJ, Bahiru E, Achenbach C, et al. Patterns of Cardiovascular Mortality for HIV-Infected Adults in the United States: 1999 to 2013. *Am J Cardiol*. 2016;117(2):214-20. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.10.030
6. Gwag T, Meng Z, Sui Y, et al. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz activates PXR to induce hypercholesterolemia and hepatic steatosis. *J Hepatol*. 2019;70(5):930-40. DOI:10.1016/j.jhep.2018.12.038
7. Martini S, Pisaturo M, Russo A, et al. Evaluation of Lipid Profile and Intima Media Thickness in Antiretroviral-Experienced HIV-Infected Patients Treated with Protease Inhibitor-Based Regimens versus

- Protease Inhibitor-Sparing Regimens. *Pathogens*. 2023;12(7):925. DOI:10.3390/pathogens12070925
8. Taramasso L, Tatarelli P, Ricci E, et al. Improvement of lipid profile after switching from efavirenz or ritonavir-boosted protease inhibitors to rilpivirine or once-daily integrase inhibitors: results from a large observational cohort study (SCOLTA). *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):357. DOI:10.1186/s12879-018-3268-5
 9. Gurung S, Simpson KN, Grov C, et al. Cardiovascular Risk Assessment Among Adolescents and Youths Living With HIV: Evaluation of Electronic Health Record Findings and Implications. *Interact J Med Res*. 2023;12:e41574. DOI:10.2196/41574
 10. Hsue PY, Waters DD. Time to Recognize HIV Infection as a Major Cardiovascular Risk Factor. *Circulation*. 2018;138(11):1113-5. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036211
 11. Nou E, Lo J, Hadigan C, Grinspoon SK. Pathophysiology and management of cardiovascular disease in patients with HIV. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(7):598-610. DOI:10.1016/S2213-8587(15)00388-5
 12. Nsekhe M, Baker JV. Cardiovascular Disease Among Persons Living With HIV: New Insights Into Pathogenesis and Clinical Manifestations in a Global Context. *Circulation*. 2023;147(1):83-100. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.057443
 13. Carr A. Pathogenesis of cardiovascular disease in HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2008;3(3):234-9. DOI:10.1097/COH.0b013e3282fb7be0
 14. So-Armah K, Benjamin LA, Bloomfield GS, et al. HIV and cardiovascular disease. *Lancet HIV*. 2020;7(4):e279-93. DOI:10.1016/S2352-3018(20)30036-9
 15. Vasan RS, Sullivan LM, Wilson PWF, et al. Relative Importance of Borderline and Elevated Levels of Coronary Heart Disease Risk Factors. *Ann Intern Med*. 2005;142(6):393. DOI:10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00005
 16. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439-54. DOI:10.1093/eurheartj/ehab309
 17. Shahbaz S. Cardiovascular disease in human immunodeficiency virus infected patients: A true or perceived risk? *WJC*. 2015;7(10):633. DOI:10.4330/wjc.v7.i10.633
 18. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, et al. High Prevalence of Renal Dysfunction and Its Impact on Outcome in 118,465 Patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure: A Report From the ADHERE Database. *J Card Fail*. 2007;13(6):422-30. DOI:10.1016/j.cardfail.2007.03.011
 19. Sarnak MJ, Katz R, Newman A, et al. Association of Urinary Injury Biomarkers with Mortality and Cardiovascular Events. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(7):1545-53. DOI:10.1681/ASN.2013070713
 20. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-305. DOI:10.1056/NEJMoa041031
 21. Choi AI, Li Y, Deeks SG, et al. Association Between Kidney Function and Albuminuria With Cardiovascular Events in HIV-Infected Persons. *Circulation*. 2010;121(5):651-8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898585
 22. Jotwani V, Scherzer R, Abraham A, et al. Does HIV Infection Promote Early Kidney Injury in Women? *Antivir Ther*. 2014;19(1):79-87. DOI:10.3851/IMP2677
 23. Boyd MA, Mocroft A, Ryom L, et al. Cardiovascular disease (CVD) and chronic kidney disease (CKD) event rates in HIV-positive persons at high predicted CVD and CKD risk: A prospective analysis of the D:A:D observational study. *PLoS Med*. 2017;14(11):e1002424. DOI:10.1371/journal.pmed.1002424
 24. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология*. 2005;9(3):7-15 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG. Cardiorenal continuum, pathogenetical grounds of preventive nephrology. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2005;9(3):7-15 (in Russian)]. DOI:10.24884/1561-6274-2005-9-3-7-15
 25. García-Donaire JA, Ruilope LM. Cardiorenal Continuum. In: Berbari AE, Mancía G, eds. *Cardiorenal Syndrome*. Springer Milan; 2010:67-79. DOI:10.1007/978-88-470-1463-3_5
 26. Amair MP, Arocha Rodulfo I. El continuo cardiorenal: una propuesta para la prevención de las enfermedades cardiovasculares y renales. *Rev Colomb Nefrol*. 2020;7(1):60-9. DOI:10.22265/acnef.7.1.356
 27. Zoccali C, Zannad F. Refocusing cardio-renal problems: the cardiovascular-kidney-metabolic syndrome and the chronic cardiovascular-kidney disorder. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;39(9):1378-80. DOI:10.1093/ndt/gfae086
 28. Budoff MJ, Rader DJ, Reilly MP, et al. Relationship of Estimated GFR and Coronary Artery Calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(4):519-26. DOI:10.1053/j.ajkd.2011.04.024
 29. Jotwani V, Katz R, Ix JH, et al. Urinary Biomarkers of Kidney Tubular Damage and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in Elders. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(2):205-13. DOI:10.1053/j.ajkd.2017.12.013
 30. Lai M, Madden E, Shlipak MG, et al. Association of urine biomarkers of kidney health with subclinical cardiovascular disease among men with and without HIV. *AIDS*. 2024;38(4):465-75. DOI:10.1097/QAD.0000000000003761
 31. Vos AG, Venter WDF. Cardiovascular toxicity of contemporary antiretroviral therapy. *Curr Opin HIV AIDS*. 2021;16(6):286-91. DOI:10.1097/COH.0000000000000702
 32. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, et al. Risk of Cardiovascular Disease from Antiretroviral Therapy for HIV: A Systematic Review. *PLoS One*. 2013;8(3):e59551. DOI:10.1371/journal.pone.0059551
 33. Taramasso L, Andreoni M, Antinori A, et al. Pillars of long-term antiretroviral therapy success. *Pharmacol Res*. 2023;196:106898. DOI:10.1016/j.phrs.2023.106898
 34. Lazarus JV, Wohl DA, Cascio M, et al. Long-term success for people living with HIV: A framework to guide practice. *HIV Med*. 2023;24(Suppl. 2):8-19. DOI:10.1111/hiv.13460
 35. EACS Guidelines version 12.0. EACS Guidelines version 12.0. Published online 2023. Available at: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>. Accessed: 13.07.2024.
 36. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/79_2. Ссылка активна на 13.08.2024 [HIV infection in adults. Clinical guidelines. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/79_2. Accessed: 13.08.2024 (in Russian)].
 37. Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. 2024. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>. Accessed: 07.04.2024.
 38. Kardas P, Urbański F, Lichwierzowicz A, et al. Prevalence and Age Structure of Polypharmacy in Poland: Results of the Analysis of the National Real-World Database of 38 Million Citizens. *Front Pharmacol*. 2021;12. DOI:10.3389/fphar.2021.655364
 39. Boffito M, Waters L, Cahn P, et al. Perspectives on the Barrier to Resistance for Dolutegravir + Lamivudine, a Two-Drug Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2020;36(1):13-8. DOI:10.1089/aid.2019.0171
 40. Martin EA, Lai MT, Ngo W, et al. Review of Doravirine Resistance Patterns Identified in Participants During Clinical Development. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;85(5):635-42. DOI:10.1097/QAI.0000000000002496
 41. Sax PE, Arribas JR, Orkin C, et al.; GS-US-380-1489 and GS-US-380-1490 study investigators. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide as initial treatment for HIV-1: five-year follow-up from two randomized trials. *EClinicalMedicine*. 2023;59:101991. DOI:10.1016/j.eclinm.2023.101991
 42. Schapiro JM, Perno CF, et al. Poster P088. Expanded multivariable models to assist patient selection for long-acting cabotegravir+rilpivirine treatment: clinical utility of a combination of patient, drug concentration, and viral factors associated with virologic failure over 152 weeks. Presented at HIV Glasgow 2022, October 23–26, 2022, Glasgow, UK and virtually.
 43. White KL, Osman N, Cuadra-Foy E, et al. Long Dissociation of Bictegravir from HIV-1 Integrase-DNA Complexes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(5):e02406-20. DOI:10.1128/AAC.02406-20
 44. Ласеева М.Г., Власова Т.И., Дворецкова С.Ю. Анализ распространенности лекарственной резистентности вируса иммунодефицита

- человека к препаратам антиретровирусной терапии в Республике Мордовия. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2022;14(4):21-8 [Laseeva MG, Vlasova TI, Dvoretzskova SY. The prevalence of drug resistance to antiretroviral therapy in the Republic of Mordovia. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2022;14(4):21-8 (in Russian)]. DOI:10.22328/2077-9828-2022-14-4-21-28
45. Branda F, Giovanetti M, Sernicola L, et al. Comprehensive Analysis of HIV-1 Integrase Resistance-Related Mutations in African Countries. *Pathogens*. 2024;13(2):102. DOI:10.3390/pathogens13020102
 46. Carr A, Mackie NE, Paredes R, Ruxrungtham K. HIV drug resistance in the era of contemporary antiretroviral therapy: A clinical perspective. *Antivir Ther*. 2023;28(5):13596535231201162. DOI:10.1177/13596535231201162
 47. Musengimana G, Tuyishime E, Kiromera A, et al. Acquired HIV drug resistance among adults living with HIV receiving first-line antiretroviral therapy in Rwanda: A cross-sectional nationally representative survey. *Antivir Ther*. 2022;27(3):135965352211026. DOI:10.1177/13596535221102690
 48. Kim SJ, Kwon OD, Han EB, et al. Impact of number of medications and age on adherence to antihypertensive medications: A nationwide population-based study. *Medicine (United States)*. 2019;98(49). DOI:10.1097/MD.00000000000017825
 49. Wakai E, Ikemura K, Kato C, Okuda M. Effect of number of medications and complexity of regimens on medication adherence and blood pressure management in hospitalized patients with hypertension. *PLoS One*. 2021;16(6):e0252944. DOI:10.1371/journal.pone.0252944
 50. Assawasuwannakit P, Braund R, Duffull S. Quantification of the Forgiveness of Drugs to Imperfect Adherence. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2015;4(3):e00004. DOI:10.1002/psp4.4
 51. Chu C, Tao K, Kouamou V, et al. Prevalence of Emergent Dolutegravir Resistance Mutations in People Living with HIV: A Rapid Scoping Review. *Viruses*. 2024;16(3):399. DOI:10.3390/v16030399
 52. Steegen K, Moorhouse M, Wensing AM, et al. Is there a role for doravirine in African HIV treatment programmes? A large observational resistance study in South Africa. *Journal of the International AIDS Society*. 2021;24(5):e25706. DOI:10.1002/jia2.25706
 53. Loosli T, Hossmann S, Ingle SM, et al. HIV-1 drug resistance in people on dolutegravir-based antiretroviral therapy: a collaborative cohort analysis. *Lancet HIV*. 2023;10(11):e733-41. DOI:10.1016/S2352-3018(23)00228-X
 54. Andreatta K, Sax PE, Wohl DA, et al. 1561. Efficacy of Bictegravir/ Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) Versus Dolutegravir (DTG)-Based 3-Drug Regimens in Adults With HIV Who Have Suboptimal Antiretroviral Adherence. *Open Forum Infect Dis*. 2023;10(Suppl. 2):ofad500.1396. DOI:10.1093/ofid/ofad500.1396
 55. Maggiolo F, Valentini D, Teocchi R, et al. Real World Data on Forgiveness to Uncomplete Adherence to Bictegravir/ Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2022;21:232595822211402. DOI:10.1177/23259582221140208
 56. Maggiolo F, Valentini D, Teocchi R, et al. Adherence to and Forgiveness of 3TC/DTG in a Real-World Cohort. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2022;21:232595822211018. DOI:10.1177/23259582221101815
 57. Dorjee K, Desai M, Choden T, et al. Acute myocardial infarction associated with abacavir and tenofovir based antiretroviral drug combinations in the United States. *AIDS Res Ther*. 2021;18(1):57. DOI:10.1186/s12981-021-00383-7
 58. O'Halloran JA, Sahrman J, Butler AM, et al. Brief Report: Integrase Strand Transfer Inhibitors Are Associated With Lower Risk of Incident Cardiovascular Disease in People Living With HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;84(4):396-9. DOI:10.1097/QAI.0000000000002357
 59. Surial B, Chammartin F, Damas J, et al. Impact of Integrase Inhibitors on Cardiovascular Disease Events in People With Human Immunodeficiency Virus Starting Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 2023;77(5):729-37. DOI:10.1093/cid/ciad286
 60. Corti N, Menzaghi B, Orofino G, et al. Risk of Cardiovascular Events in People with HIV (PWH) Treated with Integrase Strand-Transfer Inhibitors: The Debate Is Not Over; Results of the SCOLTA Study. *Viruses*. 2024;16(4):613. DOI:10.3390/v16040613
 61. Hsue P, Behrens G, Xu ZJ, et al. Cardiovascular risk assessment after continuing or switching to a doravirine-based regimen using the atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) risk score model. EACS 2023, October 18–21, 2023, Warsaw. Abstract OS2.03.
 62. Iannone V, Farinacci D, D'Angelillo A, et al. Cardiovascular Disease Risk in a Cohort of Virologically Suppressed People Living with HIV Switching to Doravirine: Preliminary Data from the Real Life. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2022;38(11):878-80. DOI:10.1089/aid.2022.0050
 63. Santos JR, Saumoy M, Curran A, et al. The Lipid-Lowering Effect of Tenofovir/Emtricitabine: A Randomized, Crossover, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):403-8. DOI:10.1093/cid/civ296
 64. Mallon PWG, Brunet L, Fusco JS, et al. Lipid Changes After Switch From TDF to TAF in the OPERA Cohort: LDL Cholesterol and Triglycerides. *Open Forum Infect Dis*. 2021;9(1):ofab621. DOI:10.1093/ofid/ofab621
 65. Jose S, Hamzah L, Campbell LJ, et al. Incomplete Reversibility of Estimated Glomerular Filtration Rate Decline Following Tenofovir Disoproxil Fumarate Exposure. *J Infect Dis*. 2014;210(3):363-73. DOI:10.1093/infdis/jiu107
 66. Gupta SK, Post FA, Arribas JR, et al. Renal safety of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate: a pooled analysis of 26 clinical trials. *AIDS*. 2019;33(9):1455-65. DOI:10.1097/QAD.0000000000002223
 67. Post WS, Budoff M, Kingsley L, et al. Associations Between HIV Infection and Subclinical Coronary Atherosclerosis. *Ann Intern Med*. 2014;160(7):458. DOI:10.7326/M13-1754
 68. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased Acute Myocardial Infarction Rates and Cardiovascular Risk Factors among Patients with Human Immunodeficiency Virus Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2506-12. DOI:10.1210/jc.2006-2190
 69. Park M, Shlipak MG, Vittinghoff E, et al. Associations of kidney injury markers with subclinical cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Clin Nephrol*. 2015;84(6):358-63. DOI:10.5414/CN108668
 70. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, et al. Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection. *N Engl J Med*. 2023;389(8):687-99. DOI:10.1056/NEJMoa2304146
 71. Wohl DA, Koethe JR, Sax PE, et al. Antiretrovirals and Weight Change: Weighing the Evidence. *Clin Infect Dis*. 2024;79(4):999-1005. DOI:10.1093/cid/ciae191
 72. Byonanebye DM, Polizzotto MN, Maltez F, et al. Associations between change in BMI and the risk of hypertension and dyslipidaemia in people receiving integrase strand-transfer inhibitors, tenofovir alafenamide, or both compared with other contemporary antiretroviral regimens: a multicentre, prospective observational study from the RESPOND consortium cohorts. *Lancet HIV*. 2024;11(5):e321-2. DOI:10.1016/S2352-3018(23)00328-4
 73. Mohammadi-Moein HR, Maracy MR, Tayeri K. Life expectancy after HIV diagnosis based on data from the counseling center for behavioral diseases. *J Res Med Sci*. 2013;18(12):1040-5.
 74. Trickey A, Sabin CA, Burkholder G, et al. Life expectancy after 2015 of adults with HIV on long-term antiretroviral therapy in Europe and North America: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2023;10(5):e295-307. DOI:10.1016/S2352-3018(23)00028-0
 75. Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, et al. Narrowing the Gap in Life Expectancy Between HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals With Access to Care. *Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;73(1):39-46.

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Терминальный илеит: вопросы дифференциального диагноза и перспективы лечения

А.М. Осадчук✉, О.В. Головенко, И.Д. Лоранская

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

Аннотация

Идиопатический терминальный илеит (ИТИ) встречается у 0,5–7% людей. Считается, что у части из них причина ИТИ может быть установлена со временем, у части из них развивается болезнь Крона, у большего числа пациентов ИТИ протекает бессимптомно и способен к саморазрешению. Диагностика причин развития терминального илеита трудна, а выбор терапевтической тактики сложен. Во многом это обусловлено отсутствием клинических рекомендаций по лечению ИТИ. Статья посвящена разработке алгоритма диагностики и лечения ИТИ, чем обусловлена ее актуальность. Показано, что при бессимптомном течении ИТИ лекарственная терапия не требуется, при наличии симптомного ИТИ с вовлечением только слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки терапию следует начинать с назначения месалазина, а при выявлении трансмурального поражения стенки указанного отдела кишечника – с будесонида.

Ключевые слова: идиопатический терминальный илеит, месалазин, будесонид, болезнь Крона

Для цитирования: Осадчук А.М., Головенко О.В., Лоранская И.Д. Терминальный илеит: вопросы дифференциального диагноза и перспективы лечения. Терапевтический архив. 2025;97(4):378–385. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203196

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Terminal ileitis: Questions of differential diagnosis and prospects for treatment. A review

Alexey M. Osadchuk✉, Oleg V. Golovenko, Irina D. Loranskaia

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Idiopathic terminal ileitis (ITI) occurs in 0.5–7% of people. It is believed that in some of them the cause of ITI can be established over time, in some of them Crohn's disease develops, in a greater number of patients ITI is asymptomatic and capable of self-resolution. Diagnosis of the causes of terminal ileitis is difficult, and the choice of therapeutic tactics is complex. This is largely due to the lack of clinical guidelines for the treatment of ITI. The article is devoted to the development of an algorithm for the diagnosis and treatment of ITI, which determines its relevance. It is shown that in the case of asymptomatic ITI, drug therapy is not required, in the presence of symptomatic ITI involving only the mucous membrane, therapy should be started with the prescription of mesalazine, and if transmural damage to the wall of the terminal ileum is detected – with budesonide.

Keywords: idiopathic terminal ileitis, mesalazine, budesonide, Crohn's disease

For citation: Osadchuk AM, Golovenko OV, Loranskaia ID. Terminal ileitis: Questions of differential diagnosis and prospects for treatment. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(4):378–385. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203196

Введение

Исследование причин и дифференциальной диагностики терминального илеита (ТИ) ведется на протяжении многих десятилетий, но проблема все еще далека от разрешения. В трудах отечественных ученых показано, что проведение дифференциального диагноза при воспалительном поражении терминального отдела (ТОПК) подвздошной кишки (ПК) требует серьезных материальных затрат и развитого клинического мышления, это связано с тем, что ТИ может быть проявлением нескольких десятков различных болезней. При этом окончательный диагноз может оставаться не известным на протяжении длительного времени [1–3]. Недавно проведенное индийскими учеными исследование показало, что идиопатическим ТИ (ИТИ) страдают от 0,5 до 7% человеческой популяции [4]. В течение периода наблюдения ИТИ может прогрессировать в болезнь Крона (БК) у 0–59,5% пациентов. Кроме того, паци-

ентам, которым ставился диагноз ИТИ, позже диагностировалась лимфома (5,5%), а также ассоциированное с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) поражение кишечника (14%), синдром раздраженного кишечника (16%), туберкулез (1–12,2%), эозинофильный энтерит (до 6,8%) [4]. Существуют истинные ИТИ, при которых не развиваются специфические для кого-либо заболевания признаки. При этом у 30–90% пациентов с так называемым ИТИ слизистая оболочка (СО) кишечника восстанавливается без какой-либо специфической терапии или после проведения симптоматической терапии. Это позволяет предположить, что ИТИ характеризуется вялотекущим саморазрешающимся воспалением [5], с одной стороны. С другой стороны, при симптоматическом течении ИТИ могут определяться боли в правом нижнем квадранте живота, тошнота, рвота, диарея. При этом вероятность установить диагноз БК при повторных наблюдениях

Информация об авторах / Information about the authors

✉Осадчук Алексей Михайлович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. гастроэнтерологии. E-mail: a.m.osadchuk2020@mail.ru

Головенко Олег Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. гастроэнтерологии

Лоранская Ирина Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. гастроэнтерологии

✉Alexey M. Osadchuk. E-mail: a.m.osadchuk2020@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8488-9235

Oleg V. Golovenko. ORCID: 0000-0002-7439-0983

Irina D. Loranskaia. ORCID: 0000-0002-3681-4132

Таблица 1. Характеристика острого воспаления при илеите [12, с изменениями]

Table 1. Characteristics of acute inflammation in ileitis [12, with changes]

Критерий остроты воспаления	Характеристика изменений
Изменения эпителиальных клеток	Дегенеративные/регенеративные изменения эпителия
Дефекты СО	Эрозии/язвы
Крипит/крипт-абсцесс	Более 1 инфильтрата полиморфноядерных клеток в крипте
Потеря бокаловидных клеток	Количество бокаловидных клеток по сравнению со столбчатыми энтероцитами снижается до менее чем 32–50 бокаловидных клеток на 100 эпителиальных клеток
Апоптоз	Запрограммированная клеточная гибель
Состав воспалительных клеток	Нейтрофилы, эозинофилы (внутриэпителиальные)
Изменения собственной пластинки	Отек, кровоизлияние, некроз

повышается на 40% [6]. В связи с широкой распространенностью ТИ в клинической практике перед клиницистами встают вопросы, на которые нет исчерпывающих ответов. Что такое ИТИ, возможен ли такой диагноз и каковы критерии его постановки? Когда следует начинать лечение данного состояния и какие препараты следует применить для его лечения? Какую тактику следует применить при вероятной БК, когда активность воспалительного процесса невелика, а в самом диагнозе нет уверенности?

Таким образом, **цель исследования** – разработка алгоритма диагностики и лечения ИТИ, в которых мы предлагаем ответы на перечисленные вопросы.

ТИ и ИТИ:
вопросы дифференциального диагноза

Наиболее распространенные макроскопические находки у пациентов с ТИ включают эрозии, язвы, афтозные язвы, узловые или эритематозные изменения СО и полиповидные поражения [7]. В части случаев диагноз становится ясным после проведения гистологического исследования биоптатов ТОПК. Тем не менее у 91,2% лиц, у которых ТИ диагностирован на основе результатов биопсии, не выявляются специфические для определенного диагноза изменения [8]. Отсутствие диагностической специфичности у пациентов с ТИ создает проблемы при последующем обследовании и выборе терапии. Это усугубляется тем фактом, что ТИ обычно ассоциируется с диагнозом БК, что может привести к неправильной диагностике и лечению заболевания, которое на самом деле отсутствует. Долгое время для идентификации БК применяли критерии J. Lennard-Jones, однако с 2016 г. диагностика БК преимущественно осуществляется в соответствии с модифицированными диагностическими критериями S. Reinisch и соавт. (2016 г.) [9], отличающимися большей специфичностью, чувствительностью

Таблица 2. Причины острого илеита [12, с изменениями]
Table 2. Causes of acute ileitis [12, with changes]

Причина	Характеристика
Лекарственное поражение	Прием НПВП, химиотерапевтические средства, спру-подобный синдром, или аутоиммуноподобная энтеропатия, индуцированная ипилимумабом, ингибиторами PD-1/PD-L1, олмесартаном
Инфекции	Бактериальные инфекции (сальмонеллез, шигеллез, дизентерия, вызванная <i>Enterotoxigenic Escherichia coli</i> , иерсиниоз, паратуберкулез, клостридиальная инфекция), цитомегаловирусная инфекция, амебиаз
ВЗК	ЯК, БК
Инфильтративные процессы	Саркоидоз, амилоидоз, склеродермия, опухоли, системный мастоцитоз, эндометриоз, эозинофильный энтероколит
Радиационный энтерит	Лучевое поражение кишечника
Нейтропенический энтероколит	Поражение кишечника, ассоциированное с агранулоцитозом
Ишемический энтерит	Ишемическое поражение СО ПК
Васкулит с поражением ТОПК	Болезнь Бехчета, ANCA-ассоциированные васкулиты, пурпура Шенлена-Геноха

Примечание. ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibody) – антинейтрофильные цитоплазматические антитела. Здесь и далее в табл. 4: PD-1 (programmed cell death protein 1) – белок запрограммированной клеточной гибели-1, PD-L1 (programmed cell death ligand 1) – лиганд белка запрограммированной клеточной гибели-1.

и одновременно простотой применения. Так, чувствительность критериев J. Lennard-Jones в отношении доказанной БК составила 34%, специфичность 99%, а точность 67%, тогда как для вероятной БК соответственно 51, 95 и 73%. При этом для критериев S. Reinisch и соавт. чувствительность в плане диагноза доказанной БК составила 45%, специфичность 100% и точность 72%, а для вероятной БК – 80, 85 и 82% соответственно [9].

В настоящее время широко обсуждается, какие гистологические признаки следует трактовать как патологию и какие указывают на наличие воспалительного заболевания кишечника (ВЗК). Так, в рекомендациях Европейской организации по изучению БК и язвенного колита – ЯК (European Crohn's Colitis Organisation – ECCO) свидетельствуется о том, что хронический илеит характеризуется хроническим воспалительным клеточным инфильтратом и структурными изменениями СО, но его часто трудно определить и распознать. Наличие пилорической метаплазии в ПК убедительно подтверждает диагноз хронического илеита. Активный хронический илеит определяется как острое воспаление с инфильтрацией СО нейтрофильными лейкоцитами, наложившееся на хронический илеит (табл. 1, 2). Нормальная СО ТОПК содержит сливающуюся плотную лимфоидную ткань, лимфоидные агрегаты

Таблица 3. Характеристика хронического илеита [12, с изменениями]

Table 3. Characteristics of chronic ileitis [12, with changes]

Параметр	Характеристика изменений
Кишечные ворсинки при хроническом воспалении	Изменение размера и формы, укорочение, расширение кончиков ворсинок, неровность, утрата ворсинчатости
Деформация крипт	Ветвление, укорочение, атрофия, потеря крипт, неравномерность расстояния между криптами
Изменение эпителиальных клеток	Пилорическая метаплазия, желудочная метаплазия
Потеря бокаловидных клеток	Количество бокаловидных клеток по сравнению со столбчатыми энтероцитами снижается до менее чем 32–50 бокаловидных клеток на 100 эпителиальных клеток
Апоптоз	Запрограммированная клеточная гибель
Состав воспалительных клеток	Нейтрофилы, эозинофилы (внутриэпителиальные)
Изменения собственной пластинки	Отек, кровоизлияние, некроз
Изменения клеток Панета	Снижение числа или гиперплазия клеток Панета
Состав и распределение воспалительных клеток	Базальный плазмоцитоз, слизистые (базальные) и подслизистые лимфоидные агрегаты, гранулемы, фиброз

и лимфоидные фолликулы. Соответственно, увеличение числа клеток хронического воспаления само по себе обычно недостаточно для подтверждения хронического илеита. Другие признаки, такие как деформация и атрофия ворсин, пилорическая метаплазия, подтверждают хронический процесс (табл. 3, 4). ЕССО свидетельствует о том, что наличие эрозий, изъязвлений, крипт-абсцессов, нейтрофильной инфильтрации, эозинофильного криптита и крипт-абсцессов в СО кишечника не является специфичным для ВЗК, тогда как выявление деформации, атрофии крипт, ворсинчатость СО, базальный плазмоцитоз являются высокоспецифичным для ВЗК [10]. Таким образом, неспецифические воспалительные изменения могут быть не связаны с ВЗК и могут встречаться при ИТИ. При этом, кроме БК, ТИ может быть и следствием ЯК. Так, сообщается, что у 17–22% пациентов с ЯК могут выявляться признаки ТИ. Последний у больных ЯК протекает легко и связан с нейтрофильным воспалением в собственной пластинке, редко поверхностными эрозиями, криптитом. Обширные участки тонкой кишки в патологический процесс не вовлекаются, определяется, как правило, поражение слепой кишки [11]. В целом можно выделить 3 типа поражения ТОПК:

1. Илеит с незначительными структурными нарушениями или без таковых. Нарушения включают укороче-

Таблица 4. Причинные факторы хронического илеита [12, с изменениями]

Table 4. Causal factors of chronic ileus [12, with changes]

Причина	Характеристика
ВЗК	БК, ЯК
Хронические инфекции	Туберкулез, иерсиниоз
Лекарственные поражения	НПВП, химиотерапевтические средства, спру-подобный синдром или аутоиммуноподобная энтеропатия, индуцированная ипилимумабом, ингибиторами PD-1/PD-L1, олмесартаном
Объемные образования	Первичные опухоли, метастатические злокачественные новообразования, эндометриоз
Прочие заболевания и патологические состояния	Радиационный энтерит, микроскопический колит, ассоциированный с илеитом, васкулиты, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, изменения тонкой кишки при наложении илеостомы

ние ворсинок, уплощение поверхностных эпителиальных клеток и увеличение количества интраэпителиальных лимфоцитов, которые присутствуют почти у 15% лиц с лимфоцитарным и коллагеновым колитом по сравнению с контрольными группами. Небольшое количество случаев, относящихся к микроскопическому колиту, может сопровождаться атрофией ворсин.

2. Изолированный илеит характеризуется наличием изолированных мельчайших язв в ТОПК без поражений в толстой кишке или илеоцекальном клапане, которые могут проявляться клиническими симптомами или оставаться бессимптомными. Патогенез этих поражений, а также точная природа микроскопического «очагового» или «изолированного активного илеита» не известны. Необходимо принимать во внимание возможную связь поражения с приемом лекарственных препаратов, инфекцией и ВЗК.

3. Илеоколит. Острый энтерит обычно имеет инфекционную природу. Большинство (90%) кишечных инфекций приводят к неспецифическим повреждениям СО кишки. Большая часть инфекций являются самокупирующимися, и гистопатологическое исследование не требуется для установления диагноза. Хронический илеит может иметь инфекционную, лекарственную природу, быть следствием опухолевого роста, ВЗК или васкулитов [12] (см. табл. 1–4).

Существует множество причин ТИ за исключением БК и ЯК, которые необходимо исключить перед началом терапии ВЗК [13, 14]. Наиболее частой причиной ТИ является употребление НПВП, использование которых весьма распространено, и врачи могут пропустить эту патологию. Это тем более важно, что длительный прием НПВП у 50–70% лиц приводит к развитию энтеропатии, протекающей субклинически в 60–70% случаев, в отличие от БК [15]. При этом ТИ, ассоциированный с приемом НПВП, быстро купируется после их отмены. Поэтому важно повторить колоноскопию с илеоскопией после отмены НПВП для контроля процесса заживления СО. Для НПВП-энтеропатии характерными эндоскопическими изменениями являются изъязвления и эритема, поражение илеоцекального клапана, диафрагмальные стриктуры ПК [16]. Кроме НПВП, ТИ может быть индуцирован антигипертензивными препара-

тами, дигоксином, диуретиками, эрготамином, оральными контрацептивами, цитостатиками (ириноканом, фторпиримидином, капецитабином) [17–19]. ТИ может быть также связан с инфекциями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), аллергическими заболеваниями, системными и опухолевыми заболеваниями.

Эозинофильный гастроэнтерит является одним из наиболее частых заболеваний, с которыми необходимо проводить дифференциальный диагноз при ТИ. Это тем более важно, что эозинофильный гастроэнтерит может проявляться симптомами, схожими с БК, такими как боль в животе и диарея. Большинство авторов полагают, что эозинофильный энтерит не может существовать изолированно и ему должно сопутствовать еще по крайней мере одно поражение ЖКТ. При эндоскопическом исследовании обнаруживается эритема СО, эрозии и стриктуры, приводящие к обструкции тонкой кишки. Гистологическое заключение является определяющим в диагностике, так как биопсийный материал будет иметь значительную инфильтрацию эозинофилами (не менее 30–37 эозинофилов в поле зрения микроскопа при большом увеличении), что позволяет отличить эозинофильный энтерит от БК [12, 20].

Инфекции занимают существенное место в развитии ТИ. Так, илеоцекальная область часто поражается при туберкулезе кишечника. При этом БК и туберкулез могут проявляться изъязвлениями, стенозом и свищами, а гистологически – гранулематозным воспалением. Обнаружение множественных (5 гранул или более в поле зрения), крупных (более 200–400 мкм) сливающихся казеозных гранул с кислотоустойчивыми бациллами, окруженными лимфоидной каймой, подтверждает диагноз туберкулеза кишечника [21]. ТИ может быть следствием цитомегаловирусной инфекции, сальмонеллеза, иерсиниоза, шигеллеза, инвазии бактерий комплекса *Mycobacterium avium*. Изучение гистологического материала СО тонкой кишки и культуральный способ диагностики признаны лучшими методами для верификации этих инфекций [16]. Дифференциально-диагностической проблемой является болезнь Уиппла, которую можно исключить посредством ДНК-стриповой технологии [22]. ТИ описан при инфекции *Clostridium difficile* (штаммы BI/NAP1/027), при которой на СО ПК наблюдались типичные псевдомембраны [7]. Описываются редкие случаи инфекции *Entamoeba histolytica*, поражающей ТОПК с клинической картиной, характерной для БК. Тесты на основе полимеразной цепной реакции биоптатов СО кишки показывают очень высокую специфичность и чувствительность для идентификации данной инфекции [23].

Злокачественные опухоли могут проявляться в виде ТИ. Наиболее распространенными из них являются аденокарцинома, гастроинтестинальные стромальные опухоли, карциноиды или лимфомы. Злокачественное поражение ПК почти в 1/2 случаев относится к лимфоме [24]. Лимфома тонкой кишки возникает в лимфоидном фолликуле в подслизистом слое и может имитировать БК. Так, при лимфоме обнаруживаются единичные или множественные сегментарные утолщенные области, кольцевые утолщения или изъязвления и последующее развитие свищевого хода к соседним петлям кишечника. Лимфома и лейомиосаркома обычно выглядят как более крупные опухоли с более рыхлой по сравнению с раком структурой [19]. Рак тонкой кишки – редкое заболевание, которое встречается всего в 2% всех случаев рака ЖКТ и в 16% случаев локализуется в ПК [19]. Рак тонкой кишки часто практически не отличается от БК, тем более что пациенты с длительными течени-

ем БК значительно чаще подвержены его развитию. При этом классическая рентгенологическая картина карциномы может не наблюдаться. Прогрессирующее изменение рентгенологической картины, появление свищей, стриктур и обструкции должны вызывать подозрение на злокачественный процесс. Проведение рентгенологического исследования может привести к более раннему выявлению карциномы у пациента с БК [25]. От других новообразований и БК следует отличать злокачественный карциноид, возникающий в 90% случаев в дистальном отделе ПК или аппендиксе [7].

ТИ может быть следствием васкулитов. Так, болезнь Бехчета (ББ) является примером системного васкулита, который может вовлекать различные системы, включая ЖКТ, и проявляется изъязвлениями, затрагивающими ТОПК, а также схожими с БК клиническими симптомами [16]. Поражение ТОПК при ББ может иметь прерывистый характер, но, как правило, занимает меньшую площадь по сравнению с БК [16]. Соответствие клинической картины классификационным критериям ББ позволяет поставить правильный диагноз. Кроме ББ, язвенные поражения СО ТОПК, напоминающие таковые при БК, указываются при пурпуре Шенлейна–Геноха [26]. Описывается ТИ, вызванный ANCA-ассоциированными васкулитами, проявляющимися тяжелым язвенным процессом в ТОПК, трудноотличимыми от БК. Комплексное обследование больного и нахождение соответствия классификационным критериям васкулитов позволяет поставить правильный диагноз [27]. Инфильтративные заболевания, такие как амилоидоз, саркоидоз, эндометриоз, системный мастоцитоз, могут поражать тонкую кишку, вызывая ее стеноз, и проявляться в виде ТИ. Ведущее значение при диагностике этих заболеваний принадлежит гистологическому исследованию [12].

Нейтропенический энтероколит клинически может напоминать БК. Сообщается, что он возникает у 32,5% госпитализированных пациентов, получающих высокодозную химиотерапию по поводу гематологических или солидных злокачественных новообразований. Нейтропенический энтероколит диагностируется в случае, если определяется нейтропения крови – абсолютное количество нейтрофилов составляет меньше 500 клеток/л, наблюдаются лихорадка с температурой выше 38,3°C и боль в животе, подтвержденная абдоминальной компьютерной томографией (КТ), демонстрирующей толщину стенки кишечника >4 мм на длине отрезка кишечника >3 см. Этиология этого заболевания сложна и включает в себя как непосредственное повреждение СО кишечника химиотерапевтическими средствами, так и изменение кишечного микробиома [28].

ТИ может быть следствием воздействия лучевой терапии. Острая форма радиационного энтерита проявляется в течение нескольких часов или дней после воздействия радиации и обычно проходит в течение нескольких недель. Хроническая форма может проявиться как через 2 мес, так и через 30 лет после воздействия. Хронический лучевой энтерит характеризуется прогрессирующим облитерирующим эндартериитом с нарастающим подслизистого фиброза и может проявляться стриктурой, образованием свищей, местными абсцессами, перфорацией и кровотечением. Диагноз может быть подтвержден с помощью КТ, гибкой или видеокапсульной эндоскопии [29].

Ишемический энтерит (ИЭ) с поражением ТОПК является редким заболеванием. Описывается 11 случаев ИЭ при 9536 хирургических вмешательствах по поводу незлокачественных заболеваний тонкой кишки. ИЭ можно подразделить на транзиторный, или острый, и стенотиче-

ский, или хронический, что диагностируется с помощью эндоскопического и лучевого исследования. Транзиторный ИЭ включает стеноз тонкой кишки, связанный с легкими ишемическими изменениями, который быстро разрешается. Стенотический ИЭ – более редкий тип, включающий стеноз, развивающийся после хронического воспаления, индуцированного ишемией, распространяющейся от подслизистой основы до собственной мышечной оболочки. ИЭ могут сопутствовать разнообразный набор язв СО, включая кольцевые, продольные, полосчатые и географические язвы с характерной зернистостью дна [30].

Доказывается, что у части пациентов с коллагенозным и лимфоцитарным колитом наблюдается воспаление в ТОПК. Эти изменения включают поверхностный эпителиальный лимфоцитоз, укорочение ворсинок и субэпителиальное отложение коллагена. В ряде случаев диагноз микроскопического колита с ТИ основывается на биопсиях толстой кишки [31].

После исключения всей возможной патологии тонкой кишки возможно говорить об ИТИ. Единого определения ИТИ не существует. Обычно его описывают как наличие признаков воспаления – отек СО, гиперемия, эрозии или язвы исключительно в ТОПК, когда отсутствуют явные причины возникновения патологических изменений. При этом точная причина илеита также не может быть установлена при изучении биоптатов СО ТОПК. Считается, что ИТИ может охватывать до 7% человеческой популяции, при этом у значительного числа (до 40%) людей не проявляя себя клинически [4]. Считается, что у 60% лиц с ИТИ в течение нескольких лет наблюдения может быть установлен данный диагноз [4]. У пациентов с длительно персистирующим ИТИ и отсутствием клинических симптомов определяется доброкачественное течение заболевания, не требующее специального лечения [6], с одной стороны. С другой стороны, обнаружение высоких показателей фекального кальпротектина (ФК), персистенция клинической симптоматики, анемии делает диагноз БК в значительной мере вероятным, что требует назначения соответствующего лечения [32]. Симптомный ИТИ наиболее часто сопровождается хронической диареей (77%), болью (59,5%) и потерей массы тела (37,8%) [4]. При этом в современной литературе не содержатся высокодоказательные методы лечения этого заболевания.

Предлагалось в эндемичных регионах пациентам с ИТИ для купирования симптомов боли, диареи, вздутия проводить эмпирическое лечение антиамебными, антигельминтными препаратами или невсасывающимися антибиотиками, например рифаксимин, однако данный подход показал свою неэффективность [33]. Месалазин долгое время применялся для лечения легкой БК. В многочисленных исследованиях месалазин показал свою эффективность при лечении нетяжелых атак заболевания и возможность достижения ремиссии у 40–55% пациентов и поддержания ремиссии свыше 2 лет у 72% лиц [34, 35]. Как позитивное при применении месалазина в качестве препарата 1-й линии в лечении БК признается его положительное влияние на кишечную микробиоту в отличие от цитостатической терапии [36]. Несмотря на это, эксперты ЕССО и отечественные клинические рекомендации не включили препараты месалазина в список используемых для терапии БК, предложив в качестве терапии 1-й линии БК с илеоцекальной локализацией будесонид. Тем не менее многие специалисты продолжают применять месалазин для лечения этого заболевания [37, 38]. Клинический опыт свидетельствует о том, что, несмотря на отсутствие достаточной

доказательной базы, месалазин может являться терапией 1-й линии 1-го эпизода ТИ, когда у врача нет уверенности в диагнозе БК, так как этот препарат безопаснее глюкокортикоидов, цитостатиков или генно-инженерных биологических препаратов и способен предотвращать развитие осложнений у пациентов с БК [38]. Показано, что не все препараты месалазина при пероральном приеме способны создавать высокую концентрацию активного компонента в СО кишки. При БК только препараты месалазина с покрытием из энтеросолюбильного полимера эудрагита L (таблетированный препарат Салофальк) позволяют при илеоцекальном поражении создать высокую концентрацию активного компонента в зоне поражения. Оболочка таблетки Салофальк (из эудригата L), устойчивая к действию желудочного сока, растворяется при $\text{pH} \geq 6,0$, т.е. начиная с терминальных отделов тонкой кишки, и благодаря быстрому выделению 5-аминосалициловой кислоты из ядра таблетки (за счет «ускорителей высвобождения» – глицина и карбоната натрия) наиболее высокая концентрация месалазина создается в ТОПК, слепой кишке, восходящей и поперечной ободочной кишке. Кроме того, быстрое выделение 5-аминосалициловой кислоты из таблетки Салофальк гарантирует эффект даже при ускоренном пассаже по кишечнику. Предполагается, что недостаточная эффективность месалазина у пациентов с БК может быть связана с использованием его при повторных атаках при наличии трансмурального поражения [39].

Можно предполагать, что эффективность месалазина при ИТИ будет отличаться от эффективности при БК. Это прежде всего связано с различным характером поражения стенки ТОПК. Одним из ключевых диагностических признаков БК является трансмуральный характер поражения стенки ТОПК. При ИТИ, напротив, воспаление ограничивается СО. Если рассматривать ИТИ как неспецифическое воспаление СО ТОПК, то можно ожидать хороший терапевтический ответ на препараты месалазина с энтеросолюбильной оболочкой, обеспечивающей его максимальную концентрацию в зоне поражения. В этой ситуации логично начать лечение препаратами месалазина и только при их неэффективности использовать будесонид. Таким образом, анализ современных литературных источников позволяет рекомендовать препараты месалазина с энтеросолюбильной оболочкой из эудрагита L в качестве 1-й линии терапии пациентам с ИТИ с кишечными и внекишечными симптомами. Оптимальная доза месалазина в этой ситуации будет составлять 4,0 г. Основным критерием назначения месалазина у этих пациентов является отсутствие трансмурального поражения по данным лучевых методов диагностики. В случае выявления трансмурального поражения лечение целесообразно начинать с будесонида.

По сравнению с классическими стероидами аффинность молекулы будесонида к стероидным рецепторам в 60 раз выше, чем у преднизолона, благодаря чему местная активность будесонида в кишечнике во много раз выше, чем у классических стероидов. В сравнении с системными стероидами будесонид демонстрирует существенно более высокий профиль безопасности. Сводный анализ исследований на популяции пациентов с БК показал, что частота серьезных побочных явлений при применении будесонида сопоставима с плацебо. Для лечения БК в Российской Федерации зарегистрировано 2 лекарственных формы будесонида – Буденофальк капсулы кишечнорастворимые и Буденофальк гранулы кишечнорастворимые. Рекомендуемая суточная доза препарата Буденофальк для лечения легкой и среднетяжелой атаки БК илеоцекальной локализации со-



Рис. 1. Алгоритм диагностической и терапевтической тактики у пациентов с дебютом ТИ.

Fig. 1. Algorithm for diagnostic and therapeutic strategies in patients with the onset of terminal ileitis.

ставляет 9 мг – 3 капсулы 1 раз в день утром или по 1 капсуле (3 мг будесонида) 3 раза в сутки (утром, днем и вечером) или 1 саше гранул (9 мг) 1 раз в день. Курс лечения препаратом Буденофальк при БК обычно составляет 8 нед. Как правило, полный эффект наступает через 2–4 нед. Капсулы необходимо принимать приблизительно за 30 мин до еды, проглатывая их целиком с достаточным количеством жидкости. Пациенты с бессимптомным течением ИТИ не нуждаются в медикаментозном лечении [40, 41]. Пациентам с ИТИ рекомендуется динамическая оценка ФК с интервалом каждые 3 мес двукратно, КТ или магнитно-резонансная томография (МРТ)-энтерография тонкой кишки, ограничение воздействия потенциальных факторов, которые могут приводить к развитию ТИ: лекарств, курения, также необходима профилактика инфекций [41]. Исследование может быть дополнено повторной колоноскопией с осмотром ТОПК через 6–12 мес (рис. 1).

Необходимость наблюдения диктуется невозможностью достоверного разграничения ИТИ от БК, которая может манифестировать через несколько месяцев или даже лет [41]. При наличии трансмурального поражения стенки кишки, симптомов, согласующихся с БК (анемия, высокие показатели ФК – свыше 250 мкг/г, системный воспалительный процесс), может быть рассмотрено лечение, применяемое для БК. В случае отсутствия достоверных критериев БК у симптомных пациентов рекомендуется курс лечения месалазином. Оптимальными следует считать препараты месалазина с кишечнорастворимой оболочкой из эудрагита L. Индукционный курс целесообразно проводить в течение 8 нед, оптимальная доза месалазина – 4,0 г. При неэффективности лечения месалазином рекомендуется 2-я линия терапии будесонидом. Если у ранее бессимптомного пациента появляются кишечные или внекишечные симптомы, то необходимо определить уровень ФК, а при

превышении его допустимого предела провести дообследование (посредством лучевых методов диагностики, колоноскопии) с целью исключения БК.

Закключение

Частота встречаемости ИТИ в популяции достигает 0,5–7%. У большей части пациентов ИТИ протекает бессимптомно и способен к саморазрешению. При этом у части больных со временем формируется БК или обнаруживаются другие причины для развития ТИ. Диагностика причин развития ТИ может быть затруднительна, а выбор терапевтической тактики неоднозначен. Во многом это связано с отсутствием клинических рекомендаций по лечению ИТИ. Показано, что на ранних этапах дифференциальной диагностики ИТИ решающее значение должно принадлежать оценке клинической симптоматики заболевания, выявлению признаков трансмурального поражения тонкой кишки, а при отсутствии решающих признаков диагноза – динамическому наблюдению. При бессимптомном течении ИТИ лекарственная терапия не требуется, при наличии симптомного ИТИ с вовлечением только СО ТОПК терапию следует начинать с назначения месалазина, а при выявлении трансмурального поражения стенки указанного отдела кишечника – с будесонида.

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. Спонсором исследования является «Др. Фальк Фарма ГмбХ».

Funding source. Dr. Falk Pharma GmbH is the Sponsor of the study.

Список сокращений

ББ – болезнь Бехчета
БК – болезнь Крона
ВЗК – воспалительное заболевание кишечника
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИТИ – идиопатический терминальный илеит
ИЭ – ишемический энтерит
КТ – компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат

СО – слизистая оболочка
ТИ – терминальный илеит
ТОПК – терминальный отдел подвздошной кишки
ПК – подвздошная кишка
ФК – фекальный кальпротектин
ЯК – язвенный колит
ЕССО (European Crohn's Colitis Organisation) – Европейская организация по изучению болезни Крона и язвенного колита

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Юшук Н.Д., Ценева Г.Я., Кареткина Г.Н., Бродов Л.Е. Иерсиниозы. М.: Медицина, 2003 [Iushchuk ND, Tseneva GA, Karetkina GN, Brodov LE. Iersiniozy. Moscow: Meditsina, 2003 (in Russian)].
2. Парфенов А.И. Болезни илеоцекальной области. М.: Анахарсис, 2005 [Parfenov AI. Bolezni ileotsekal'noi oblasti. Moscow: Anakharsis, 2005 (in Russian)].
3. Шестакова И.В., Юшук Н.Д. Хронический иерсиниоз как терапевтическая проблема. *Терапевтический архив*. 2010;3(82):71-6 [Shestakova IV, Yushchuk ND. Chronic yersiniosis as a therapeutic problem. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2010;3(82):71-6 (in Russian)].
4. Mehta V, Gupta A, Mahajan R, et al. Symptomatic isolated terminal ileal ulcers: etiology and clinical significance. *Endosc Int Open*. 2017;5(7):E539-46. DOI:10.1055/s-0043-100688
5. Nandi N, Tai FWD, McAlindon M, Sidhu R. Idiopathic terminal ileitis: Myth or true entity? *Curr Opin Gastroenterol*. 2024;40(3):217-24. DOI:10.1097/MOG.0000000000001011
6. Koureta E, Karatzas P, Tampaki M, et al. Isolated nonspecific terminal ileitis: prevalence, clinical evolution and correlation with metachronous diagnosis of Crohn's disease: A retrospective study and review of the literature. *Ann Gastroenterol*. 2024;37(2):199-205. DOI:10.20524/aog.2024.0863
7. Bojic D, Markovic S. Terminal ileitis is not always Crohn's disease. *Ann Gastroenterol*. 2011;24(4):271-5. PMID:24713761
8. Jeong SH, Lee KJ, Kim YB, et al. Diagnostic value of terminal ileum intubation during colonoscopy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(1):51-5. DOI:10.1111/j.1440-1746.2007.05151.x
9. Reinisch S, Schweiger K, Pablik E, et al. An index with improved diagnostic accuracy for the diagnosis of Crohn's disease derived from the Lennard-Jones criteria. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(6):601-11. DOI:10.1111/apt.13727
10. Feakins R, Borralho Nunes P, Driessen A, et al. Definitions of histological abnormalities in inflammatory bowel disease: An ECCO position paper. *J Crohns Colitis*. 2024;18(2):175-91. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjad142
11. Hamilton MJ, Makrauer FM, Golden K, et al. Prospective evaluation of terminal ileitis in a surveillance population of patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(10):2448-55. DOI:10.1097/MIB.0000000000000911
12. Moradi A, Mokhtarpour A, Yazdani A, et al. Algorithmic approach to inflammatory disorders of ileum. *Iran J Pathol*. 2022;17(4):381-94. DOI:10.30699/IJP.2022.539357.2736
13. Парфенов А.И., Аكوпова А.О., Щербак П.Л., Михеева О.М. Место видеокапсульной эндоскопии в алгоритме диагностики болезни Крона тонкой кишки. *Терапевтический архив*. 2019;91(4):37-42 [Parfenov AI, Akopova AO, Shcherbakov PL, Mikheeva OM. Role of video capsula endoscopy in the diagnostic algorithm of small bowel Crohn's disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(4):37-42 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.04.000079
14. Парфенов А.И., Каграманова А.В., Хомерики С.Г., Кулаков Д.С. Современная концепция дифференциальной диагностики колитов от Г.Ф. Ланга до наших дней. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1022-30 [Parfenov AI, Kagramanova AV, Khomeriki SG, Kulakov D.S. Modern concept of differential diagnosis of colitis: from G.F. Lang to the present day. A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1022-30 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202496
15. Park SC, Chun HJ, Kang CD, Sul D. Prevention and management of non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury. *World J Gastroenterol*. 2011;17(42):4647-53. DOI:10.3748/wjg.v17.i42.4647
16. Chela H. Isolated terminal ileitis – Crohn's disease or something else? *J Gastro Hepato*. 2024;10(13):1-6. DOI:10.47829/JJGH.2024.101303
17. Jenvrin A, Perret A, Palmieri LJ, et al. Chemotherapy-induced ileitis associated or not with colitis in digestive oncology patients: An AGEO multicentre study. *Dig Liver Dis*. 2023;55(10):1426-33. DOI:10.1016/j.dld.2023.03.001
18. Klimko A, Tieranu CG, Olteanu AO, et al. Capecitabine-induced terminal ileitis: Case report and literature review. *Cureus*. 2021;13(4):e14621. DOI:10.7759/cureus.14621
19. Goulart RA, Barbalho SM, Gasparini RG, de Carvalho AC. Facing terminal ileitis: Going beyond Crohn's disease. *Gastroenterology Res*. 2016;9(1):1-9. DOI:10.14740/gr698w
20. Barchi A, Vespa E, Passaretti S, et al. The dual lens of endoscopy and histology in the diagnosis and management of eosinophilic gastrointestinal disorders – A comprehensive review. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(8):858. DOI:10.3390/diagnostics14080858
21. Choudhury A, Dhillon J, Sekar A, et al. Differentiating gastrointestinal tuberculosis and Crohn's disease – A comprehensive review. *BMC Gastroenterol*. 2023;23(1):246. DOI:10.1186/s12876-023-02887-016
22. Старкова Д.А. *Mycobacterium avium* – актуальный возбудитель микобактериоза человека. *Инфекция и иммунитет*. 2013;3(1):7-14 [Starkova DA. *Mycobacterium avium* as an actual pathogen of human mycobacteriosis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2013;3(1):7-14 (in Russian)]. DOI:10.15789/2220-7619-2013-1-7-14
23. Griemert T, Siegel E, Brandstetter M, et al. Entamoeba histolytica-associated proctitis and ileitis mimicking Crohn's disease – A case report. *Clin Case Rep*. 2023;11(5):e6833. DOI:10.1002/ccr3.6833
24. Islam R, Leighton JA, Pasha SF. Evaluation and management of small-bowel tumors in the era of deep enteroscopy. *Gastrointest Endosc*. 2014;79(5):732-40. DOI:10.1016/j.gie.2013.11.003

25. Cahill C, Gordon PH, Petrucci A, et al. Small bowel adenocarcinoma and Crohn's disease: any further ahead than 50 years ago? *World J Gastroenterol.* 2014;20(33):11486-95. DOI:10.3748/wjg.v20.i33.11486
26. Waleed M, Perinkulam Sathyanarayanan S, Arif Maan S, et al. Terminal ileitis as the presenting feature of Henoch-Schönlein purpura in a 22-year-old male. *Cureus.* 2021;13(11):e19406. DOI:10.7759/cureus.19406
27. Hatemi I, Hatemi G, Çelik AF. Systemic vasculitis and the gut. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(1):33-8. DOI:10.1097/BOR.0000000000000344
28. Babakhanlou R, Ravandi-Kashani F, Kontoyiannis DP. Neutropenic enterocolitis: An uncommon, but fearsome complication of leukemia. *J Hematol.* 2023;12(2):59-65. DOI:10.14740/jh1105
29. Harb AH, Abou Fadel C, Sharara AI. Radiation Enteritis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014;16:383. DOI:10.1007/s11894-014-0383-3
30. Nakamura M, Yamamura T, Maeda K, et al. Clinical features of ischemic enteritis diagnosed by double-balloon endoscopy. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2021;2021:8875564. DOI:10.1155/2021/8875564
31. Songtanin B, Chen JN, Nugent K. Microscopic colitis: Pathogenesis and diagnosis. *J Clin Med.* 2023;12(13):4442. DOI:10.3390/jcm12134442
32. Prakash A, Markham A. Oral delayed-release mesalazine: A review of its use in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Drugs.* 1999;57(3):383-408. PMID:10193690
33. Kumar R, Nath P, Anand AC, et al. Combination of antimicrobials for non-specific isolated terminal ileal abnormalities – A randomized clinical trial. *Indian J Gastroenterol.* 2023;42(5):658-67. DOI:10.1007/s12664-023-01398-w
34. Dignass A, Marteau P. Mesalamine in the treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2005;128(1):245-6. DOI:10.1053/j.gastro.2004.11.030
35. Tamura S, Ishida N, Miyazu T, et al. Mesalazine granule formulation improves clinical data in Crohn's disease compared with tablet formulation. *Sci Rep.* 2020;10:21353. DOI:10.1038/s41598-020-78603-9
36. Sun KW. Mesalamine and immunosuppressant treatment in Crohn's disease. *The Minnesota Undergraduate Research & Academic Journal.* 2022;5(4):1-12. Available at: <https://pubs.lib.umn.edu/index.php/muraj/article/view/4024/3105>. Accessed: 05.12.2024.
37. Шелыгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Коллопроктология.* 2023;22(3):10-49 [Shelygin YuA, Ivashkin VT, Achkasov SI, et al. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologia.* 2023;22(3):10-49 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49
38. Wan J, Wang X, Zhang Y, et al. 5-Aminosalicylic acid prevents disease behavior progression and intestinal resection in colonic and ileocolonic Crohn's disease patients: A retrospective study. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2021;2021:1412663. DOI:10.1155/2021/1412663
39. Donet JA, Charabaty A, Moss AC. Management of asymptomatic terminal ileitis. *Crohns Colitis* 360. 2020;2(4):otaa065. DOI:10.1093/crocol/otaa065
40. Li J, Ling F, Guo D, et al. The efficacy of mesalazine on nonspecific terminal ileal ulcers: A randomized controlled trial. *Front Pharmacol.* 2022;13:989654. DOI:10.3389/fphar.2022.989654
41. Agrawal M, Miranda MB, Walsh S, et al. Prevalence and progression of incidental terminal ileitis on non-diagnostic colonoscopy: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2021;15(9):1455-63. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjab030

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Новая стратегия контроля непродуктивного кашля: механизмы, эффективность, безопасность

О.В. Калюжин^{✉1}, А.Г. Малявин²

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

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

Аннотация

Кашель, являясь защитным рефлексом, при патологических состояниях, в частности при острой респираторной вирусной инфекции, остром бронхите, астме, может приобретать избыточный или гиперчувствительный характер, значительно ухудшая качество жизни пациентов. Современные методы лечения часто направлены лишь на симптоматическое подавление кашля, тогда как воздействие на его патогенетические механизмы, включая MCP-зависимое (Monocytic Chemotactic Protein – моноцитарный хемотаксический протеин) воспаление, остается малоизученным. В статье проанализирован инновационный противокашлевый препарат Эладис[®], разработанный для влияния на хемокин-зависимые звенья формирования кашлевой сенситизации.

Цель. Провести систематический анализ опубликованных экспериментальных и клинических данных о механизмах действия, клинической эффективности и безопасности нового противокашлевого препарата Эладис[®] (N-[2-(1H-имидазол-4-ил)-этил]-6-оксо-дельта-лакт-ам), ингибирующего MCP-зависимое воспаление, на основе результатов экспериментальных и клинических исследований (I–III фазы).

Материалы и методы. В обзоре обобщены экспериментальные данные *in vitro* и *in vivo*, продемонстрировавшие селективное подавление TRPA1-зависимого кашля через ингибирование Гольджи-резидентной глутаминилциклазы. Включены клинические исследования: I фаза – оценены фармакокинетика и безопасность у здоровых добровольцев ($n=32$); II фаза – рассмотрено влияние на функцию легких у пациентов с частично контролируемой астмой ($n=250$); III фаза – проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование при острой респираторной вирусной инфекции и остром бронхите ($n=250$).

Заключение. Эладис[®] представляет собой перспективный противокашлевый препарат с уникальным механизмом действия, направленным на MCP-зависимое воспаление через ингибирование Гольджи-резидентной глутаминилциклазы. Доказана его эффективность в лечении острого непродуктивного кашля у больных острой респираторной инфекцией, выявлен терапевтический потенциал при хронических респираторных заболеваниях. Дальнейшие исследования могут расширить показания к применению этого препарата.

Ключевые слова: кашель, острая респираторная инфекция, Эладис, MCP-зависимое воспаление, Гольджи-резидентная глутаминилциклаза, хемокины семейства MCP, TRPA-каналы

Для цитирования: Калюжин О.В., Малявин А.Г. Новая стратегия контроля непродуктивного кашля: механизмы, эффективность, безопасность. Терапевтический архив. 2025;97(4):386–392. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203222

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

A novel strategy for the management of non-productive cough: mechanisms, efficacy, safety. A review

Oleg V. Kalyuzhin^{✉1}, Andrey G. Malyavin²

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

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Cough, as a protective reflex, can become hypersensitive under pathological conditions (e.g. acute respiratory viral infections, acute bronchitis, asthma), significantly impairing patients' quality of life. Modern therapeutic approaches often focus solely on symptomatic cough suppression, while targeting its pathogenetic mechanisms, including MCP-dependent inflammation, remains understudied. The article examines the innovative antitussive drug Eladis[®], designed to target chemokine-dependent mechanisms involved in the development of cough sensitization.

Aim. To conduct a systematic analysis of published data on the mechanisms of action, clinical efficacy, and safety of Eladis[®], a novel antitussive drug that inhibits MCP-dependent inflammation, based on experimental and clinical trial results (phases I–III).

Materials and methods. The review synthesizes experimental data from *in vitro* and *in vivo* studies (guinea pigs), demonstrating selective suppression of TRPA1-dependent cough via inhibition of Golgi-resident glutamyl cyclase. Clinical trials included: phase I: pharmacokinetics and safety assessment in healthy volunteers ($n=32$); phase II: evaluation of lung function in patients with partially controlled asthma ($n=250$); phase III: randomized placebo-controlled study in acute respiratory viral infections and acute bronchitis ($n=250$).

Conclusion. Eladis[®] is a promising antitussive drug with a unique mechanism targeting MCP-dependent inflammation. It is effective for acute non-productive cough and offers new therapeutic potential for chronic respiratory diseases. Further research may expand its clinical applications.

Keywords: cough, acute respiratory infection, Eladis, MCP-dependent inflammation, golgi-resident glutamyl cyclase, MCP-chemokines, TRPA-channels

For citation: Kalyuzhin OV, Malyavin AG. A novel strategy for the management of non-productive cough: mechanisms, efficacy, safety. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(4):386–392. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203222

Информация об авторах / Information about the authors

✉Калюжин Олег Витальевич – д-р мед. наук, проф. каф. клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: kalyuzhin@list.ru

✉Oleg V. Kalyuzhin. E-mail: kalyuzhin@list.ru; ORCID: 0000-0003-3628-2436

Малявин Андрей Георгиевич – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Andrey G. Malyavin. ORCID: 0000-0002-6128-5914

Введение

В настоящее время при разработке методов лечения многих заболеваний человека большое внимание уделяется стратегии регуляции ответных реакций организма на дестабилизирующие, в том числе инфекционные, воздействия. Например, доказана действенность такой стратегии в контроле вирусного воспаления у больных острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), гриппом и новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, за счет которого удается не только снижать выраженность и сокращать длительность симптомов заболевания, но и сдерживать репликацию возбудителей [1]. Если недостаточность защитных реакций против патогенов и других инородных агентов приводит к экзогенному поражению макроорганизма, то избыточность или дисбаланс протективного ответа часто лежит в основе эндогенного повреждения [2].

Кашель является ярким примером филогенетически сформированного защитного механизма млекопитающих, в том числе человека, который направлен на элиминацию патогенных микроорганизмов или других аэрогенных чужеродных субстанций, а также избыточного секрета или аспирата для восстановления воздушной проводимости респираторного тракта. Данный естественный механизм, наряду с мукоцилиарным клиренсом, бронхоконстрикцией и фагоцитозом, призван обеспечить должное функционирование дыхательных путей (ДП) при дестабилизирующих воздействиях [3].

Кашель может быть произвольным действием или спонтанным рефлексом. В последнем случае в нем участвуют рецепторы, афферентный путь, центр обработки информации, эфферентный путь и эффекторы. Кашлевые рецепторы расположены по всему бронхиальному дереву, ротоглотке, в меньшей степени – в других областях: ухе, околоносовых пазухах, плевре, диафрагме, перикарде и пищеводе. От этих сенсоров афферентные импульсы передаются по чувствительным волокнам блуждающего нерва в кашлевый центр продолговатого мозга для обработки. Затем эфферентные сигналы поступают по двигательным волокнам блуждающего, диафрагмальных и других спинномозговых нервов и достигают эффекторных дыхательных и голосовых мышц [4]. Конечным результатом рефлекторного пути является реализация трех фаз кашля: инспираторной, компрессионной и экспираторной [5].

Представляя собой эволюционно закрепленную защитную реакцию, кашель вместе с тем является одним из главных проявлений острых и хронических заболеваний ДП, которое определяет качество жизни пациентов, поэтому поиск эффективных и безопасных средств контроля кашля представляется крайне актуальным [6, 7].

Хемокины, в частности принадлежащие семейству CC, или MCP (Monocytic Chemotactic Protein – моноцитарный хемотаксический протеин), играют важную роль не только в инициации и поддержании воспаления, но и в патогенезе кашля, как острого инфекционного, (пост)инфекционного, так и хронического [8–10]. Хемокин-зависимые биологические каскады определяют характер взаимодействия чувствительных нервных волокон, клеток иммунной системы, эпителиальных и гладкомышечных клеток, структур респираторного тракта, вовлеченных в реализацию кашля как защитного рефлекса, а также формирование ларингальной гиперреактивности и кашлевой гиперчувствительности, лежащих в основе непродуктивного («патологического») кашля. Соответственно, воздействие на механизмы MCP-зависимого воспаления открывает принципиально

новые возможности для создания препаратов, направленных на лечение кашля [11].

В этом плане привлекает внимание инновационный противокашлевый препарат N-[2-(1H-имидазол-4-ил)-этил]-6-оксо-дельта-лактам (Эладис®), вышедший в 2024 г. на фармацевтический рынок России. Фармакологическое действие данного препарата связано с подавлением выработки ряда хемокинов и индуцированных ими биологических каскадов, лежащих в основе патогенеза кашля и воспаления в ДП [12]. Недавно опубликованы положительные результаты двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового рандомизированного исследования препарата Эладис® III фазы у амбулаторных пациентов с ОРВИ или острым бронхитом (ОБ) с непродуктивным кашлем [13]. Именно эти заболевания отражены в показаниях к применению приведенного лекарственного препарата (ЛП), утвержденных Минздравом России. Вместе с тем механизмы действия, а также данные других экспериментальных и клинических исследований препарата говорят о перспективах его внедрения в лечение более широкого круга патологических состояний, в том числе хронических заболеваний легких [11, 12].

Цель исследования – проанализировать основные результаты опубликованных работ по экспериментальному и клиническому изучению механизмов действия, эффективности и безопасности препарата Эладис®.

Экспериментальное исследование механизмов противокашлевого действия препарата Эладис® на моделях *in vivo* и *in vitro*: факты и гипотезы

Для уточнения молекулярных механизмов действия препарата Эладис® J. Romanova и соавт. (2022 г.) оценили влияние этого фармакологического вещества на кашель, вызванный агонистами катионных каналов с транзитным рецепторным потенциалом (TRP), в том числе анкиринового (TRPA1) и ванилоидного (TRPV1), у морских свинок [13, 14]. Кроме того, на модели *in vitro* с помощью флуоресцентного считывающего устройства определяли, обладает ли препарат активностью в отношении TRPA1, TRPV1, а также меластатинового TRP (TRPM8), пуринорецептора P2X2 и кислотно-чувствительного ионного канала человека 3 (hASIC3) [15]. Выбор приведенных рецепторов как мишеней экспериментального изучения возможных механизмов противокашлевой активности препарата Эладис® не случаен. Именно эти кашлевые сенсоры и опосредованные ими сигнальные пути рассматриваются в настоящее время как перспективные мишени новых терапевтических подходов в лечении различных клинических вариантов кашля [16].

Эладис® при пероральном введении морским свинкам в диапазоне доз 1,4–14 мг/кг подавлял кашель, вызванный однократной ингаляцией лимонной кислоты – агониста TRPA1 [17]. При использовании тестируемого препарата в оптимальной для данной модели дозировке (5,6 мг/кг) частота кашлевых толчков сокращалась в 3 раза. На модели острого кашля, вызванного одновременной ингаляцией лимонной кислоты и интерферона γ (ИФН- γ), обладающего способностью потенцировать TRPA1-зависимые кашлевые механизмы [18], препарат в еще более широком диапазоне доз (0,7–14 мг/кг) ингибировал кашель, а в дозах 1,4–5,6 мг/кг снижал число кашлевых толчков примерно в 4 раза.

Кроме того, исследуемое фармакологическое вещество дозозависимо подавляло хронический кашель на моделях с повторными ингаляциями морским свинкам лимонной

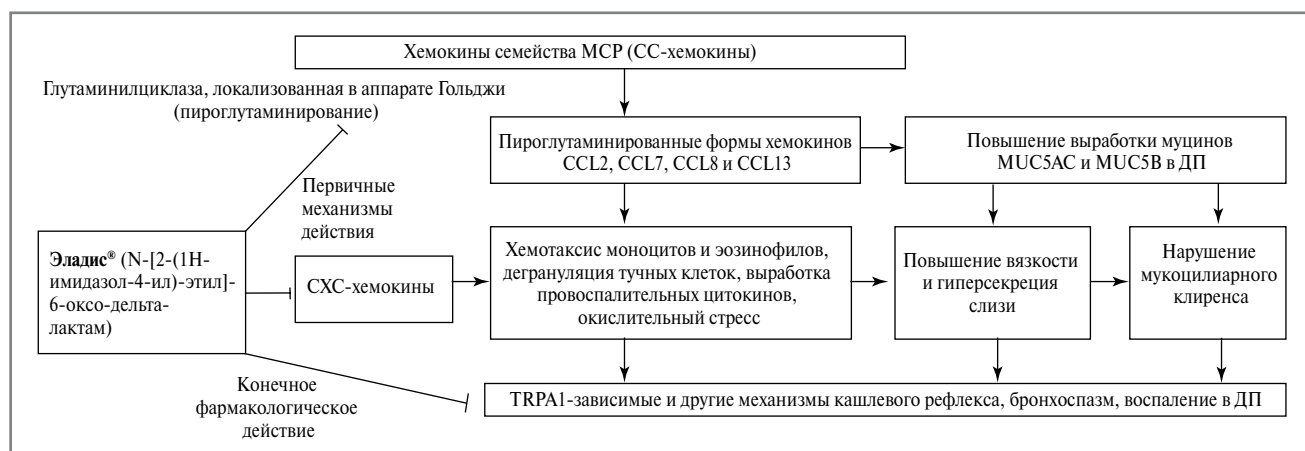


Рис. 1. Механизмы фармакологического действия препарата Эладис®. Воспроизведено на основе модифицированных данных [15].

Fig. 1. Mechanisms of pharmacological action of Eladis®. Reproduced on the basis of modified data [15].

кислоты (до 80%) или коричневого альдегида (до 60%) – еще одного агониста TRPA1 [19]. При этом эффективность препарата Эладис® была сопоставимой с таковой бутамирата – референсного противокашлевого препарата центрального действия, обладающего дополнительной противовоспалительной и антихолинергической активностью. Эладис® существенно не влиял на кашель, вызванный капсаицином – агонистом TRPV1. Не обнаружено прямой агонистической/антагонистической активности исследуемого препарата в отношении TRPA1, TRPV1, TRPM8, P2X2 или hASIC3.

Авторы сделали вывод о том, что Эладис® подавляет механизмы кашля, вызванного активацией ионных каналов TRPA1, но не TRPV1 [20].

Выраженная эффективность препарата Эладис® на модели кашля, потенцированного ингаляциями провоспалительного цитокина ИФН-γ, позволяет предположить, что в противокашлевое действие препарата вовлечены механизмы контроля воспалительных каскадов, связанных со способностью препарата блокировать функцию глутаминилликазы, локализованной в аппарате Гольджи [13, 21].

За счет подавления функции Гольджи-резидентной глутаминилликазы – фермента, который катализирует пироглутаминирование СС-хемокинов семейства MCP, Эладис® предотвращает образование их активных форм. Пироглутаминированные хемокины, такие как CCL2, CCL7 и CCL8, обладают повышенной стабильностью и аффинностью к рецепторам, что усиливает их провоспалительные свойства [8]. Эти хемокины в свою очередь способствуют активации TRPA1-каналов на сенсорных нейронах ДП напрямую или через стимуляцию иммунных клеток (например, тучных клеток и эозинофилов), которые высвобождают медиаторы (например, простагландины и аденозинтрифосфат), активирующие TRPA1 [16, 22]. TRPA1 играет ключевую роль в передаче кашлевого сигнала, особенно при воспалительных состояниях, что подтверждено исследованиями на моделях *in vivo* и *in vitro* [16]. Так, I. Mukhopadhyay и соавт. (2014 г.) продемонстрировали, что ингибирование TRPA1 снижает гиперчувствительность кашлевых рецепторов, что делает этот канал перспективной мишенью для противокашлевой терапии [16].

Соответственно, препарат *per se* действует не на звенья рефлекторной дуги кашля как защитного механизма, а на одну из важных причин формирования кашлевой сенситизации (рис. 1).

Таким образом, это фармакологическое вещество, подавляя пироглутаминирование MCP-хемокинов, снижает их провоспалительную активность, что косвенно модулирует экспрессию и чувствительность TRPA1.

Вероятно, в противокашлевое действие препарата Эладис® вносит вклад и подавление ИФН-γ/CXCL10-сигналинга, что подтверждается результатами клинического исследования [11].

Клиническое исследование I фазы: безопасность, фармакокинетика и фармакодинамика препарата Эладис® у клинически здоровых добровольцев

В рамках рандомизированного плацебо-контролируемого исследования I фазы А. Renner и соавт. (2019 г.) оценили безопасность перорального приема препарата, его фармакокинетические и фармакодинамические свойства [21]. В группы, получавшие Эладис® или плацебо соответственно, случайным образом распределены 32 здоровых добровольца в соотношении 3:1. Препарат исследовали в 3 дозах: 10 мг (*n*=6), 50 мг (*n*=6) и 200 мг (*n*=16). Плацебо принимали 8 субъектов. Таблетки препарата и плацебо имели идентичный внешний вид, форму и цвет, а также одинаковую маркировку и упаковку.

Участники получали одну дозу препарата/плацебо в 1-е сутки и после 6-дневного перерыва по одной дозе ежедневно в течение 14 сут (с 8-го по 21-й дни исследования). В 1-й день и на 8–21-е сутки у субъектов отбирали образцы крови для анализа фармакокинетики непосредственно перед приемом исследуемого препарата, а также через 20 и 40 мин и через 1, 2, 4, 8 и 24 ч после такового. Последующие визиты запланировали на 29 и 36-й дни. Дополнительные образцы крови отбирали на 1, 2, 8 и 22-й дни для оценки числа эозинофилов в периферической крови. Оценку безопасности (лабораторные и электрокардиографические исследования, физикальное обследование) проводили во время скрининга, на протяжении всего периода приема препарата/плацебо и последующего наблюдения.

Серьезных побочных эффектов не выявили. Все участники исследования завершили его в соответствии с протоколом. Количество зарегистрированных нежелательных явлений (НЯ), в том числе тех, которые по времени проявления можно было связать с приемом исследуемого препарата, а также число НЯ в кластерах по системно-органным

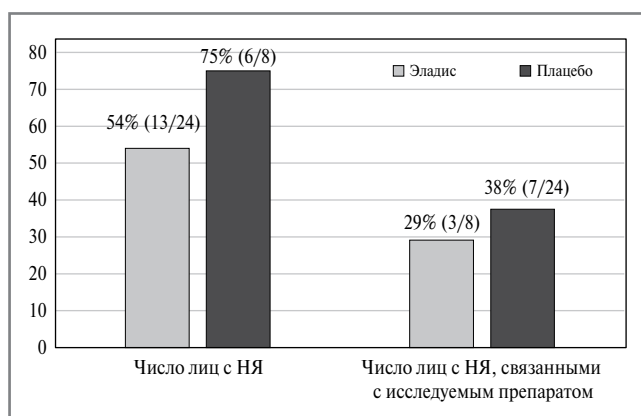


Рис. 2. Доля участников (%), получавших Эладис® или плацебо, у которых зарегистрированы НЯ.

*Представлены данные в объединенной выборке ($n=24$) из 3 групп участников, принимавших Эладис® в дозах 10, 50 и 200 мг.

Fig. 2. Number of participants receiving Eladis® or placebo who experienced AEs. *Data are presented in a pooled sample ($n=24$) from 3 groups of participants taking Eladis® at doses of 10, 50 and 200 mg.

классам (SOC) и предпочтительному термину (PT) Медицинского словаря терминов для регуляторной деятельности (MedDRA) существенно не различались между группами участников, получавших препарат в разных дозах или плацебо. Не установлено существенных межгрупповых различий по числу лиц, у которых развивались НЯ, в том числе при дополнительной статистической обработке результатов исследования с объединением 3 групп участников, принимавших препарат в разных дозах, в единую выборку ($n=24$) для сравнения с группой плацебо (рис. 2).

Клинически значимых сдвигов в биохимических и гематологических анализах крови, а также в результатах электрокардиографического исследования у участников, получавших как плацебо, так и препарат, не выявили.

Фармакокинетический анализ показал, что средние концентрации препарата в плазме крови после однократного (1-й день) и многократного (21-й день) приема сопоставимы. Средняя максимальная концентрация составила от 114 нг/мл (при приеме препарата Эладис® в дозе 10 мг) до 1993 нг/мл (при приеме препарата в дозе 200 мг) после однократного введения и в пределах 115–2089 нг/мл после многократного введения соответственно. Среднее время достижения максимальной концентрации составило 0,68–1,01 ч после однократного приема и 0,67–0,98 ч после введения последней дозы при курсовом приеме. Не выявлено признаков накопления фармакологического вещества (кумуляции) после многократного введения препарата Эладис®. На основании приведенных данных сделан вывод о безопасности и хорошей переносимости препарата [11].

Клиническое исследование II фазы: эффективность и безопасность препарата Эладис® в лечении пациентов с частично контролируемой БА

О перспективах расширения сферы клинического применения препарата говорят результаты оценки действенности препарата у пациентов с бронхиальной астмой (БА) в рамках клинического исследования II фазы [11]. Данные двойного слепого рандомизированного многоцентрового

исследования, проведенного на базах 12 медицинских центров в России, представляются весьма информативными как для оценки профиля безопасности препарата, в том числе при длительном применении, так и в контексте уточнения механизмов действия препарата.

В исследование были включены некурящие пациенты 18–65 лет с подтвержденным диагнозом БА, классифицируемой по GINA (минимум 12 мес до скрининга), частично контролируемой, получающие постоянную терапию низкими дозами комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) с длительно действующими β_2 -агонистами либо только ИГКС (ступени 2–3 по GINA 2015). Участники должны были иметь объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) 60–80% от должного и подтвержденную обратимую бронхиальную обструкцию. Ключевыми критериями не включения стали курение (>10 пачко-лет или отказ <1 года), тяжелые обострения за 3 мес, хроническая обструктивная болезнь легких/другие легочные патологии, острые инфекции, прием системных кортикостероидов, иммуносупрессантов или антигистаминных препаратов. Не включали пациентов с аутоиммунными, онкологическими, сердечно-сосудистыми или почечными заболеваниями, гепатитом/ВИЧ, а также беременных женщин. Дополнительные ограничения касались участия в других исследованиях и непереносимости препарата Эладис®. Данные критерии позволили отобрать пациентов с астмой средней тяжести, резистентной к стандартной терапии, но не требующей биопрепаратов или системных кортикостероидов.

Включенные пациенты были случайным образом распределены в четыре группы по 30 человек для приема препарата Эладис® (в дозах 2, 10 и 100 мг/сут) или плацебо 1 раз в день в течение 12 нед в дополнение к низким дозам ИГКС с длительно действующими β_2 -агонистами или без последних.

Первичная конечная точка (ПКТ) оценки эффективности определена как статистически значимое различие в изменении ОФВ₁ (в процентах от должного значения) на 12-й неделе от исходного уровня на 0-й неделе в сравнении с таковым в группе плацебо.

Указанная ПКТ не достигнута ни для одной из групп пациентов, получавших препарат. Вместе с тем прием препарата в разовой дозе 100 мг приводил к статистически и клинически значимому улучшению ОФВ₁ по сравнению с исходным уровнем (+7,4% от должного значения; $p<0,001$).

В рамках выдвинутой гипотезы о том, что эффективность препарата Эладис® может зависеть от исходного содержания эозинофилов и ИФН- γ в крови, авторы провели апостериорный анализ результатов исследования в кластерах пациентов, различающихся по этим критериям. В фокусе дополнительного анализа также были концентрации хемокинов: CCL2, известного как хемоаттрактант эозинофилов, и CXCL10 – белка, индуцируемого ИФН- γ .

У пациентов с числом эозинофилов в периферической крови более 300 клеток/мкл, получавших плацебо, существенного изменения ОФВ₁ с 0-й по 12-ю неделю не выявили. Прием плацебо не вызывал статистически значимых сдвигов концентрации CCL2 в сыворотке крови у пациентов как с высоким, так и с нормальным количеством эозинофилов в крови. На фоне приема препарата в дозе 100 мг у пациентов с БА с эозинофилией наблюдали статистически значимое увеличение ОФВ₁ по сравнению как с исходным уровнем (+11,33% от должного значения), так и с плацебо. У пациентов с числом эозинофилов в периферической крови менее 300 клеток/мкл препарат не вызывал значимого

улучшения этого показателя. У всех пациентов, получавших Эладис® в дозе 100 мг, выявили снижение содержания CXCL2 в сыворотке крови от исходного уровня, при этом у пациентов с эозинофилией среднее изменение концентрации указанного хемокина (-111 пг/мл) статистически значимо различалось с таковым в группе плацебо.

У пациентов с уровнем ИФН-γ в сыворотке крови выше 100 пг/мл на фоне приема плацебо наблюдали снижение $ОФВ_1$, что свидетельствовало о резистентности таких пациентов к терапии ИГКС с/без длительно действующими/действующих β_2 -агонистов. У больных астмой, получавших плацебо, концентрация CXCL10 в сыворотке крови практически не изменялась. Лечение препаратом Эладис® в дозе 100 мг пациентов с БА с высоким уровнем ИФН-γ приводило к статистически значимому повышению $ОФВ_1$ (+0,25 л, +8,69% от должного значения). Прием препарата у этих пациентов сопровождался существенным снижением CXCL10 (-353,9 пг/мл). Соответственно, курсовое применение препарата Эладис® приводило к снижению резистентности к терапии ИГКС у больных астмой с повышенным уровнем ИФН-γ. Снижение уровня CXCL10, индуцируемого ИФН-γ, может способствовать уменьшению кашлевой гиперчувствительности за счет подавления воспалительной инфильтрации и снижения сенситизации кашлевых рецепторов. CXCL10, как провоспалительный хемокин, усиливает миграцию иммунных клеток (например, Т-лимфоцитов) в ДП, что поддерживает локальное воспаление и повышает чувствительность нейрональных структур, участвующих в реализации кашлевого механизма [23].

Наиболее выраженное повышение $ОФВ_1$ на фоне приема исследуемого препарата в дозе 100 мг наблюдали у пациентов с сочетанием эозинофилии и высокой концентрации ИФН-γ в сыворотке крови.

В работе не установлено статистически значимых различий между группами по числу НЯ и доле пациентов, у которых они выявлены.

Данное исследование продемонстрировало, что Эладис® может стать пероральной альтернативой для пациентов со среднетяжелой астмой, особенно с эозинофильным и/или ИФН-γ-ассоциированным фенотипом, не отвечающих на ИГКС.

Препарат продемонстрировал безопасность и эффективность в улучшении функции легких у специфических подгрупп, что требует подтверждения в дальнейших исследованиях [11].

Клиническое исследование III фазы: эффективность и безопасность препарата Эладис® у пациентов с непродуктивным кашлем на фоне ОРВИ или ОБ

В двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы подтверждена состоятельность новой стратегии лечения непродуктивного кашля у амбулаторных пациентов с ОРВИ с поражением верхних ДП или ОБ [12]. В клиническое исследование, выполненное в 2022 г. на базе 6 клинических центров в России, рекрутировали 250 пациентов в возрасте 18–65 лет с ОРВИ или ОБ с клиническими проявлениями заболевания, начавшимися не ранее чем за 3 дня до скрининга и обязательно включающими непродуктивный кашель, с повышением температуры тела не более 39°C, отрицательными результатами лабораторного исследования на SARS-CoV-2 и отсутствием эпидемических признаков новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Больных рандомизировали на 2 группы по

125 человек, сопоставимые по демографическим и антропометрическим характеристикам. В 1-й группе пациенты получали препарат Эладис® по 1 таблетке 40 мг 2 раза в сутки на протяжении 7–14 дней, во 2-й группе – плацебо, визуально соответствующее исследуемому препарату, в том же режиме.

Для оценки кашля применяли комплексную систему критериев, включающую как количественные, так и качественные показатели: частота приступов кашля, шкала оценки дневного и ночного кашля, тяжесть кашля по цифровой рейтинговой шкале. Для определения частоты кашля пациенты ежедневно фиксировали количество приступов в специальном дневнике, отмечая их частоту за предыдущие 24 ч. Данные собирали в строго определенные временные точки: на 1-й день (базальный уровень перед началом терапии), а затем на 5, 8, 11 и 15-й дни лечения.

Для стандартизированной оценки выраженности кашля применяли 6-балльную шкалу, которая позволяла дифференцированно характеризовать симптомы в зависимости от времени суток: дневной кашель и ночной кашель. Данный инструмент обеспечивал комплексную оценку влияния кашля на повседневную активность и качество сна пациентов. Тяжесть кашля оценивали по цифровой рейтинговой шкале, с помощью которой проводили количественное измерение интенсивности кашлевого симптома и стандартизацию субъективных жалоб пациентов.

Снижение частоты приступов на 50% и более к 5-му дню лечения по сравнению с исходным уровнем выбрано ПКТ. Данный критерий отражал не только статистическую, но и клиническую значимость улучшения, т.к. сокращение приступов вдвое свидетельствовало о выраженном противокашлевом действии препарата.

Выявлено более чем полуторакратное и при этом статистически значимое ($p < 0,0001$) превосходство препарата Эладис® над плацебо по ПКТ: доля пациентов, у которых частота приступов кашля снизилась не менее чем на 50% к 5-му дню терапии, в группе препарата составила 72,8% (91/125), тогда как в группе плацебо – 44% (55/125).

Эффективность исследуемого препарата и его превосходство над плацебо математически подтверждали и по вторичным КТ. Так, под влиянием препарата Эладис® клиническое излечение (полное исчезновение) кашля наступало на 2 сут раньше. Средняя суточная частота приступов кашля к 5, 8 и 11-му дням от начала лечения была существенно ниже у пациентов, принимавших исследуемый препарат, в сравнении с таковыми, получавшими плацебо. Тяжесть кашля по 10-балльной цифровой рейтинговой шкале к 5 и 8-му дням от начала лечения в группе, получавшей препарат, снижалась на 3,6 и 5,26 балла соответственно, а в группе, получавшей плацебо, – на 2,84 и 4,64. Препарат Эладис® почти вдвое снижал потребность в назначении ацетилцистеина по поводу появления продуктивного кашля, в 5 раз увеличивал число пациентов с глобальной оценкой эффективности лечения как «высокая» и «очень высокая» к 5-м суткам терапии, а к 8 и 11-му дням существенно повышал долю пациентов, у которых параметры дневного и ночного кашля по 6-балльной шкале, основанной на частоте и выраженности кашлевых толчков, снижались до 1 балла и ниже.

Важным результатом работы стало выявление эффективности препарата Эладис® в ускорении регресса и других ключевых симптомов ОРВИ: к 7-му дню в группе пациентов, которые принимали Эладис, доля лиц с полным разрешением клинических проявлений заболевания была 62,4%. Статистически значимое преимущество по этому

критерию сохранялось и к 10-му дню от старта лечения и составляло 87,2%.

Положительные результаты оценки эффективности продемонстрированы на фоне высокой безопасности препарата: межгрупповых различий по количеству НЯ не выявлено.

Проведенное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование III фазы продемонстрировало убедительные доказательства эффективности и безопасности препарата Эладис® в терапии непродуктивного кашля при ОРВИ и ОБ.

Обсуждение

Результаты проведенных клинических исследований II и III фазы, подкрепленные данными экспериментальных работ, говорят о высокой эффективности и безопасности препарата Эладис® как инновационного препарата для лечения кашля. Препарат снижает уровни активных МСР-хемокинов, что приводит к уменьшению миграции эозинофилов, дегрануляции тучных клеток и воспалительной сенситизации кашлевых рецепторов. У пациентов с ОРВИ/ОБ достигнуто сокращение частоты кашля на 50% к 5-му дню (72,8% vs 44% в группе плацебо; $p < 0,0001$). При астме с эозинофилией отмечены улучшение ОФВ₁ на 11,33% и снижение маркеров воспаления (CCL2, CXCL10) [11–14]. Обращает на себя внимание, что антихемокиновые механизмы действия препарата проявлялись в клиническом исследовании в виде не только купирования непродуктивного кашля у пациентов с ОРВИ или ОБ, но и ускорения регресса других симптомов этих заболеваний, что подтверждает рациональность стратегии контроля хемокин-опосредованных воспалительных каскадов для решения комплексных клинических задач и реализации различных фармакологических эффектов.

Не менее интересны данные о способности препарата Эладис® снижать резистентность к лечению ИГКС у пациентов с БА, особенно в кластерах больных с высоким уровнем эозинофилов и ИФН-γ, что ассоциировано с уменьшением в сыворотке крови концентрации провоспалительных хемокинов – CCL2 и CXCL10. О перспективах использования приведенного ЛП в лечении постинфекционного кашля и хронических заболеваний легких свидетельствуют и данные экспериментальной работы на моделях сефадекс-индуцированного воспаления легких и овальбумин-индуцированной астмы *in vivo*, в рамках которой продемонстрировано противоастматическое действие препарата Эладис®, сопоставимое с таковым будесонида, и выявлена его способность подавлять миграцию эозинофилов в ДП и дегрануляцию тучных клеток.

Эффективный контроль кашля является непростой задачей комплексного лечения многих заболеваний респираторного тракта, решение которой требует учета многофакторной природы этого сложного рефлекторного акта. Представленные в обзоре материалы интересны не только в контексте информирования практикующих врачей о появлении инновационного противокашлевого препарата, разрешенного к клиническому применению у пациентов с ОРВИ и ОБ. Приведенные данные предопределяют новое направление разработки препаратов для контроля кашля, механизм действия которых связан не с непосредственным воздействием на центральные и/или периферические звенья рефлекторной дуги и не с изменением количества и

физико-химических свойств секрета ДП, а с подавлением выработки/созревания провоспалительных хемокинов, в том числе принадлежащих семейству МСР, инициирующих и поддерживающих избыточный кашлевый рефлекс. Такие средства априори могут стать важными компонентами комплексного лечения острых и хронических заболеваний ДП. Разработка и выведение на фармацевтический рынок препарата Эладис®, прошедшего необходимые доклинические и клинические исследования, доказавшие его безопасность и эффективность, представляют собой значительное достижение в этой области.

Заключение

Обзор подтверждает, что Эладис® – первый препарат, таргетно воздействующий на МСР-опосредованные механизмы кашля. Доказана его эффективность в лечении острого инфекционного непродуктивного кашля у больных ОРВИ/ОБ. Выявленный терапевтический потенциал препарата при хронических воспалительных заболеваниях ДП, в частности при астме, говорит о целесообразности дальнейших исследований для расширения показаний к его применению.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны компании АО «Валента Фарм».

Disclosure of interest. The authors declare that there are no personal, professional, or financial relationships that could be perceived as a conflict of interest within the scope of this study. The independence of scientific evaluation, data interpretation, and manuscript preparation was upheld throughout all stages of the work, including the project funding phase provided by the company "Valenta Pharm".

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

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

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании АО «Валента Фарм». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The study was prepared with financial support from "Valenta Pharm". The sponsor had no involvement in data collection, analysis, or interpretation of results. The authors maintained independence of opinions during manuscript preparation.

Список сокращений

БА – бронхиальная астма

ДП – дыхательные пути

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИФН-γ – интерферон γ

ЛП – лекарственный препарат

НЯ – нежелательное явление

ОБ – острый бронхит

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ПКТ – первичная конечная точка

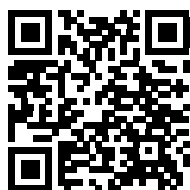
MCP (Monocytic Chemotactic Protein) – моноцитарный хемотаксический протеин

TRP (Transient Receptor Potential) – транзитный рецепторный потенциал

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Драккина О.М., Горелов А.В., Авдеев С.Н., и др. Совет экспертов «Контроль над вирус-индуцированным воспалением дыхательных путей». *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2024;13(3):166-75 [Drapkina OM, Gorelov AV, Avdeev SN, et al. Expert council "Control of virus-induced respiratory tract inflammation". *Infeksionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2024;13(3):166-75 (in Russian)]. DOI:10.33029/2305-3496-2024-13-3-166-175
2. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы. *Терапевтический архив*. 2013;85(11):100-8 [Karaulov AV, Kalyuzhin OV. Immunotherapy for infectious diseases: challenges and prospects. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2013;85(11):100-8 (in Russian)].
3. Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, et al. CHEST Expert Cough Panel. Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST Guideline and Expert Panel report. *Chest*. 2014;146(6):1633-48. DOI:10.1378/chest.14-1481
4. Andrani F, Aiello M, Bertorelli G, et al. Cough, a vital reflex. Mechanisms, determinants and measurements. *Acta Biomed*. 2019;89(4):477-80. DOI:10.23750/abm.v89i4.6182
5. Foti Randazzese S, Toscano F, Gambadauro A, et al. Neuromodulators in Acute and Chronic Cough in Children: An Update from the Literature. *Int J Mol Sci*. 2024;25(20):11229. DOI:10.3390/ijms252011229
6. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Кашель. Практическое пособие для врачей. М.: Медиа-Сфера, 2015 [Zaitsev AA, Okovityi SV, Kriukov EV. *Prakticheskoe posobie dlia vrachei*. Moscow: Media-Sfera, 2015 (in Russian)].
7. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Зайцева О.В., и др. Спорные и нерешенные вопросы в терапии кашля у детей в амбулаторной практике. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2017;4:40-5 [Geppe NA, Malakhov AB, Zaitseva OV, et al. Controversial and unresolved issues in the treatment of cough in children in outpatient practice. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2017;4:40-5 (in Russian)].
8. Cynis H, Hoffmann T, Friedrich D, et al. The isoenzyme of glutamyl cyclase is an important regulator of monocyte infiltration under inflammatory conditions. *EMBO Mol Med*. 2011;3(9):545-58. DOI:10.1002/emmm.201100158
9. Clementi N, Ghosh S, De Santis M, et al. Viral Respiratory Pathogens and Lung Injury. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(3):e00103-20. DOI:10.1128/CMR.00103-20
10. Henrot P, Prevel R, Berger P, Dupin I. Chemokines in COPD: From Implication to Therapeutic Use. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2785. DOI:10.3390/ijms20112785
11. Romanova J, Chikina E, Rydlovskaya A, et al. New Anti-Chemokine Oral Drug XC8 in the Treatment of Asthma Patients with Poor Response to Corticosteroids: Results of a Phase 2A Randomized Controlled Clinical Trial. *Pulm Ther*. 2020;6(2):351-69. DOI:10.1007/s41030-020-00134-5
12. Полякова Е.А., Ушакова С.Е., Оковитый С.В., и др. Новые лечебные технологии в терапии кашля: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового рандомизированного клинического исследования. *Терапевтический архив*. 2024;96(6):614-21 [Polyakova EA, Ushakova SE, Okovityy SV, et al. New medical technologies in cough therapy: results of a double-blind randomized placebo-controlled multicenter clinical trial. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(6):614-21 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.06.202804
13. Romanova J, Rydlovskaya A, Mochalov S, et al. The Effect of Anti-Chemokine Oral Drug XC8 on Cough Triggered by The Agonists of TRPA1 But Not TRPV1 Channels in Guinea Pigs. *Pulm Ther*. 2022;8(1):105-22. DOI:10.1007/s41030-022-00183-y
14. Ferko B, Romanova J, Rydlovskaya AV, et al. A Novel Oral Glutarimide Derivative XC8 Suppresses Sephadex-Induced Lung Inflammation in Rats and Ovalbumin-induced Acute and Chronic Asthma in Guinea Pigs. *Curr Pharm Biotechnol*. 2019;20(2):146-56. DOI:10.2174/1389201020666190215103505
15. Guilleminault L, Grassin-Delye S, Mazzone SB. Drugs Targeting Cough Receptors: New Therapeutic Options in Refractory or Unexplained Chronic Cough. *Drugs*. 2024;84(7):763-77. DOI:10.1007/s40265-024-02047-y
16. Mukhopadhyay I, Kulkarni A, Aranake S, et al. Transient receptor potential ankyrin 1 receptor activation in vitro and in vivo by pro-tussive agents: GRC 17536 as a promising anti-tussive therapeutic. *PLoS One*. 2014;9(5):e97005. DOI:10.1371/journal.pone.0097005
17. Deng Z, Zhou W, Sun J, et al. IFN-γ Enhances the Cough Reflex Sensitivity via Calcium Influx in Vagal Sensory Neurons. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(7):868-79. DOI:10.1164/rccm.201709-1813OC
18. Nassenstein C, Kwong K, Taylor-Clark T, et al. Expression and function of the ion channel TRPA1 in vagal afferent nerves innervating mouse lungs. *J Physiol*. 2008;586(6):1595-604. DOI:10.1113/jphysiol.2007.148379
19. Couto M, de Diego A, Perpiñá M, et al. Cough reflex testing with inhaled capsaicin and TRPV1 activation in asthma and comorbid conditions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(5):289-301.
20. Deng Z, Ding W, Li F, et al. Pulmonary IFN-γ Causes Lymphocytic Inflammation and Cough Hypersensitivity by Increasing the Number of IFN-γ-Secreting T Lymphocytes. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2022;14(6):653-73. DOI:10.4168/aaair.2022.14.6.653
21. Renner A, Romanova J, Ferko B, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of a novel anti-asthmatic drug, XC8, in healthy probands. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;59:101852. DOI:10.1016/j.pupt.2019.101852
22. Mukhopadhyay I, Kulkarni A, Aranake S, et al. Transient receptor potential ankyrin 1 receptor activation in vitro and in vivo by pro-tussive agents: GRC 17536 as a promising anti-tussive therapeutic. *PLoS One*. 2014;9(5):e97005. DOI:10.1371/journal.pone.0097005
23. Gauthier M, Chakraborty K, Oriss TB, et al. Severe asthma in humans and mouse model suggests a CXCL10 signature underlies corticosteroid-resistant Th1 bias. *JCI insight*. 2017;2(13):e94580. DOI:10.1172/jci.insight.94580.

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.03.2025



OMNIDOCTOR.RU

Колоноскопия: история, развитие и перспективы

О.Ю. Трушина[✉], М.А. Исайкина, К.А. Вехова, П.И. Лазарева, Р.А. Тахиров, В.В. Фомин

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

Аннотация

В статье освещены этапы становления и развития колоноскопии от самых ранних исследований прямой кишки до современной видеоэндокопии. Развитие технологий визуализации позволило улучшить раннюю диагностику и верификацию колоректального рака и воспалительных заболеваний кишечника, скрининг новообразований толстой кишки. Более того, стало возможным проведение малоинвазивных вмешательств – взятие биопсии и выполнение полипэктомии. Рассмотрели перспективные направления совершенствования метода и его место в клинической практике.

Ключевые слова: история медицины, колоноскопия, биопсия, скрининг, диагностика

Для цитирования: Трушина О.Ю., Исайкина М.А., Вехова К.А., Лазарева П.И., Тахиров Р.А., Фомин В.В. Колоноскопия: история, развитие и перспективы. Терапевтический архив. 2025;97(4):393–396. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203156

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

HISTORY OF MEDICINE

Colonoscopy: History, development and prospects

Olga Iu. Trushina[✉], Maria A. Isaikina, Ksenia A. Vekhova, Polina I. Lazareva, Renat A. Takhirov, Victor V. Fomin

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

Abstract

The article highlights the stages of formation and development of colonoscopy from simple rectal examinations to modern video endoscopy. The development of imaging technologies has improved the early diagnosis and verification of colorectal cancer and inflammatory bowel disease, screening of colon tumors. Moreover, it was made possible to carry out minimally invasive interventions – taking a biopsy and performing a polypectomy. The prospects of the method and its place in clinical practice are discussed.

Keywords: medical history, colonoscopy, biopsy, screening, diagnosis

For citation: Trushina Olu, Isaikina MA, Vekhova KA, Lazareva PI, Takhirov RA, Fomin VV. Colonoscopy: History, development and prospects. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(4):393–396. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203156

Введение

Колоноскопия представляет собой эндоскопический лечебно-диагностический метод исследования толстой кишки и дистальных отделов тонкой кишки, позволяющий оценить состояние слизистой оболочки, тонуса кишки, выявить патологические изменения со взятием биопсии.

Эндоскопическое исследование толстой и частично тонкой кишки совершило революцию в диагностике воспалительных заболеваний кишечника и скрининге колоректального рака (КРР). В настоящее время колоноскопия является основным методом ранней диагностики злокачественных новообразований кишечника.

К состояниям, предполагающим проведение колоноскопии, относятся желудочно-кишечные кровотечения, на-

рушение работы кишечника, диагностика воспалительных заболеваний кишечника и полипов, а также подозрение на злокачественные новообразования. Помимо диагностики, данный метод применяется для малоинвазивных вмешательств, таких как полипэктомия, иссечение ранних форм рака (*carcinoma in situ*), ликвидация очага кровотечения, удаление инородных тел.

История развития колоноскопии

Первые свидетельства о проведении исследований прямой кишки обнаружены в руинах Помпеи [1]. В арсенале хирургов того времени были очень простые анальные и ректальные зеркала, форма которых, однако, сохранилась вплоть до 1900 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Трушина Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. E-mail: olgav39@yandex.ru

Исайкина Мария Алексеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Вехова Ксения Андреевна – студентка

Лазарева Полина Игоревна – студентка

Тахиров Ренат Аснаилович – студент

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

[✉]Olga Iu. Trushina. E-mail: olgav39@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

Maria A. Isaikina. ORCID: 0000-0001-6440-8636

Ksenia A. Vekhova. ORCID: 0000-0003-0900-4721

Polina I. Lazareva. ORCID: 0000-0001-7411-763X

Renat A. Takhirov. ORCID: 0009-0000-2050-0553

Victor V. Fomin. ORCID: 0000-0002-2682-4417

Зарождение современной колоноскопии относят к началу XIX в., когда Филипп Боззини (Philipp Bozzini), которого считают отцом эндоскопии, разработал прототип эндоскопа [2]. В 1806 г. он создал устройство для исследования внутренних полостей человеческого тела под названием «лихтляйтер» (нем. Lichtleiter – световод); **рис. 1.** Оно состояло из двух частей: полой, из которой свет излучался и отражался с помощью неподвижной свечи и зеркала, и механической, предназначенной для адаптации к полостям тела, подлежащим обследованию: к уху, женскому мочевому пузырю, уретре и др. Ф. Боззини также подчеркнул важность прямой визуализации для повышения эффективности и безопасности таких процедур, как удаление полипов прямой кишки или опухолей шейки матки [3].

Позднее, в 1824 г., Джон Фишер (John Fisher) модифицировал лихтляйтер, используя двояковыпуклую линзу для увеличения резкости и широты изображения, а для улучшения освещения – систему зеркал, отражающих свет свечей [5]. После изобретения Томасом Эдисоном (Thomas Edison) в 1879 г. лампы накаливания Максимилиан Нитце (Maximilian Nitze) добавил ее шаровидную миниатюру на кончик своего эндоскопа. Это позволило улучшить освещение, видимость изучаемых областей тела, а также избавиться от необходимости громоздких систем охлаждения в эндоскопах, которые использовались тогда для платиновых петлевых ламп [6].

Прогресс в колоноскопии шел рука об руку с развитием ректороманоскопии и инновациями в инструментах для эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Первую ректороманоскопию провели в 1884 г. с использованием простой отражающей лампы. Позже создали оптоволоконное освещение для улучшения визуализации, а затем гибкий ректороманоскоп [7]. Эти жесткие сигмидоскопы могли доходить до селезеночного изгиба, однако применялись сравнительно редко из-за болезненности процедуры для пациентов [8].

Рудольф Шиндлер (Rudolf Schindler) в 1930-х годах провел серию экспериментов и разработал первый полужесткий гастроскоп [3]. Используя аналогичную технологию, Лучано Провенцале (Luciano Provenza) и Антонио Ревиньяс (Antonio Revignas) провели первую полную колоноскопию на Сардинии, Италия. Они попросили пациента проглотить кусок виниловой трубки, которая прошла через весь желудочно-кишечный тракт и вышла из заднего прохода, а затем провели через нее гастроскоп, который достиг слепой кишки [9].

В 1950–70-х годах обследование толстой кишки в основном ограничивалось рентгенографическими исследованиями с барием, анализом кала и проведением жесткой ректороманоскопии [10].

Первоначально процедура считалась технически сложной, подобной одновременно разработанной методике эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии желчевыводящих путей и поджелудочной железы. Из-за отсутствия полного понимания внутрипросветной анатомии толстой кишки ранние попытки использования колоноскопии часто требовали помощи рентгеноскопии. В связи с этим широкое признание колоноскопии как диагностической, а впоследствии и терапевтической процедуры пришло позже [11].

В 1969 г. в нью-йоркском медицинском центре Бет-Изрейел (Beth Israel Medical Center) доктор Уильям Вольф (William Wolff) и доктор Хироми Шинья (Hiromi Shinya) провели одну из первых современных колоноскопий. Они использовали колоноскоп, разработанный в Токио доктором



Рис. 1. Лихтляйтер Филиппа Боззини [4].

Fig. 1. Philipp Bozzini's Lichtleiter [4].

ром Niwa и доктором Цунео Ямагата (Tsuneo Yamagata) по принципу волоконной оптики. У. Вольф и Х. Шинья описывали, что на начальных этапах применение оптоволоконных колоноскопов требовало дополнительной поддержки в виде рентгеноскопии для улучшения визуализации. Однако по мере накопления опыта исследователи поняли, что дистальные отделы толстой кишки, т.е. ее левая половина, хорошо визуализируются у большинства пациентов без необходимости рентгеноскопии [11].

Кроме того, доктор Х. Шинья разработал устройство для прижигания полипов проволоочной петлей, продетой через тонкий пластиковый катетер, которое позволяло одномоментно удалять полипы, устраняя необходимость в повторной процедуре [12]. Это произвело революцию: колоноскопия приобрела не только диагностическое, но и лечебное значение в терапии новообразований толстой кишки на ранних этапах. В период с июня 1969 по июнь 1972 г. выполнили более 1600 диагностических процедур с использованием специально разработанного гибкого оптоволоконного инструмента, что позволило предотвратить развитие КРП у большинства пациентов [13]. С тех пор колоноскопия является «золотым стандартом» диагностики злокачественных новообразований толстой кишки.

В Советском Союзе внедрение эндоскопических исследований в клиническую практику началось во второй половине 1960-х годов. Пионерами нового метода исследования и лечения стали такие известные специалисты, как академик РАН и РАМН В.С. Савельев [14], профессора В.П. Стрекаловский [15], В.М. Буянов, В.Н. Сотников [16].

В 1982 г. доктор Лоуренс Каплан (Lawrence Kaplan) из Aspen Medical Group в Сент-Поле, штат Миннесота, США, сообщил о серии из 100 последовательных колоноскопий и верхних эндоскопий, выполненных в отдельно стоящей клинике в нескольких милях от ближайшей больницы, продемонстрировав таким образом безопасность и экономическую эффективность этих процедур [17].

Развитие технологий и аппаратуры для проведения колоноскопии продолжалось быстрыми темпами. Одна из важнейших модификаций произошла в 1983 г., когда компания Welch Allyn® Inc. изобрела первый видеоэндоскоп, позволивший врачам видеть ход исследования на экране [17]. Ранее визуализация толстой кишки осуществлялась лишь через небольшой окуляр на конце эндоскопа. К 1990-м годам видеокколоноскопия благодаря разработкам

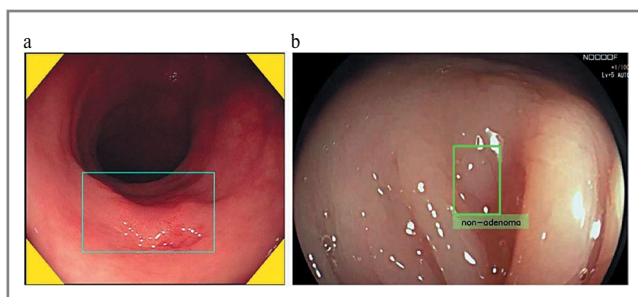


Рис. 2. Применение искусственного интеллекта в колоноскопии: а – компьютерное обнаружение колоректальных полипов (computer-aided diagnosis – CADx); б – компьютерная диагностика колоректальных полипов (computer-aided detection – CAdE) [27].

Fig. 2. Application of artificial intelligence in colonoscopy: а – computer-aided diagnosis (CADx); б – computer-aided detection (CAdE) [27].

Olympus®, Pentax® и Fujinon® в значительной степени заменила фиброоптическую колоноскопию, что внесло большой вклад в обучение специалистов [18].

Видеоэндоскопия дала многочисленные преимущества: в первую очередь улучшение просмотра увеличенного изображения на экране на удобном расстоянии, просмотр несколькими специалистами одновременно, снижение риска производственных травм для эндоскописта [19]. Кроме того, улучшились не только обзор и качество изображения, но и контрастность, что привело к повышению эффективности обнаружения аденомы и, следовательно, результативности колоноскопии.

Современные тенденции в колоноскопии

В настоящее время эндоскопия высокого разрешения в белом свете (high-definition white-light endoscopy) считается стандартом диагностики [19]. Появилось множество новых методов для дальнейшего расширения поля зрения, что позволяет дополнительно повысить техническую стабильность и диагностическую эффективность исследований. Так, связанная цветная визуализация облегчает морфологическую верификацию полипов за счет усиления цветовых различий слизистой оболочки и ткани полипа и снижает вероятность ошибки при полипэктомии [20].

Помимо визуализации, колоноскопия получила широкое использование в качестве лечебной процедуры. С ее помощью возможны: эндоскопическая остановка кровотечений, расширение стриктур, извлечение инородных предметов, применение радиочастотной абляции, стентирование [21–23]. Более того, современная колоноскопия позволяет выполнить одномоментную аспирацию, инсуффляцию воздуха или воды и взятие биопсии, что делает ее надежным методом скрининга КРР.

Возможными осложнениями колоноскопии являются перфорация толстой кишки и кровотечение. Однако процент их появления остается очень низким (0,005–0,085% для перфораций и 0,001–0,687% для кровотечений), что говорит о высоких технических характеристиках и безопасности метода [24].

Перспективы в области колоноскопии

Научно-медицинские и технические достижения продолжают повышать эффективность и доступность метода колоноскопии. В настоящее время существует несколько

перспектив развития эндоскопии толстой кишки: улучшение качества изображения, снижение болевых ощущений и дискомфорта для пациента, использование автоматизированных систем диагностики.

Одно из новых и многообещающих направлений развития колоноскопии – применение искусственного интеллекта (ИИ), который позволит облегчить работу специалистов по обнаружению и верификации новообразований толстой кишки и их дифференциальной диагностике [25] (рис. 2). Это в значительной степени снизит вероятность ошибочной постановки диагноза, которая составляет 0,8–1,6% даже у высококвалифицированных специалистов. В настоящий момент использование этих систем ограничено из-за отсутствия клинических и экономических преимуществ, а также единого протокола обучения программ [26].

Результаты метаанализа 2022 г. демонстрируют, что применение компьютерной диагностики на основе сверхточной нейронной сети может существенно увеличить показатель выявленных аденом (adenoma detection rate) при проведении колоноскопии. Дальнейшая интеграция нейронных сетей позволит повысить эффективность и диагностическую точность данного метода исследования [28].

Значительную роль в улучшении показателя выявленных аденом играет разработка технологий эндоскопии с усилением изображения (image-enhanced endoscopy) [29]. Использование их в сочетании с ИИ в колоноскопии может улучшить результаты диагностики и лечения, снизить нагрузку на медицинский персонал и повысить эффективность метода. В настоящее время в этой области проводится больше исследований, способных существенно повлиять на будущее скрининговой и диагностической колоноскопии [30].

Заключение

Колоноскопия имеет богатую историю развития и потому является одним из самых мощных инструментов скрининга, диагностики и терапевтических вмешательств на толстом кишечнике. Адаптация новых технологий в сочетании с ИИ может способствовать дальнейшему снижению ограничений и расширению применения колоноскопии.

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

ИИ – искусственный интеллект

КРР – колоректальный рак

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Edmonson JM. History of the instruments for gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 1991;37(2 Suppl.):S27-56. DOI:10.1016/s0016-5107(91)70910-3
2. Ramai D, Zakhia K, Etienne D, Reddy M, Philipp Bozzini (1773–1809): The earliest description of endoscopy. *J Med Biogr.* 2018;26(2):137-41. DOI:10.1177/0967772018755587
3. Rathert P, Lutzeyer W, Goddwin WE, Philipp Bozzini (1773–1809) and the Lichtleiter. *Urology.* 1974;3(1):113-8. DOI:10.1016/s0090-4295(74)80079-8
4. Gangwani MK, Aziz A, Dahiya DS, et al. History of colonoscopy and technological advances: a narrative review. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2023;8:18. DOI:10.21037/tgh-23-4
5. Spaner SJ, Warnock GL. A brief history of endoscopy, laparoscopy, and laparoscopic surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 1997;7(6):369-73. DOI:10.1089/lap.1997.7.369
6. Mouton WG, Bessell JR, Maddern GJ. Looking back to the advent of modern endoscopy: 150th birthday of Maximilian Nitze. *World J Surg.* 1998;22(12):1256-8. DOI:10.1007/s002689900555
7. Kaunitz JD. The fruits of fiber: the invention of the flexible fiberoptic gastroscope. *Dig Dis Sci.* 2014;59(11):2616-8. DOI:10.1007/s10620-014-3339-4
8. Winawer SJ. The history of colorectal cancer screening: a personal perspective. *Dig Dis Sci.* 2015;60(3):596-608. DOI:10.1007/s10620-014-3466-y
9. Fox JA, Provenzale L, Revignas A. Fiberoptic colonoscopy. *Lancet.* 1970;1(7663):107. DOI:10.1016/s0140-6736(70)92687-5
10. Matsukawa H, Shiraga N, Tsugu T, et al. The use of water-soluble contrast enema without pretreatment for the diagnosis of colon disease. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 2007;104(9):1344-51.
11. Wolff WI, Shinya H. Colonofiberoscopy. *JAMA.* 1971;217(11):1509-12.
12. Wolff WI. Colonoscopy: history and development. *Am J Gastroenterol.* 1989;84(9):1017-25.
13. Achord JL, Muthusamy VR. The History of Gastrointestinal Endoscopy. In book: *Clinical Gastrointestinal Endoscopy.* 2019. P. 2-11.e1. DOI:10.1016/B978-0-323-41509-5.00001-3
14. Савельев В.С., Буянов В.М., Балалыкин А.С. Эндоскопия органов брюшной полости. М.: Медицина, 1977 [Savel'ev VS, Buianov VM, Balalykin AS. Endoskopiia organov briushnoi polosti. Moscow: Meditsina, 1977 (in Russian)].
15. Долецкий С.Я., Стрекаловский В.П., Климанская Е.В., Сурикова О.А. Эндоскопия органов пищеварительного тракта у детей. М.: Медицина, 1984 [Doletskii SJa, Strekalovskii VP, Klimanskaia EV, Surikova OA. Endoskopiia organov pishchevaritel'nogo trakta u detei. Moscow: Meditsina, 1984 (in Russian)].
16. Щербakov П.Л. К 50-летию внедрения в клиническую практику гибкой эндоскопии. Этапы и перспективы развития эндоскопии желудочно-кишечного тракта. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2011;(10):3-8 [Shcherbakov PL. K 50-letiiu vnedreniia v klinicheskuiu praktiku gibkoi endoskopii. Etapy i perspektivy razvitiia endoskopii zheludochno-kishechnogo trakta. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2011;(10):3-8 (in Russian)].
17. Sivak MV Jr, Fleischer DE. Colonoscopy with a VideoEndoscope: preliminary experience. *Gastrointest Endosc.* 1984;30(1):1-5. DOI:10.1016/s0016-5107(84)72282-6
18. Shergill AK, McQuaid KR, Rempel D. Ergonomics and GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2009;70(1):145-53. DOI:10.1016/j.gie.2008.12.235
19. Tziatzios G, Gkolfakis P, Lazaridis LD, et al. High-definition colonoscopy for improving adenoma detection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Gastrointest Endosc.* 2020;91(5):1027-36.e9. DOI:10.1016/j.gie.2019.12.052
20. Dos Santos CEO, Malaman D, Arciniegas Sanmartin ID, et al. Effect of Linked-color Imaging on the Detection of Adenomas in Screening Colonoscopies. *J Clin Gastroenterol.* 2022;56(4):e268-72. DOI:10.1097/MCG.0000000000001601
21. Zhang ZM, Lin XC, Ma L, et al. Ischemic or toxic injury: A challenging diagnosis and treatment of drug-induced stenosis of the sigmoid colon. *World J Gastroenterol.* 2017;23(21):3934-44. DOI:10.3748/wjg.v23.i21.3934
22. Леонтьев А.В., Гришина Е.А., Шишин К.В., и др. Применение эндоскопической радиочастотной абляции в лечении хронического лучевого проктита: опыт МКНЦ им. А.С. Логинова. *Эндоскопическая хирургия.* 2022;28(1):20-5 [Leontiev AV, Grishina EA, Shishin KV, et al. Endoscopic radiofrequency ablation for chronic radiation proctitis treatment: Loginov Moscow Clinical Scientific Center experience. *Endoscopic Surgery.* 2022;28(1):20-5 (in Russian)]. DOI:10.17116/endoskop2022801120
23. Rai V, Mishra N. Colonoscopic Perforations. *Clin Colon Rectal Surg.* 2018;31(1):41-6. DOI:10.1055/s-0037-1602179
24. Kim SY, Kim HS, Park HJ. Adverse events related to colonoscopy: Global trends and future challenges. *World J Gastroenterol.* 2019;25(2):190-204. DOI:10.3748/wjg.v25.i2.190
25. Mohan BP, Adler DG. Artificial intelligence in colonoscopy: where have we been and where should we go? *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2023;8:23. DOI:10.21037/tgh-23-25
26. Mohan BP, Facciorusso A, Khan SR, et al. Real-time computer aided colonoscopy versus standard colonoscopy for improving adenoma detection rate: A meta-analysis of randomized-controlled trials. *EClinicalMedicine.* 2020;29-30:100622. DOI:10.1016/j.eclinm.2020.100622
27. Mori Y, East JE, Hassan C, et al. Benefits and challenges in implementation of artificial intelligence in colonoscopy: World Endoscopy Organization position statement. *Dig Endosc.* 2023;35(4):422-9. DOI:10.1111/den.14531
28. Aziz M, Haghbin H, Sayeh W, et al. Comparison of Artificial Intelligence With Other Interventions to Improve Adenoma Detection Rate for Colonoscopy: A Network Meta-analysis [published online ahead of print, 2022 Nov 28]. *J Clin Gastroenterol.* 2024;58(2):143-55. DOI:10.1097/MCG.0000000000001813
29. Jang JY. The Past, Present, and Future of Image-Enhanced Endoscopy. *Clin Endosc.* 2015;48(6):466-75. DOI:10.5946/ce.2015.48.6.466
30. Shahsavari D, Waqar M, Thoguluva Chandrasekar V. Image enhanced colonoscopy: updates and prospects – a review. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2023;8:26. DOI:10.21037/tgh-23-17

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.10.2024



OMNIDOCTOR.RU