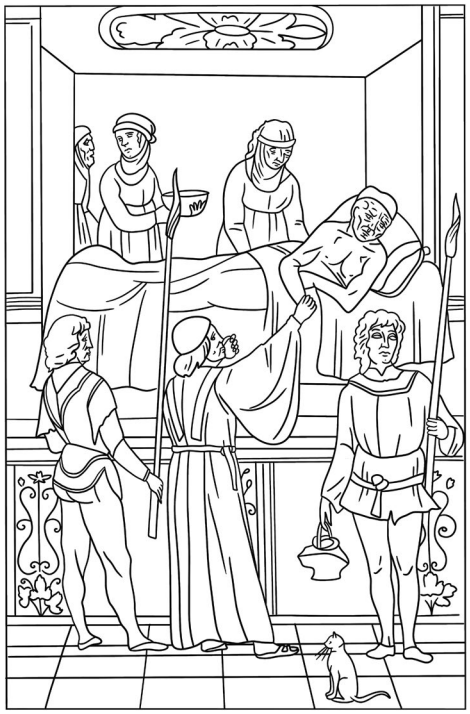
TER-ARKHIV.RU

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



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 97

12.2025

CONSILIUM MEDICUM | OmniDoctor

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

«Терапевтический архив» –
научно-практический рецензируемый медицинский журнал.
Выходит 12 раз в год.
Основан в 1923 году.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 97 **12.2025**

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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 Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора 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. 311)
a.antonova@omnidoctor.ru

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

По вопросам публикаций:
editor@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 26.12.2025
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 9 600 экз.
Свободная цена

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

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

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

Vario (разное)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор И.Е. ЧАЗОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)
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.В. СТАРОДУБОВА, д.м.н., доц.
О.Ю. ТРУШИНА, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)
В.В. ФОМИН, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.
М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),
Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),
Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), С.П. ГЛЯНЦЕВ (Москва),
В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), К.А. ЗЫКОВ (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),
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)

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

"Terapevticheskii Arkhiv" (Ter. Arkh.)
is a peer-reviewed medical scientific
and practical Journal.
Published 12 times a year.
Founded in 1923.

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

By the decision of Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science the Journal "Terapevticheskii Arkhiv" (Ter. Arkh.) included in the List of Leading Peer-reviewed Scientific Journals published in the Russian Federation in which publishing the main results of dissertation research for scientific degrees of Candidate of Sciences and Doctor of Sciences is recommended.

Founder: Terapevt 92

Publisher: Consilium Medicum
Publisher's address:
13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

CONSILIUM MEDICUM

Sales Department:
+7 (495) 098-03-59 (ext. 311)
a.antonova@omnidoctor.ru

Editorial Office address:
13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

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

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

Catalogue "Pressa Rossii"
43069 for individual subscribers

Signed to print: 26.12.2025
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 **12.2025**

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

Vario (various)

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief I.E. CHAZOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
S.A. BOYTSOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)
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.V. STARODUBOVA, M.D., Ph.D.
O.Iu. TRUSHINA, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)
V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician 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), K.A. ZYKOV (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),
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.А. Сафиуллина, А.А. Петрухина, Ю.Ф. Осмоловская, И.В. Жиров, С.Н. Терещенко
Идиопатический рецидивирующий перикардит: вчера, сегодня, завтра 965

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.О. Бобкова, А.М. Лила, А.Е. Каратеев
Предикторы неэффективности терапии у пациентов с ревматоидным артритом, нуждающихся в смене ГИБП/иJAK: данные одноцентрового проспективного исследования 973

Э.М. Османов, В.А. Решетников, Т.М. Акаев, Б.С. Хамзаев, М.А. Омаров
Динамика смертности от причин, непосредственно обусловленных алкоголем, и их вклад в смертность от всех причин в Российской Федерации 981

А.А. Гончаров, В.А. Исаков, И.В. Маев
Криптогенная стеатотическая болезнь печени: клинико-инструментальное исследование 987

А.А. Шошина, С.Н. Насонова, И.В. Жиров, С.Н. Терещенко
Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на течение сердечной недостаточности у пациентов с амилоидной кардиомиопатией: результаты пилотного одноцентрового рандомизированного исследования 994

А.А. Некрасов, Е.С. Тимощенко, С.Г. Ерофеева, Т.А. Некрасова, Ф.Н. Мурадова, Е.С. Кузякина
Скорость достижения целевых параметров липидного обмена и ее влияние на отдаленные исходы после острого коронарного синдрома при применении многокомпонентной гиполипидемической терапии 1003

Е.А. Смолярчук, С.С. Сологова, А.В. Бушманова, Г.З. Асадова, И.Д. Савостина, Р.А. Хамитов, Р.Р. Шукуров, И.С. Лягоскин, О.А. Маркова, А.Ю. Борозинец
Оценка безопасности, переносимости и фармакокинетики веренафуспа альфа у здоровых добровольцев: результаты открытого мультикогортного исследования I фазы 1009

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

А.А. Кудрявцева, А.В. Меладзе, Е.С. Трапезникова, А.Р. Левшина, Д.А. Напалков, А.А. Соколова
Клинический случай эритромелалгии у коморбидной пациентки с антифосфолипидным синдромом 1018

EDITORIAL ARTICLE

Alfiya A. Safiullina, Angelina A. Petrukhina, Yulia F. Osmolovskaya, Igor V. Zhirov, Sergey N. Tereshchenko
Idiopathic recurrent pericarditis: Yesterday, today, and tomorrow 965

ORIGINAL ARTICLES

Anastasia O. Bobkova, Aleksander M. Lila, Andrey E. Karateev
Predictors of ineffective therapy in patients with rheumatoid arthritis requiring bDMARDs/JAKi switching: data from a single-center prospective study 973

Esedulla M. Osmanov, Vladimir A. Reshetnikov, Temirlan M. Akaev, Biysultan S. Khamzaev, Magomedsaid A. Omarov
Dynamics of mortality from causes directly attributable to alcohol and their contribution to all-cause mortality in the Russian Federation 981

Alexey A. Goncharov, Vasily A. Isakov, Igor V. Maev
Cryptogenic steatotic liver disease: a clinical and instrumental study 987

Anastasia A. Shoshina, Svetlana N. Nasonova, Igor V. Zhirov, Sergey N. Tereshchenko
Effect of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on the course of heart failure in patients with amyloid cardiomyopathy: Results of a pilot single-center randomized trial 994

Aleksei A. Nekrasov, Elena S. Timoshchenko, Svetlana G. Erofeeva, Tatiana A. Nekrasova, Fazliniso N. Muradova, Elena S. Kuzyakina
Time to achieve target lipid metabolism parameters and its impact on long-term outcomes after acute coronary syndrome in conditions of multicomponent lipid-lowering therapy 1003

Elena A. Smolyarchuk, Susanna S. Sologova, Anna V. Bushmanova, Giunai Z. Asadova, Irina D. Savostina, Ravil A. Khamitov, Rahim R. Shukurov, Ivan S. Lyagoskin, Oksana A. Markova, Anton Yu. Borozinets
Safety, tolerability, and pharmacokinetics of verenafusp alfa in healthy volunteers: results of an open-label multicohort phase I study 1009

CASE REPORTS

Anna A. Kudrjavtseva, Arina V. Meladze, Ekaterina S. Trapeznikova, Anna R. Levshina, Dmitry A. Napalkov, Anastasiya A. Sokolova
A clinical case of erythromelalgia in a patient comorbid with antiphospholipid syndrome 1018

З.Н. Сукмарова, Р.Г. Гулян, А.В. Торгашина, Т.С. Сухинина, Е.С. Аронова, О.А. Фомичева, О.В. Стукалова, Д.В. Певзнер, А.С. Старкова
Вирусный перикардит сегодня: сложности диагностики и терапии на примере «типичного» клинического случая
1023

Zulfiya N. Sukmarova, Rimma G. Gulyan, Anna V. Torgashina, Tatiana S. Sukhinina, Evgeniia S. Aronova, Olga A. Fomicheva, Olga V. Stukalova, Dmitry V. Pevzner, Anna S. Starkova
Viral pericarditis today: Challenges in diagnosis and therapy illustrated by a "typical" clinical case
1023

Д.А. Кудлай, В.В. Тарасов, Е.А. Смолярчук, В.С. Щекин, К.А. Завадич, В.И. Корунас, И.Д. Крылова, А.В. Самородов
Роль убиквитин-протеасомной системы в развитии острого повреждения миокарда
1031

Dmitry A. Kudlay, Vadim V. Tarasov, Elena A. Smolyarchuk, Vlas S. Shchekin, Ksenia A. Zavadich, Vladislav I. Korunas, Irina D. Krylova, Aleksandr V. Samorodov
The role of the ubiquitin-proteasome system in the development of acute myocardial injury
1031

ОБЗОР REVIEW

А.В. Горелов, Р.С. Козлов, И.В. Андреева, А.А. Арова, И.А. Бавыкина, М.С. Григорович, Е.В. Довгань, К.Д. Ермоленко, О.В. Зайцева, С.М. Захаренко, В.В. Зеленская, С.К. Зырянов, Н.А. Ильенкова, М.А. Качковский, Т.А. Когут, Е.Г. Кондюрина, В.В. Краснов, Э.Э. Локшина, В.Ф. Приворотский, М.Н. Репецкая, М.Ф. Рзянкина, С.Н. Серикова, О.У. Стецюк, Д.В. Усенко, Л.В. Ханипова, А.М. Шабалов, М.А. Шевяков, Л.В. Яковлева
Место пробиотиков в клинической практике: фокус на комбинацию *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12)
1037

Aleksandr V. Gorelov, Roman S. Kozlov, Irina V. Andreeva, Anna A. Arova, Irina A. Bavykina, Marina S. Grigorovich, Evgenii V. Dovgan, Konstantin D. Ermolenko, Olga V. Zaytseva, Sergey M. Zakharenko, Vera V. Zelenskaia, Sergey K. Zyryanov, Natalya A. Ilyenkova, Mikhail A. Kachkovskii, Tatiana A. Kogut, Elena G. Kondyurina, Victor V. Krasnov, Evelina E. Lokshina, Valerij F. Privorotsky, Marina N. Repetskaya, Marina F. Rzyankina, Svetlana N. Serikova, Olga U. Stetsiouk, Denis V. Usenko, Lyudmila V. Khanipova, Aleksandr M. Shabalov, Mikhail A. Shevyakov, Ludmila V. Yakovleva
Probiotics' position in clinical practice: focus on the combination of *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12)
1037

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ HISTORY OF MEDICINE

М.С. Сергеева, Т.В. Литвинова, Н.Н. Крылов
Проблемы интерпретации клинических результатов переливания крови в XIX в.
1044

Maria S. Sergeeva, Tatiana V. Litvinova, Nickolas N. Krylov
Problems of interpretation of clinical results of blood transfusion in the 19th century
1044

https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203447

BY-NC-SA 4.0

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Идиопатический рецидивирующий перикардит: вчера, сегодня, завтра

А.А. Сафиуллина[1], А.А. Петрухина✉[1], Ю.Ф. Осмоловская[1], И.В. Жиров[1,2], С.Н. Терещенко[1,2]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Идиопатический рецидивирующий перикардит (ИРП) – это орфанное воспалительное заболевание перикарда, характеризующееся отсутствием патогномоничных симптомов и специфичных биомаркеров. Постановка диагноза осложняется отсутствием как характерных клинических признаков, так и специфических маркеров рецидива ИРП, что затрудняет своевременное назначение патогенетической терапии и значимо ухудшает прогноз. Для решения проблем, связанных со сложной дифференциальной диагностикой, низкой настороженностью врачей и отсутствием унифицированных методических рекомендаций по ИРП для врачей общей практики, терапевтов и кардиологов, возникла необходимость в создании специализированного экспертного центра. Этот центр призван обеспечить синергию высококвалифицированных врачей различных специальностей для точного подтверждения диагноза.

Ключевые слова: идиопатический рецидивирующий перикардит, экспертный центр идиопатического рецидивирующего перикардита, орфанное заболевание, аутовоспаление, инфламмасома, интерлейкин-1

Для цитирования: Сафиуллина А.А., Петрухина А.А., Осмоловская Ю.Ф., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Идиопатический рецидивирующий перикардит: вчера, сегодня, завтра. Терапевтический архив. 2025;97(12):965–972. DOI: 10.26442/00403660.2025.12.203447

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

EDITORIAL ARTICLE

Idiopathic recurrent pericarditis: Yesterday, today, and tomorrow

Alfiya A. Safiullina[1], Angelina A. Petrukhina✉[1], Yulia F. Osmolovskaya[1], Igor V. Zhirov[1,2], Sergey N. Tereshchenko[1,2]

[1]Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;
[2]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Idiopathic recurrent pericarditis (IRP) is an orphan inflammatory disease of the pericardium, characterised by the absence of pathognomonic symptoms and specific biomarkers. The diagnosis is complicated by the absence of characteristic clinical signs and the lack of specific markers for the recurrence of IRP, which hampers the timely initiation of pathogenetic therapy and significantly worsens the prognosis. To address the challenges of complex differential diagnosis, low physician awareness, and the lack of unified guidelines for IRP for general practitioners, internists, and cardiologists, it was necessary to establish a specialized expert center. This center aims to provide synergy among highly qualified doctors from various specialisations for precise diagnosis confirmation.

Keywords: idiopathic recurrent pericarditis, expert center for idiopathic recurrent pericarditis, orphan disease, autoinflammation, inflammasome, interleukin-1

For citation: Safiullina AA, Petrukhina AA, Osmolovskaya YuF, Zhirov IV, Tereshchenko SN. Idiopathic recurrent pericarditis: Yesterday, today, and tomorrow. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(12):965–972. DOI: 10.26442/00403660.2025.12.203447

Введение

Идиопатический рецидивирующий перикардит (ИРП и РП) – это орфанное воспалительное заболевание перикарда, характеризующееся отсутствием патогномоничных симптомов и специфичных биомаркеров. Постановка диагноза осложняется отсутствием характерных клинических признаков, что затрудняет своевременное назначение патогенетической терапии и значимо ухудшает прогноз. Согласно определению Европейского общества кардиологов РП диагностируется при развитии повторного эпизода

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Петрухина Ангелина Анатольевна** – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова».
E-mail: angelina-heart@yandex.ru

✉**Angelina A. Petrukhina.** E-mail: angelina-heart@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4570-3258

Сафиуллина Альфия Ахатовна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Alfiya A. Safiullina. ORCID: 0000-0003-3483-4698

Осмоловская Юлия Фаильевна – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отд-нием заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

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

Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

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

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

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

https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203447

воспаления перикарда через 4–6 нед и более бессимптомного периода, возникшего после купирования 1-го эпизода острого перикардита [1].

Истинная распространенность ИРП в популяции неясна из-за отсутствия специфичных симптомов, которые часто маскируются под клиническую картину ряда других заболеваний или вовсе не вызывают настороженности как у пациентов, так и у врачей.

По данным европейских источников, в Дании за последние два десятилетия наблюдается рост частоты острого перикардита на 47% (с 10,5 случая на 100 тыс. населения в 1994 г. до 15,4 случая на 100 тыс. населения – в 2016 г.) [2].

В Италии частота первичного острого перикардита составляет 27,7 случая на 100 тыс. пациенто-лет, в Финляндии – 3,3 госпитализации на 100 тыс. пациенто-лет, в США и Европе 5% пациентов, поступающих в отделения неотложной помощи с болью в груди, в итоге идентифицируются как имеющие острый эпизод перикардита [3].

В Российской Федерации на сегодняшний день нет статистических данных, отражающих частоту распространенности ИРП. Однако следует отметить, что по результатам исследования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России имеются расчетные показатели, согласно которым предполагаемая распространенность ИРП составляет 1,1 случая на 100 тыс. населения [4].

Представленные данные нельзя рассматривать как истинные, которые можно получить только созданием всероссийского реестра, но они могут служить ориентиром для дальнейшего изучения заболевания [4]. Исходя из расчетных данных ИРП в РФ включен в перечень орфанных заболеваний [5].

История происхождения термина «ИРП». Концепция понятия ИРП, этиология и патогенез

В 1940-х годах рядом авторов были описаны клинические случаи острого перикардита, который имитировал острый инфаркт миокарда [6–8]. Этиология перикардитов в этих случаях была неизвестна, но предполагалась вирусная причина развития заболевания. Впервые термин «первичный», или «идиопатический», перикардит упоминается в руководстве A. Peel по болезням сердца и кровообращения [9]. Клиническая картина идиопатического перикардита была описана врачом Christian в его отчетах, опубликованных уже посмертно в 1951 и 1952 гг., где он описывает собственный опыт борьбы с этой болезнью, которая началась у него в 1890 г. и продолжалась на протяжении всей его жизни, а также он смог найти сообщения о течении идиопатического перикардита в литературе от 1854 г. (эти данные не сохранились).

В 1953 г. опубликована первая статья, которая была посвящена идиопатическому перикардиту [10]. Авторы описали 6 основных критериев для диагностики идиопатического перикардита, которые не обязательно должны присутствовать одновременно в каждом конкретном случае. Статистические данные авторами были получены на основании обзора 200 случаев, описанных в литературе:

1. Боль – 100%.
2. Шум трения перикарда – 75%.
3. Повторная рентгенография, выявляющая диффузный перикардит, – 100%.
4. Временное увеличение сердечной тени – 75%.
5. Рентгенологические изменения легких – 50%.
6. Полное выздоровление – 100%.

Было также указано, что отмечается лейкоцитоз более 10 000 в 1 мкл в 50–75% случаев, который сопровождается повышением температуры тела и скорости оседания эритроцитов. Выполненные посевы перикардиальной жидкости были всегда отрицательными.

В этой же статье описано 11 случаев идиопатического перикардита, и в 3 случаях у пациентов зарегистрированы рецидивы через 6, 9, 12 мес и 3 года. Лечебная стратегия у пациентов в данных случаях включала симптоматическое облегчение боли и строгий постельный режим до нормализации температуры, купирования болевого синдрома, нормализации размеров сердца, исчезновения инфильтрации легких и плеврального выпота. Также назначались такие препараты, как сульфаниламиды, пенициллин, стрептомицин, ауреомицин, Хлоромицетин и Террамицин, но успеха от данного лечения не зарегистрировано.

У 5 из 11 больных перикардиту предшествовала респираторная инфекция, а у 2 больных была травма грудной клетки.

В 1956 г. W. Dressler описал ряд клинических случаев развития лихорадочного состояния с плевроперикардиальной болью после перенесенного инфаркта миокарда, которое напоминает идиопатический перикардит и посткомиссуротомический синдром [11]. В лечении данных пациентов применяли глюкокортикостероиды (ГКС) и салицилаты с хорошим эффектом.

Вирусная теория развития идиопатического перикардита обсуждается с 50-х годов прошлого века в публикациях различных авторов [11–13].

В 1966 г. в работе W. Smith описано 6 случаев развития перикардита вследствие вируса Coxsackie virus group B, в которых автор предположил, что главенствующую роль в патогенезе идиопатического перикардита играют вирусы [14].

В 1999 г. M. McDermott и соавт. ввели новое понятие «аутовоспаление», обусловленное дефектом врожденной иммунной системы [15].

Патогенез аутовоспаления был хорошо изучен гораздо позже, когда была опубликована статья, посвященная экспериментальной модели ИРП [16].

Концепция вирусного происхождения идиопатического вирусного перикардита сменилась в 2021 г. концепцией аутовоспалительной природы заболевания. В аутовоспалении важную роль играют инфламмасомы, и они могут реагировать на различные стимулы, такие как молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением, и молекулярные паттерны, ассоциированные с патогеном (DAMP и PAMP соответственно) [17]. DAMP, также известные как алармины, могут высвобождаться из поврежденных или умирающих клеток: это ядерные или цитозольные белки, которые активируют инфламмасому посредством взаимодействия с рецепторами распознавания образов (PRR) [18].

PAMP можно идентифицировать как небольшие молекулярные паттерны, сохраняющиеся в пределах класса микробов, распознаваемых Toll-подобными рецепторами (TLR) и PRR, которые могут активировать инфламмасому в ответ на инфекцию [19, 20]. Активированная инфламмасома взаимодействует с каспазой 1 и запускает расщепление проинтерлейкина (ИЛ)-1β в активный ИЛ-1β, а также приводит к высвобождению ИЛ-1α из умирающих мезотелиальных клеток перикарда. ИЛ-1α и ИЛ-1β связываются с рецепторами ИЛ-1, запуская каскад воспалительных реакций (включая боль, опосредованную ИЛ-6, фактором некроза опухоли α и простагландином) и привлекая лейкоциты в перикард. В результате возникает самоусиливающийся цикл воспаления, который может приводить к рецидивирующим обострениям и стойкому повышению уровня воспалительных маркеров.

Клиническая картина

Постановка диагноза ИРП требует исключения широкого спектра заболеваний, диапазон дифференциального поиска включает онкологические, инфекционные, аутоиммунные и другие аутовоспалительные патологии. В основе установления диагноза ИРП лежит принцип последовательного исключения других заболеваний.

Особенностью клинической картины ИРП является смена эпизодов ремиссии и стерильного воспаления в перикарде, что обычно подтверждается болями в грудной клетке, появлением нового выпота и/или нарастанием уже существующего выпота в перикарде по данным визуализирующих методов исследования, повышением маркеров воспаления: лейкоцитозом с нейтрофильным сдвигом, увеличением С-реактивного белка (СРБ), ферритина, скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Диагноз ИРП устанавливается при наличии следующих критериев, которые также соответствуют критериям острого перикардита:

1) перикардитическая боль в груди (боль в груди, часто острая, усиливающаяся в положении лежа на спине, при кашле и на вдохе, является наиболее распространенным симптомом как острого перикардита, так и ИРП);
2) перикардиальные шумы;
3) новый распространенный подъем сегмента *ST* или депрессия сегмента *PR* на электрокардиографическом исследовании (ЭКГ);
4) перикардиальный выпот: новый или увеличившийся в объеме.

В дополнение у пациента определяют маркеры воспаления: СРБ, СОЭ, лейкоциты крови и проводят дополнительные исследования для верификации диагноза: компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца.

Обязательным диагностическим критерием ИРП является наличие бессимптомного периода от 4–6 нед и более после 1-го эпизода острого перикардита [1].

Диагностика ИРП

В настоящее время выделяют воспалительный и невоспалительный фенотипы перикардита. В контексте перикардита термины «воспалительный» и «невоспалительный фенотип» относятся к двум различным комбинациям клинических проявлений, основанным на патофизиологических механизмах.

Воспалительный фенотип характеризуется поражением перикарда с признаками системного воспаления. Этот фенотип часто сопровождается лихорадкой и/или повышением уровня системных воспалительных маркеров (например, СРБ), перикардиальным и/или плевральным выпотом. Эта форма не очень хорошо поддается классической терапии колхицином и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и требует более быстрого перехода на ингибиторы ИЛ-1.

Невоспалительный фенотип относится к проявлению перикардита без повышения уровня СРБ или с небольшим повышением уровня маркеров системного воспаления (например, высокочувствительного СРБ). Данный фенотип встречается у 10–20% пациентов с перикардитом. Патогенез перикардита с нормальным уровнем СРБ неизвестен, и такие случаи длительное время контролируются классической терапией – колхицин в сочетании НПВП.

Сегодня не существует специфических биомаркеров для диагностики ИРП.

В лабораторных анализах при ИРП в большинстве случаев (до 80%) выявляется повышение уровня воспалительных маркеров, таких как СРБ, лейкоцитов и их предшественников [21]. Как известно, данные изменения являются неспецифическим ответом на любые инфекционные и неинфекционные воспалительные процессы.

У пациентов с ИРП в 20–30% случаев в воспалительный процесс вовлекается миокард, в связи с чем повышаются маркеры повреждения миокарда – тропонин Т и I [22].

В 60% случаев у больных ИРП наблюдается повышение печеночных аминотрансфераз, что, скорее всего, обусловлено активацией печеночных макрофагов [4].

Важно отметить, что значимым маркером аутовоспаления, сигнализирующим об активации макрофагального звена иммунитета, связанного с повышением уровня ИЛ-18, является ферритин, поэтому уровень последнего необходимо определять во время рецидива заболевания наряду с СРБ [21].

Пациентам с подозрением на ИРП необходимо проведение ЭКГ. Изменения на ЭКГ появляются из-за воспаления перикарда и прилегающего миокарда. Согласно данным литературы депрессия сегмента *PR* с подъемом сегмента *ST* достаточно специфична для перикардита, но у 40% пациентов регистрируются атипичные и неспецифические изменения [23].

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) является первым и наиболее важным методом первичной диагностической визуализации у большинства пациентов с ИРП. В 40% случаев по данным ЭхоКГ не выявляют патологических изменений [23].

ЭхоКГ у пациентов с ИРП также применяют для мониторинга динамики перикардиального выпота на фоне проводимой терапии. ЭхоКГ позволяет косвенно оценить перикардиальный выпот, который описывается полуколичественно на основе размера свободного от эха пространства между слоями перикарда в конце диастолы: незначительный (виден только в систолу), небольшой (<10 мм), умеренный (от 10 до 20 мм), большой (от 21 до 25 мм) и очень большой (>25 мм).

В настоящее время рентгенография органов грудной клетки при ИРП уходит на второй план, и из лучевых методов диагностики доминирующую роль играют мультиспиральная КТ (МСКТ) сердца и МРТ сердца с контрастированием [24]. МРТ сердца с гадолинием является дополнительным визуализирующим методом исследования у пациентов с ИРП наряду с ЭхоКГ, и данное исследование особенно полезно, когда ЭхоКГ-изображения неоднозначны или есть подозрения на поражение миокарда. МРТ предоставляет информацию как о морфологии сердца, так и о его гемодинамике. Введение контрастного препарата на основе гадолиния позволяет предоставить точную информацию о наличии и тяжести воспаления перикарда с чувствительностью почти 94% [25]. При МСКТ сердца хорошо визуализируются листки перикарда, эпикардиальный жир, жидкость, образования в полости перикарда и его кальциноз [26].

Эволюция терапии ИРП

В настоящее время терапевтический арсенал для лечения ИРП включает высокие дозы НПВП, колхицин, ГКС и блокаторы ИЛ-1 (анакинра*, рилонацепт* и гофликицепт).

НПВП и колхицин являются препаратами 1-й линии в лечении ИРП согласно различным клиническим руководствам по перикардиту [1, 23, 27]. НПВП так же, как и кол-

*Показание ИРП не зарегистрировано в РФ.

https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203447

хицин, в инструкции не имеют показание «перикардит», соответственно, медикаментозная терапия ИРП данными препаратами считается «офф-лейбл».

Механизм действия НПВП основан на ингибировании циклооксигеназы (простагландинсинтазы), что нарушает конечное превращение арахидоновой кислоты в простагландины, простациклин и тромбоксан, и реализуется их противовоспалительный эффект.

НПВП рекомендуются для лечения перикардита на основании клинического опыта и мнения экспертов.

Эффективность НПВП для лечения перикардита была показана только в 1 клиническом исследовании у пациентов с постперикардиотомическим синдромом, где ибупрофен и индометацин оказались более эффективными, чем плацебо, для контроля симптомов и вдвое снизили частоту рецидивов [28].

НПВП эффективны для снижения боли и температуры, связанной с перикардитом, но неизвестно, как они влияют на продолжительность заболевания и исходы. Согласно клиническим руководствам при РП рекомендовано применение полной дозы НПВП в течение 1–2 нед с последующим постепенным снижением в соответствии с симптомами и воспалительными маркерами.

Доказано, что НПВП увеличивают риск желудочно-кишечных язв в 3,8 раза по сравнению с пациентами, не принимающими НПВП [29], кроме этого, они вызывают кровотечение [30], артериальную гипертензию [31] и почечную недостаточность [32].

Обязательно рекомендуется применение препаратов ингибиторов протонной помпы с целью гастропротекции при назначении НПВП [33].

Применение колхицина для лечения РП впервые предложено в 1987 г. [34]. Колхицин блокирует полимеризацию тубулина и нарушает функцию микротрубочек, влияя на ряд провоспалительных функций лейкоцитов (хемотаксис, дегрануляцию, фагоцитоз), включая сборку NLRP3-инфламмасомы – цитозольного комплекса белков, ответственного за выработку провоспалительных цитокинов, наиболее важным из которых является ИЛ-1 [35].

Эффективность и безопасность колхицина доказаны как при остром перикардите, так и при РП в нескольких клинических исследованиях [36–39].

Наиболее частым побочным эффектом при приеме колхицина является желудочно-кишечная непереносимость (диарея, боли в животе, диспепсия), приводящая к отмене препарата у 5–8% пациентов [36–39]. Среди других побочных эффектов следует выделить повышение печеночных трансаминаз (4%), миелосупрессию и апластическую анемию (1%), а также алопецию при длительном применении, особенно часто встречающуюся у женщин [35].

Терапия ГКС часто применяется у пациентов с острым перикардитом и ИРП, несмотря на то что рандомизированных клинических исследований для этой категории не проводилось. Высокие дозы ГКС (преднизолон 1 мг/кг в день) и быстрое их снижение еще до развития полной клинической ремиссии сопряжены с высоким риском развития рецидивов при ИРП [40–42].

Применение ГКС в низких и средних дозах (преднизолон 0,2–0,5 мг/кг в день) рекомендуется в качестве препарата 2-й линии терапии ИРП у пациентов с неэффективностью 1-й линии либо при наличии противопоказаний к приему НПВП и колхицина, что прописано в текущих клинических руководствах по перикардиту [1, 23, 27].

Длительная терапия ГКС сопряжена с развитием нежелательных побочных явлений, таких как остеопороз, сердечно-сосудистые осложнения, инфекции, дисэлектролитные нарушения, стероидный диабет и развитие вторичного синдрома Кушинга.

Согласно современной концепции патогенеза ИРП ИЛ-1 играет основную роль в развитии аутовоспаления при данной патологии. Рандомизированные клинические исследования последнего десятилетия доказали, что блокаторы ИЛ-1 у пациентов с ИРП обладают высокой эффективностью для достижения клинической ремиссии, устранения симптомов, уменьшения частоты рецидивов и нормализации воспалительных маркеров при сохранении хорошего профиля безопасности [43–45]. Среди блокаторов ИЛ-1 (анакинра, рилонацепт, гофликицепт) только гофликицепт зарегистрирован в Российской Федерации для лечения ИРП. Эффективность и безопасность гофликицепта при ИРП доказаны в РКИ COURSE, отличительной особенностью которого было включение больных как с рецидивом заболевания, так и в ремиссии на фоне базовой противовоспалительной терапии [43–45]. В РКИ COURSE на фоне терапии гофликицептом не зарегистрировано ни одного рецидива, в то время как в исследовании AIRTRIP частота рецидивов при терапии анакинрой составила 18,2%, а в исследовании RHAPSODY в группе рилонацепта 7% пациентов имели рецидив заболевания [43–45].

Важно отметить, что профиль безопасности препарата гофликицепт не отличался от такового других блокаторов ИЛ-1. Вместе с тем нежелательные явления в области введения препарата зарегистрированы только в 4,5% случаев при терапии гофликицептом, в то время как при терапии анакинрой и рилонацептом – в 95,2 и 17% случаев соответственно [43–45]. Такая разница в частоте развития местных реакций обусловлена в том числе разной схемой введения препаратов: анакинра вводится ежедневно, рилонацепт – еженедельно, а гофликицепт – раз в 2 нед.

В российских клинических рекомендациях «Перикардиты» 2025 г. гофликицепт показан в качестве 2-й линии терапии при отсутствии эффекта на колхицин или при развитии стероидной зависимости у пациентов с ИРП [23]. Экспертное руководство Американского колледжа кардиологов по диагностике и лечению перикардита, опубликованное в 2025 г., внесло существенные изменения в концепцию применения блокаторов ИЛ-1. Согласно данным рекомендациям при наличии воспалительного фенотипа ИРП и неэффективности препаратов 1-й линии (НПВП и колхицина) блокаторы ИЛ-1, включая рилонацепт, анакинру и гофликицепт, должны назначаться в приоритетном порядке до применения ГКС [27].

Экспертный центр по лечению ИРП на базе ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России

В настоящее время проблема ИРП является актуальной и важной из-за высокой инвалидизации пациентов молодого трудоспособного возраста ввиду частых рецидивов и развития таких осложнений, как тампонада сердца и констриктивный перикардит, что требует хирургического вмешательства [46, 47].

Своевременная и ранняя диагностика ИРП является краеугольным камнем ведéния пациента, поскольку от этого непосредственно зависит последующий успех лечения и прогноз.

В связи с перечисленным в РФ на базе ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России создан экспертный центр по лечению ИРП.

Предпосылками для создания экспертного центра по ИРП стали такие факторы, как сложная дифференциальная диагностика, низкая настороженность среди врачей по поводу данного заболевания и необходимость синергии

Таблица 1. **Чек-лист по ИРП для направления на консультацию в ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России**

Table 1. **Checklist for idiopathic recurrent pericarditis (IRP) to be sent for consultation to the Chazov National Medical Research Center of Cardiology**

Основные параметры/признаки	Да	Нет
(должны быть ответы «ДА» на ВСЕ перечисленные основные параметры и признаки)		
Возраст пациента старше 18 лет	☐	☐
Наличие клинических симптомов, позволяющих заподозрить ИРП:		
• пациенты с рецидивом перикардита (возникшим через 4–6 нед и более после купирования острого эпизода) на фоне предшествующей неэффективной терапии НПВП/колхицином/ГКС или их комбинацией	☐	☐
• боли в груди, связанные с перикардитом	☐	☐
Дополнительные параметры/признаки ***(должны быть ответы «ДА» на более чем один из перечисленных дополнительных параметров и признаков)***		
Шум трения перикарда	☐	☐
Распространенный подъем сегмента *ST* или депрессия сегмента *PR* в острую фазу (во всех или большинстве отведений)	☐	☐
Повышение уровня СРБ, ферритина, СОЭ, лейкоцитоз*	☐	☐
Появление выпота по данным трансторакальной ЭхоКГ либо значимое нарастание выпота в динамике (10 мм и более при полуколичественной эхокардиографической оценке)*	☐	☐
Данные визуализации сердца, указывающие на воспаление перикарда (МРТ сердца, позднее накопление гадолиния и/или отек перикарда, КТ с контрастом в качестве альтернативы)*	☐	☐
Дополнительные обследования ***(должны быть ответы «ДА» на ВСЕ перечисленные обследования)***		
Нормальный анализ тиреотропного гормона, свободного тироксина*	☐	☐
Отрицательный тест на выявление антител к экстрагируемым ядерным антигенам*	☐	☐
Консультация инфекциониста ±	☐	☐
Консультация онколога (онкоскрининг) ±	☐	☐
Консультация ревматолога ±	☐	☐
Отрицательный тест выделения интерферона-гамма (т.е. QuantiFERON, ELISpot и др.)*	☐	☐
Отрицательный посев перикардиального выпота для выявления аэробных и анаэробных возбудителей (при необходимости)*	☐	☐
Цитологическое исследование перикардиального выпота (при необходимости)*	☐	☐
Отрицательный анализ методом полимеразной цепной реакции специфических агентов (энтеро-, аденовирусов, парвовируса B19, вируса герпеса 6-го типа, Эпштейна–Барр)*	☐	☐
Исключение болезни Лайма – определение суммарных антител к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* в крови*	☐	☐
Исключение болезни Стилла взрослых	☐	☐
Исключение других аутовоспалительных заболеваний (средиземноморской лихорадки, периодического синдрома, ассоциированного с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли α (TRAPS) и др.)**	☐	☐
Отсутствие у пациента тяжелых когнитивных нарушений	☐	☐
Ожидаемая продолжительность жизни пациента более 2 лет	☐	☐

*Срок годности анализов и исследований – 4 нед, ±срок годности консультаций специалистов – 60 дней, **анализы без срока годности.

врачей различных специальностей высокой квалификации для подтверждения диагноза ИРП.

Руководителем экспертного центра по ИРП является главный научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности доктор медицинских наук, профессор С.Н. Терещенко. В состав экспертного центра по ИРП входят следующие подразделения: отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, отдел ультразвуковых методов исследования, отдел радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии, отдел томографии, отдел нейрогуморальных и иммунологических исследований сердечно-сосудистых заболеваний.

В экспертном центре по ИРП проводятся следующие виды диагностики ИРП: ЭхоКГ, МРТ сердца с контрастированием, МСКТ сердца, сцинтиграфия миокарда, позитронно-эмиссионная томография с дезоксифторглюкозой 18F.

В экспертном центре по ИРП проводятся очные консультации пациентов, телемедицинские консультации по системам «врач – врач» и «врач – пациент». Таким образом, врачи имеют возможность направить пациента с предварительным диагнозом ИРП для получения консультации и рекомендаций. Для эффективной диагностики и лечения ИРП рекомендации ACC (2025 г.) также рекомендуют создание экспертных центров [27].

Сотрудниками экспертного центра по ИРП создано методическое пособие «Идиопатический рецидивирующий перикардит», которое содержит современные данные о диагностике и лечении ИРП. Рассмотрены практические вопросы применения новых клинических и инструментальных подходов к ведéнию пациентов. Подробно изложены актуальные аспекты терапии ИРП, представляющие интерес для врачей в реальной клинической практике.

В экспертном центре ИРП разработан чек-лист для направления пациентов на консультацию для верификации ИРП (**табл. 1**).

https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203447

Таблица 2. **Общая характеристика пациентов (*n*=47), наблюдаемых в экспертном центре по ИРП с сентября 2024 по июнь 2025 г.**

Table 2. **General characteristics of patients (*n*=47) observed at the expert center for IRP treatment from September 2024 to June 2025**

Параметр	Показатель
Пол, абс. (%)	
мужской	16 (34,0)
женский	31 (76,0)
Возраст (медиана), лет	48 (32,0–70,0)
Предшествующая терапия, абс. (%)	
НПВП и/или колхицин	44 (94,0)
ГКС	10 (21,0)
Этиология перикардита, абс. (%)	
ИРП	11 (23,0)
постлучевой перикардит	2 (4,2)
туберкулез	2 (4,2)
хронический перикардит	8 (17,0)
периодическая болезнь	1 (2,2)
болезнь Стилла	1 (2,2)
Ожидание обследования по чек-листу, абс. (%)	20 (43,0)
Диагноз перикардита исключен, абс. (%)	2 (4,2)

В настоящее время в центре наблюдаются 47 пациентов с перикардитом, характеристика которых представлена в **табл. 2**.

Ряд пациентов, имеющих побочные эффекты или неэффективность терапии препаратами 1 и 2-й линии, сформировали когорту, которой в соответствии с клиническими рекомендациями и по решению врачебной комиссии экспертного центра по ИРП рекомендовано назначение препарата гофликицепт. Характеристика данной группы больных представлена в **табл. 3**.

В настоящее время 3 пациента получают терапию блокатором ИЛ-1 – гофликицептом.

За время работы экспертного центра по ИРП с октября 2024 по август 2025 г. зафиксированы наиболее часто встречаемые ошибки врачей, которые направляли пациентов в экспертный центр по лечению ИРП для решения вопроса о дальнейшей тактике их ведéния.

Среди ошибок надлежит выделить следующие:

- направление пациента с заведомо известным ревматологическим заболеванием;
- направление пациента без подробного анамнеза заболеваний;
- направление пациента, который имеет тяжелые сопутствующие заболевания и требует специализированного лечения или госпитализации, в многопрофильный стационар;
- повторное направление результатов исследования пациента без проведения обследований, указанных в чек-листе по ИРП;
- пациенты с перикардитом иного генеза, не ИРП.

Заключение

ИРП характеризуется частыми рецидивами заболевания, которые приводят к таким грозным осложнениям, как тампонада сердца и констриктивный перикардит. В свою очередь, ИРП является диагнозом исключения, требующим тщательной оценки и высокой клинической настороженности. Однако своевременной и ранней постановке диагноза мешает отсутствие специфических маркеров ИРП. В то же время поздняя постановка диагноза приводит к запоздалому началу терапии и ухудшению прогноза, течения и исхода заболевания.

Поиск новых маркеров для диагностики ИРП представляет собой новый вызов в современной кардиологии. Важная задача также – повышение уровня осведомленности врачей об орфанном заболевании ИРП в реальной клинической практике. Одновременно значительным достижением в лечении ИРП является регистрация препарата гофликицепт и включение его в клинические рекомендации РФ и ACC 2025, что дает в настоящее время уникальную возможность назначать патогенетическую терапию пациентам с ИРП.

Таблица 3. **Клинико-демографическая характеристика пациентов (*n*=11) с ИРП**

Table 3. **Clinical and demographic characteristics of patients (*n*=11) with IRP**

Параметр	Показатель
Пол, абс. (%)	
мужской	3 (27,0)
женский	8 (73,0)
Возраст (медиана), лет	45 (24,0–57,0)
Предшествующая терапия, абс. (%)	
НПВП и/или колхицин	7 (87,5)
ГКС	4 (50,0)
Количество рецидивов перикардита, абс. (%)	
1	0
2	3 (27,0)
≥3	8 (73,0)

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

ГКС – глюкокортикостероид
ИЛ – интерлейкин
ИРП – идиопатический рецидивирующий перикардит
КТ – компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат
РП – рецидивирующий перикардит
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Schulz-Menger J, Collini V, Gröschel J, et al.; the ESC Scientific Document Group. 2025 ESC Guidelines for the management of myocarditis and pericarditis: Developed by the task force for the management of myocarditis and pericarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2025;46(40):3952-4041. DOI:10.1093/eurheartj/ehaf192
2. Skajaa N, Horváth-Puhó E, Adelborg K, et al. Lack of seasonality in occurrence of pericarditis, myocarditis, and endocarditis. *Ann Epidemiol.* 2019;37:77-80. DOI:10.1016/j.annepidem.2019.07.005
3. Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchié A, et al. Management of acute and recurrent pericarditis: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(1):76-92. DOI:10.1016/j.jacc.2019.11.021
4. Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л., Моисеева О.М. Идиопатический рецидивирующий перикардит – новое орфанное аутовоспалительное заболевание? Ретроспективный анализ случаев идиопатического рецидивирующего перикардита и план рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования для оценки терапевтической эффективности и безопасности блокатора ИЛ-1 (RPH-104). *Кардиология.* 2021;61(1):72-7 [Myachikova VYu, Maslyanskiy AL, Moiseeva OM. Idiopathic recurrent pericarditis – a new orphan autoinflammatory disease? A retrospective analysis of cases of idiopathic recurrent pericarditis and a design of a double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of RPH-104 treatment in patients with idiopathic recurrent pericarditis. *Kardiologiia.* 2021;61(1):72-7 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.1.n1475
5. Перечень редких (орфанных) заболеваний. 2025. Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/documents/9641-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy. Ссылка активна на 05.06.2025 [Perechen' redkikh (orfannykh) zabolevanii. 2025. Available at: https://minzdrav.gov.ru/documents/9641-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy. Accessed: 05.06.2025 (in Russian)].
6. Arlie R, Barnes MD, Howard B, Burchell MD. Acute pericarditis simulating acute coronary occlusion: A report of fourteen cases. *Am Heart J.* 1942;23(2):247-68. DOI:10.1016/S0002-8703(42)90383-1
7. Wolff L. Acute pericarditis simulating myocardial infarction. *New Engl J Med.* 1944;230:422-5.
8. Bourne WA. Acute pericarditis simulating myocardial infarction. *Br Med J.* 1949;2(4627):579. DOI:10.1136/bmj.2.4627.579
9. Peel AAF. Diseases of the heart and circulation. London, New York: Geoffrey Cumberlege, Oxford University Press, 1947.
10. Cross EG, Charles WB. Idiopathic pericarditis. *Can Med Assoc J.* 1953;68(3):237-43. PMID:13032863
11. Dressler W. A post-myocardial infarction syndrome; preliminary report of a complication resembling idiopathic, recurrent, benign pericarditis. *J Am Med Assoc.* 1956;160(16):1379-83. DOI:10.1001/jama.1956.02960510005002
12. Bell JF, Meis A. Pericarditis in infection due to Coxsackie virus group B, type 3. *N Engl J Med.* 1959;261(3):126-8. DOI:10.1056/NEJM195907162610304
13. Agranat AL. A near-fatal case of Coxsackie B1 myocarditis (with pericarditis) in an adult. *S Afr Med J.* 1961;35:831-3. PMID:13859634
14. Smith WG. Adult heart disease due to the Coxsackie virus group B. *Br Heart J.* 1966;28(2):204-20. DOI:10.1136/hrt.28.2.204
15. McDermott M, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell.* 1999;97(1):133-44. DOI:10.1016/s0092-8674(00)80721-7
16. Bonaventura A, Vecchié A, Mauro AG, et al. An update on the pathophysiology of acute and recurrent pericarditis. *Panminerva Med.* 2021;63(3):249-60. DOI:10.23736/S0031-0808.20.04205-6
17. Yang X, Lin G, Han Z, Chai J. Structural Biology of NOD-Like Receptors. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1172:119-41. DOI:10.1007/978-981-13-9367-9_6
18. Sundaram B, Kanneganti TD. Advances in understanding activation and function of the NLRC4 inflammasome. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1048. DOI:10.3390/ijms22031048
19. Jiang L, Shao Y, Tian Y, et al. Nuclear alarmin cytokines in inflammation. *J Immunol Res.* 2020;2020:7206451. DOI:10.1155/2020/7206451
20. Vong CT, Tseng HHL, Yao P, et al. Specific NLRP3 inflammasome inhibitors: promising therapeutic agents for inflammatory diseases. *Drug Discov Today.* 2021;26(6):1394-408. DOI:10.1016/j.drudis.2021.02.018
21. Tombetti E, Casarin F, Bizzi E, et al. Relapsing pericarditis: peripheral blood neutrophilia, lymphopenia and high neutrophilto-lymphocyte ratio herald acute attacks, high-grade inflammation, multiserosal involvement, and predict multiple recurrences. *Int J Rheum Dis.* 2023;26(2):337-43. DOI:10.1111/175 6-185X.14523
22. Imazio M, Brucato A, Maestroni S, et al. Prevalence of C-reactive protein elevation and time course of normalization in acute pericarditis: Implications for the diagnosis, therapy, and prognosis of pericarditis. *Circulation.* 2011;123(10):1092-7. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.986372
23. Перикардиты. Клинические рекомендации РКО 2025. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/KR_Perikardity.pdf. Ссылка активна на 10.11.2025 [Perikardity. Klinicheskie rekomendatsii RKO 2025. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/KR_Perikardity.pdf. Accessed: 10.11.2025 (in Russian)].
24. Klein AL, Wang TKM, Cremer PC, et al. Pericardial diseases: International position statement on new concepts and advances in multimodality cardiac imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2024;17:937-88. DOI:10.1016/j.jcmg.2024.04.010
25. Wang TKM, Ayoub K, Chetrit M, et al. Cardiac magnetic resonance imaging techniques and their application in pericardial diseases. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2022;15:e014283. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.122.014283
26. Klein AL, Abbara S, Agler DA, et al. American Society of Echocardiography clinical practice guidelines for multimodality cardiovascular imaging in patients with pericardial disease: Endorsed by the Society of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(9):965-1012.e15. DOI:10.1016/j.echo.2013.06.023
27. Wang TKM, Klein AL, Cremer PC, et al. 2025 Concise Clinical Guidance: An ACC Expert Consensus statement on the diagnosis and management of pericarditis: A report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2025;86(25):2691-719. DOI:10.1016/j.jacc.2025.05.023
28. Horneffer PJ, Miller RH, Pearson TA, et al. The effective treatment of ostpericardiotomy syndrome after cardiac operations. A randomized placebo-controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;100:292-6. PMID:2200931
29. Hernández-Díaz S, Rodríguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: An overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med.* 2000;160(14):2093-9. DOI:10.1001/archinte.160.14.2093

30. Lamberts M, Lip GY, Hansen ML, et al. Relation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs to serious bleeding and thromboembolism risk in patients with atrial fibrillation receiving antithrombotic therapy: A nationwide cohort study. *Ann Intern Med.* 2014;161(10):690-8. DOI:10.7326/M13-1581
31. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med.* 1993;153(4):477-84. PMID:8435027
32. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med.* 1999;106(5B):13S-24S. DOI:10.1016/s0002-9343(99)00113-8
33. Scally B, Emberson JR, Spata E, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(4):231-41. DOI:10.1016/S2468-1253(18)30037-2
34. Rodríguez de la Serna A, Guindo Soldevila J, Martí Claramunt V, Bayés de Luna A. Colchicine for recurrent pericarditis. *Lancet.* 1987;2(8574):1517. DOI:10.1016/s0140-6736(87)92641-9
35. Imazio M, Nidorf M. Colchicine and the heart. *Eur Heart J.* 2021;42(28):2745-60. DOI:10.1093/eurheartj/ehab221
36. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute Pericarditis: results of the Colchicine for acute Pericarditis (COPE) trial. *Circulation.* 2005;112(13):2012-6. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.542738
37. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al.; ICAP investigators. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med.* 2013;369(16):1522-8. DOI:10.1056/NEJMoa1208536
38. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. Colchicine for recurrent Pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011;155(7):409-14. DOI:10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00360
39. Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of Colchicine for treatment of multiple recurrences of Pericarditis (CORP-2): A multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2014;383(9936):2232-7. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62709-9
40. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: A nonrandomized observation. *Circulation.* 2008;118(6):667-71. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.761064
41. Lazaros G, Antonopoulos AS, Vlachopoulos C, et al. Predictors of switching from nonsteroidal anti-inflammatory drugs to corticosteroids in patients with acute pericarditis and impact on clinical outcome. *Hellenic J Cardiol.* 2019;60(6):357-63. DOI:10.1016/j.hjc.2018.04.001
42. Imazio M, Lazaros G. Corticosteroids for pericarditis: A warning but don't throw the baby out with the bathwater. *Hellenic J Cardiol.* 2019;60(6):364-5. DOI:10.1016/j.hjc.2019.04.002
43. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, et al. Effect of anakinra on recurrent pericarditis in patients with colchicine resistance and corticosteroid dependence: The AIRTRIP randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316(18):1906-12. DOI:10.1001/jama.2016.15826
44. Klein AL, Imazio M, Brucato A, et al. RHAPSODY: Rationale for and design of a pivotal Phase 3 trial to assess efficacy and safety of rilonacept, an interleukin-1α and interleukin-1β trap, in patients with recurrent pericarditis. *Am Heart J.* 2020;228:81-90. DOI:10.1016/j.ahj.2020.07.004
45. Myachikova VY, Maslyanskiy AL, Moiseeva OM, et al. Treatment of idiopathic recurrent pericarditis with goflikicept: Phase II/III study results. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(1):30-40. DOI:10.1016/j.jacc.2023.04.046
46. Imazio M, Brucato A, Mayosi BM, et al. Medical therapy of pericardial diseases: Part II: Noninfectious pericarditis, pericardial effusion and constrictive pericarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2010;11(11):785-94. PMID: 20925146.
47. Imazio M, Brucato A, Maestroni S, et al. Risk of constrictive pericarditis after acute pericarditis. *Circulation.* 2011;124(11):1270-5. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.018580

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.08.2025

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203452

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Предикторы неэффективности терапии у пациентов с ревматоидным артритом, нуждающихся в смене ГИБП/иJAK: данные одноцентрового проспективного исследования

А.О. Бобкова✉[1], А.М. Лила[1,2], А.Е. Каратеев[1]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. При ревматоидном артрите (РА) достичь цели лечения (ремиссии или низкой воспалительной активности) удается лишь 50–60% пациентов даже при использовании современных патогенетических средств, таких как генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и ингибиторы янус-киназ (иJAK). Неэффективность ГИБП/иJAK определяет необходимость переключения на другие препараты этих групп. До настоящего времени остаются неизвестными факторы, влияющие на эффективность лечения при переключении терапии ГИБП/иJAK.

Цель. Выявить факторы, ассоциированные с недостаточным ответом при переключении терапии ГИБП/иJAK у больных РА, у которых предшествующее лечение ГИБП/иJAK также было неэффективным.

Материалы и методы. Включены 164 пациента с РА в возрасте 46,5±14,2 года, 86,6% – женщины, ревматоидный фактор «+» у 76,8%, с индексом активности заболевания (Disease Activity Score – DAS или DAS28)>3,2, у которых предшествующая терапия ГИБП/иJAK была неэффективной и требовалось ее переключение. Через 6 мес после индукции новой терапии ГИБП/иJAK проведена оценка DAS, который измеряется по С-реактивному белку (DAS28-СРБ). Пациенты, у которых сохранялась умеренная/высокая активность РА (DAS28-СРБ>3,2), отнесены к неответчикам (к группе 1), пациенты с ремиссией/низкой воспалительной активностью – к ответчикам (к группе 2). Выделены факторы, ассоциированные с низким ответом на терапию при переключении ГИБП/иJAK, а затем методом бинарной логистической регрессии сформирована прогностическая модель.

Результаты. В группу 1 вошли 80 (48,8%) пациентов, в группу 2 – 84 (51,2%). В группе 1 отмечены статистически значимо более высокий индекс массы тела (ИМТ), более поздний возраст начала РА, менее выраженная рентгенологическая стадия, исходно большее число болезненных и припухших суставов, более выраженные оценки активности заболевания пациентом и врачом, более высокие DAS28-СРБ, CDAI и SDAI, более высокое значение по опросникам PainDetect, HADS, FSS, CSI, FiRST, FACIT-F, более интенсивная боль по опроснику BPI (для всех параметров $p<0,05$). Регрессионная модель неэффективности при переключении ГИБП/иJAK с чувствительностью 77,5% и специфичностью 70,2% включала ИМТ, серонегативность по ревматоидному фактору, число болезненных суставов, числовое значение PainDetect (признаки невропатической боли), BPI (среднюю боль) и прием глюкокортикоидов.

Заключение. Исходно более высокая активность РА, более интенсивная боль, ИМТ, признаки центральной сенситизации и психоэмоциональных нарушений, а также потребность в глюкокортикоидах ассоциируются с недостаточным ответом на лечение при переключении терапии ГИБП/иJAK.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы янус-киназ, переключение, ответ на терапию, предиктор

Для цитирования: Бобкова А.О., Лила А.М., Каратеев А.Е. Предикторы неэффективности терапии у пациентов с ревматоидным артритом, нуждающихся в смене ГИБП/иJAK: данные одноцентрового проспективного исследования. Терапевтический архив. 2025;97(12):973–980. DOI: 10.26442/00403660.2025.12.203452

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – самое распространенное аутоиммунное ревматическое заболевание, поражающее 0,5–1,0% современной популяции, в основном женщин активного, трудоспособного возраста [1, 2]. РА характеризуется прогрессирующим системным воспалением, вызывающим деструктивное полиартикулярное поражение суставов и различную висцеральную патологию, представляющую серьезную угрозу здоровью и жизни пациентов [1, 3]. РА требует активного лечения, направленного на подавление системного аутоиммунного воспаления. С этой целью проводится комплексная терапия, включающая синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), такие как метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин и гидроксихлорохин, а также различные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и/или ингибиторы янус-киназ (иJAK) [4–6].

К сожалению, даже применение ГИБП и иJAK далеко не всегда позволяет добиться цели лечения РА, обозначенной общепризнанной стратегией T2T (Treat-to-Target – лечение до достижения цели), – ремиссии или низкой воспалительной активности (НВА) [7–9]. По данным серии клинических исследований и реальной клинической практики, цели лечения РА удается достичь лишь у 50–60% пациентов [3, 10–12]. Следует учесть, что у многих пациентов даже на фоне ремиссии/НВА (по стандартным индексам активности, таким как индекс активности заболевания [Disease Activity Score – DAS или DAS28], CDAI, SDAI) могут сохра-

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Бобкова Анастасия Олеговна** – аспирант ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», врач-ревматолог. E-mail: nasta07041@gmail.com

Лила Александр Михайлович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Каратеев Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, зав. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

✉**Anastasia O. Bobkova.** E-mail: nasta07041@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9958-8988

Aleksander M. Lila. ORCID: 0000-0002-6068-3080

Andrey E. Karateev. ORCID: 0000-0002-1391-0711

ORIGINAL ARTICLE

Predictors of ineffective therapy in patients with rheumatoid arthritis requiring bDMARDs/JAKi switching: data from a single-center prospective study

Anastasia O. Bobkova✉[1], Aleksander M. Lila[1,2], Andrey E. Karateev[1]

[1]Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
[2]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. In rheumatoid arthritis (RA) the treatment target of remission or low disease activity is achieved in only 50–60% of patients, even with the use of modern targeted therapies, such as biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) and Janus kinase inhibitors (JAKi). The failure of a bDMARD or JAKi necessitates switching to another treatment of these classes. However, the factors influencing the treatment effectiveness after such a switch remain unknown.

Aim. To identify factors associated with poor response when switching bDMARDs/JAKi in RA patients whose previous bDMARDs/JAKi were also ineffective.

Materials and methods. A total of 164 patients with RA, 46.5±14 years old, 86.6% female, RF '+' 76.8%, with Disease Activity Score – DAS28>3.2, who had failed prior bDMARD/JAKi therapy requiring a switch were enrolled. DAS28-CRP was assessed 6 months after induction of new bDMARDs/JAKi therapy. Patients with moderate/high RA activity (DAS28-CRP>3.2) were classified as non-responders (group 1), patients in remission/ low disease activity were classified as responders (group 2). Factors associated with poor response to therapy when switching bDMARDs/JAKi were identified, and then a predictive model was formed by binary logistic regression.

Results. Group 1 included 80 (48.8%) patients and group 2 included 84 (51.2%) patients. Group 1 showed statistically significantly higher body mass index (BMI), later age of onset of RA, less advanced radiological stage, baseline greater TJC (tender joint count) and SJC (swollen joint count), more severe PtPGA and PhPGA, higher DAS28-CRP, CDAI and SDAI, higher PainDetect, HADS depression, FSS, CSI, FiRST, FACIT-F, higher BPI pain (for all parameters $p<0.05$). A regression model for bDMARD/JAKi switching ineffectiveness with a sensitivity of 77.5% and specificity of 70.2% included BMI, RF seronegativity, CSI, PainDetect numeric score (signs of neuropathic pain), BPI (mean pain) and GC intake at baseline.

Conclusion. Initial higher RA activity, pain severity, BMI, signs of central sensitisation and psychoemotional disturbance, and need for GC are associated with a poor response to therapy when switching bDMARDs/JAKi.

Keywords: rheumatoid arthritis, biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs, Janus kinase inhibitors, switching, response to therapy, predictor
For citation: Bobkova AO, Lila AM, Karateev AE. Predictors of ineffective therapy in patients with rheumatoid arthritis requiring bDMARDs/JAKi switching: data from a single-center prospective study. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(12):973–980.
DOI: 10.26442/00403660.2025.12.203452

няться резидуальная (остаточная) боль и утомляемость, что определяет неудовлетворенность их своим состоянием и проводимым лечением [8, 13–15].

Недостаточный эффект терапии, оцениваемый через 3–6 мес после ее индукции, может потребовать замены назначенного препарата – переключения ГИБП или иДАК [16–19]. Однако даже в этом случае не всегда удается достичь ремиссии/НВА, что требует повторных переключений терапии [16, 18, 20–22]. Важность данной проблемы показывает, в частности, работа K. Lauper и соавт. [23], в которой оценивали результаты 31 846 курсов ГИБП/иДАК по данным 17 национальных регистров. Число переключений у больных РА, которые на момент анализа получали ингибиторы интерлейкина-6 (ИЛ-6) и иДАК, составило: 1 – 29,7 и 20,5%, 2 – 21,1 и 17,7%, 3 и более – 17,3 и 30,2% соответственно.

Планирование длительного ведения больных РА требует понимания того, какие факторы могут определять эффективность ГИБП/иДАК и необходимость повторных переключений терапии. Обсуждаются такие параметры, как пол, возраст, избыточная масса тела (МТ), курение, высокая серопозитивность по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), ряд генетических маркеров и т.д. Однако до настоящего времени выделение предикторов переключения ГИБП/иДАК и оценка их совместного влияния остаются актуальной задачей [24–31].

Цель исследования – выявление факторов, ассоциированных с недостаточным ответом на терапию при переключении ГИБП/иДАК у больных РА, у которых предшествующая терапия другими ГИБП/иДАК также была неэффективной.

Материалы и методы

Исследуемую группу составили 164 пациента с РА, которые поступили в клинику ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» в 2022–2024 гг. в связи с обострением заболевания и неэффективностью предшествующей терапии.

Критериями включения в исследование стали:

- возраст 18 лет и старше;
- достоверный диагноз РА по критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.;
- умеренная или высокая активность РА (DAS28, который измеряется по С-реактивному белку – DAS28-СРБ>3,2);
- использование ГИБП/иДАК не менее 3 мес перед поступлением в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»;
- неудовлетворенность пациентов своим состоянием и результатами лечения;
- необходимость изменения терапии ГИБП или иДАК на препараты других групп ГИБП или иДАК по решению лечащего врача и пациента;
- информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включали пациентов, имевших противопоказания для назначения ГИБП и иДАК, тяжелые функциональные нарушения и коморбидные заболевания, которые могли повлиять на результаты проводимой терапии.

Исследуемую группу в основном составили женщины среднего возраста, серопозивные по ревматоидному фактору (РФ) и АЦЦП, с умеренной или высокой активностью по стандартным индексам DAS28, CDAI и SDAI, относительно большой длительностью заболевания и наличием системных проявлений более чем в 50% случаев. Основными препаратами, на которые проведено переключение предшествующей терапии, стали ритуксимаб и ингибиторы ИЛ-6 (**табл. 1**).

Текущую активность заболевания оценивали с помощью DAS-28, который измеряется по скорости оседания эритро-

Таблица 1. **Характеристика пациентов (*n*=164)**
Table 1. **Characteristics of patients (*n*=164)**

Параметры	Значения (*n*=164)
Возраст, полных лет, *M*±*SD*	46,5±14,2
Пол (жен.), абс. (%)	142 (86,6)
ИМТ, *M*±*SD*	26,6±6,5
Длительность РА, лет, *Me* [25-й, 75-й перцентили]	11 [6–17]
ЧПС, *Me* [25-й, 75-й перцентили]	5 [4–9,5]
ЧБС, *Me* [25-й, 75-й перцентили]	10,5 [6,5–15]
ОАЗП, 100 мм, *Me* [25-й, 75-й перцентили]	70 [60–80]
ОАЗВ, 100 мм, *Me* [25-й, 75-й перцентили]	70 [60–70]
СОЭ (мм/ч), *Me* [25-й, 75-й перцентили]	34 [14–60]
СРБ (мг/л), *Me* [25-й, 75-й перцентили]	10,35 [2,35–32,45]
DAS28-СОЭ, *M*±*SD*	5,77±1,09
DAS28-СРБ, *M*±*SD*	5,27±0,93
SDAI, *Me* [25-й, 75-й перцентили]	32,04 [24,59–41,47]
CDAI, *Me* [25-й, 75-й перцентили]	30 [23–38]
РФ+, абс. (%)	126 (76,8)
АЦЦП+, абс. (%)	117 (71,3)
Клиническая стадия II и III, абс. (%)	99 (60,4)/65 (39,6)
Рентгенологическая стадия (%): II/III/IV	49,4/26,2/24,4
Системные проявления, абс. (%)	85 (51,8)
Ревматоидные узлы, абс. (%)	36 (22)
Синдром Шегрена, абс. (%)	45 (27,4)
Нейропатия, абс. (%)	8 (4,9)
Васкулит, абс. (%)	5 (3)
Поражение легких, абс. (%)	6 (3,7)
Лечение, абс. (%)	
БПВП	126 (76,8)
Метотрексат	53 (32,3)
Лефлуномид	50 (30,5)
Сульфасалазин	15 (9,8)
Гидроксихлорохин	18 (11)
ГК *per os*	93 (56,7)
ГК внутрисуставно	14 (8,5)
Нестероидные противовоспалительные препараты	141 (86)
ГИБП/иJAK, назначенные в период госпитализации, абс. (%)	
Игнибитор фактора некроза опухоли α	26 (15,9)
Ингибиторы ИЛ-6	43 (26,2)
Ритуксимаб	77 (47,0)
Абатацепт	1 (0,6)
иJAK	17 (10,4)

цитов – DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, CDAI, SDAI, Визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), оценки уровня СОЭ и СРБ. Для определения выраженности ряда клинических проявлений РА использовали опросники: HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index), BPI (Brief Pain Inventory), CSI (Central Sensitization Inventory), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale – Госпитальная шкала тревоги и депрессии), PainDetect (опросник нейропатической боли), FSS (Шкала оценки тяжести астении), PCS (Шкала катастрофизации боли), FiRST (Fibromyalgia Rapid Screening Tool), FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue).

Эффективность лечения ГИБП/иJAK оценивали через 6 мес после инициации терапии новыми препаратами этих групп путем анализа динамики DAS28-СРБ. В случае достижения ремиссии или НВА заболевания (DAS28-СРБ≤3,2) пациент относился к группе «ответчиков», в противном же случае он входил в группу «неответчиков».

Для выявления факторов, ассоциированных с недостаточной эффективностью терапии при переключении ГИБП/иJAK, группы «неответчиков» (группа 1) и «ответчиков» (группа 2) сопоставлены по ряду исходных клинических параметров.

Статистический анализ данных проводили с использованием стандартного пакета для статистического анализа IBM SPSS Statistics 27 (IBM Corp., США). Количественные переменные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения (*M*±σ), при отсутствии нормального распределения в группах – как медиана с интерквартильным интервалом (*Me* [25-й, 75-й перцентили]). Проверку нормальности распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Качественные переменные представлены абсолютными значениями и их относительными частотами (%). При оценке полученных результатов использовали χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера (анализ таблиц сопряженности). Для оценки риска развития неэффективности терапии вычисляли показатель отношения шансов (ОШ) с подсчетом 95% доверительного интервала (95% ДИ) с помощью логистического регрессионного анализа. Прогностическая модель построена при помощи бинарной логистической регрессии. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №23 от 17.11.2022). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Через 6 мес наблюдения 80 (48,8%) пациентов после инициации нового препарата из группы ГИБП/иJAK не достигли ремиссии/НВА по DAS28-СРБ. Эти пациенты отнесены к группе 1. Соответственно, 84 (51,2%) больных, достигших ремиссии/НВА по DAS28-СРБ на фоне использования новой терапии, отнесены к группе 2.

Пациенты группы 1 имели статистически достоверно более высокий индекс МТ (ИМТ), более поздний возраст начала РА, менее выраженную рентгенологическую стадию, у них чаще встречались такие системные проявления, как васкулит и нейропатия, они имели исходно большее число болезненных суставов (ЧБС) и число припухших суставов (ЧПС), более выраженные оценку активности заболевания пациентом (ОАЗП) и оценку активности заболевания врачом (ОАЗВ), оценку активности по DAS28-СРБ, CDAI и SDAI, более высокое значение по опросникам PainDetect, HADS депрессия, FSS, CSI, FiRST, FACIT-F, более высокую оценку по параметрам опросника BPI, таким как самая силь-

https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203452

ная боль за 24 ч, средняя боль за 24 ч, боль на момент осмотра, влияние боли на повседневную активность, влияние боли на способность ходить, влияние боли на сон (**табл. 2, 3**).

Одинаковое число больных в группах 1 и 2 получали метотрексат (36,3 и 28,6%; p=0,293), лефлуномид (33,8 и 27,4%; p=0,376), сульфасалазин (12,5 и 7,1%; p=0,298). Гидроксихлорохин реже использовали в группе 1, чем в группе 2 (3,8 и 17,9%; p=0,005). Глюкокортикоиды (ГК) значимо чаще применяли в группе 1 (66,3 и 47,6%; p=0,016). Нестероидные противовоспалительные препараты применяли одинаково часто (87,5 и 84,5% соответственно; p=0,583).

Нами разработана прогностическая модель для определения вероятности неэффективности терапии ГИБП/иЈАК у пациентов с РА после переключения в зависимости от анамнестических факторов методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (1):

$$P=1/(1+e^{-z})\times 100\%;$$

$$z=-5{,}4+0{,}1\times X_{ИМТ}-1{,}1\times X_{РФ}+$$
$$+0{,}085\times X_{ЧБС}+0{,}059\times X_{PAINDETECT}+0{,}19\times$$
$$+X_{BPI_боль_средн}+0{,}998\times X_{ГК}\ (1),$$

где P – вероятность неэффективности терапии ГИБП/иЈАК после переключения (%), X – ИМТ (кг/м^2), $X_{РФ}$ – наличие РФ (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{ЧБС}$ – ЧБС, оцениваемое исходно, $X_{PAINDETECT}$ – значение опросника PainDetect, $X_{BPI_боль_средн}$ – значение опросника BPI средняя боль, $X_{ГК}$ – наличие приема ГК на момент осмотра (0 – отсутствие, 1 – наличие).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p<0,001). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 32,5% дисперсии вероятности выявления неэффективности терапии ГИБП/иЈАК определяются факторами, включенными в модель (1).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, ИМТ, ЧБС, значение опросника PainDetect, значение опросника BPI (средняя боль), а также прием ГК на момент осмотра имели прямую связь с вероятностью неэффективности терапии ГИБП/иЈАК. Такой предиктор, как серопозитивность по РФ, показал обратную связь с вероятностью развития неэффективности лечения ГИБП/иЈАК при переключении терапии. Характеристики каждого из факторов представлены в **табл. 4**.

Пороговое значение логистической функции P определено с помощью метода анализа ROC-кривых. Полученная кривая представлена на **рис. 1**.

Площадь под ROC-кривой составила 0,79±0,035 (95% ДИ 0,72–0,86), значение логистической функции (1) в точке cut-off – 45%. При значениях p выше или равных 45% определяли высокий риск неэффективности ГИБП/иЈАК у пациентов с переключением терапии, а при значениях p<45% – низкий риск неэффективности ГИБП/иЈАК. Чувствительность и специфичность модели (1) при данном пороговом значении составили 77,5 и 70,2% соответственно.

Обсуждение

Согласно полученным данным пациенты с РА, у которых отмечали неадекватный терапевтический ответ при повторном переключении ГИБП/иЈАК, характеризовались более высокой активностью заболевания, более интенсивной болью, избыточной МТ, признаками центральной сенситизации и психоэмоциональными нарушениями, а также потребностью в использовании ГК.

Основными предикторами, которые, согласно регрессионной модели, представляли наибольшую ценность для

Таблица 2. **Клиническая характеристика пациентов с недостаточным (группа 1) и хорошим (группа 2) ответом на вновь назначенные после переключения ГИБП/иЈАК**

Table 2. **Clinical characteristics of patients with poor (Group 1) and good (Group 2) response to post-switch bDMARDs/iJAK**

Параметры	Группа 1 (n=80)	Группа 2 (n=84)	p
Пол (жен.), абс. (%)	67 (83,8)	75 (89,3)	0,129
Возраст, полных лет, $M\pm SD$	48,5±13,4	44,7±13,4	0,089
ИМТ, $M\pm SD$	28,4±6,9	24,9±5,6	**<0,001***
Возраст дебюта РА, полных лет, $M\pm SD$	37±15,1	31,2±16,1	**0,018***
Длительность РА, *Me* [25-й, 75-й перцентили]	10 [5,25; 15,75]	12 [8; 18,75]	0,123
Курение, абс. (%)	26 (32,5)	25 (29,8)	0,705
Клиническая стадия, абс. (%):			
II	53 (66,3)	46 (54,8)	0,079
III	27 (33,8)	38 (45,2)	
Рентгенологическая стадия, абс. (%)			
II	43 (53,8)	38 (45,2)	
III	25 (31,3)	18 (21,4)	**0,021***
IV	12 (15,0)	28 (33,3)	
Системные проявления, абс. (%)	15 (18,8)	21(25,0)	0,334
Ревматоидные узлы, абс. (%)	26 (32,5)	19 (22,6)	0,156
Синдром Шегрена, абс. (%)	3 (3,8)	2 (2,4)	0,676
Васкулит, абс. (%)	7 (8,8)	1 (1,2)	**0,031***
Нейропатия, абс. (%)	7 (8,8)	1 (1,2)	**0,031***
Поражение легких, абс. (%)	3 (3,8)	3 (3,6)	0,801
РФ+, абс. (%)	60 (75)	66 (78,6)	0,60
АЦЦП+, абс. (%)	58 (72,5)	59 (70,2)	0,75
СОЭ, мм/ч, *Me* [25-й, 75-й перцентили]	33,5 [13,25; 64,75]	35 [14; 57,5]	0,85
СРБ, мг/л, *Me* [25-й, 75-й перцентили]	13,5 [2; 35,98]	8,4 [3,5; 27,05]	0,48

*Здесь и далее в табл. 3, 4: статистически значимые различия; p<0,05.

Таблица 3. **Дополнительные параметры пациентов в группах «ответчиков» и «неответчиков»**

Table 3. **Additional parameters of responders and non-responders**

Показатель, *Me* [25-й, 75-й перцентили]	**Группа 1 (*n*=80)**	**Группа 2 (*n*=84)**	***p***
ЧБС	13 [8,25–18]	9 [6–12]	**<0,001***
ЧПС	7 [4–10]	5 [3,25–8]	**0,043***
ОАЗП, 100 мм ВАШ	70 [60–80]	70 [60–70]	**0,01***
ОАЗВ, 100 мм ВАШ	70 [60–70]	60 [52,5–70]	**0,018***
СОЭ, мм/ч	33,5 [13,25–64,75]	35 [14–57,5]	0,83
СРБ, г/л	13,5 [2–35,96]	8,4 [3,5–27,05]	0,48
DAS28-СРБ, *M±SD*	5,51±0,94	5,04±0,86	**0,001***
SDAI, *Me*	36,6 [27,37–44,79]	29,62 [23,26–35,46]	**<0,001***
CDAI, *Me*	35 [26,25–41,75]	26,75 [21–34]	**<0,001***
HAQ, *Me*	1,875 [1,375; 2,5]	1,5 [1; 2]	0,088
PainDetect	14 [9; 20]	10 [4,25; 14,75]	**0,03***
HADS тревога	7 [4; 11]	7 [5; 9]	0,85
HADS депрессия	8 [5; 11]	6 [3; 9]	**0,003***
FSS	53 [40,25; 59]	45 [31; 55]	**0,013***
CSI, *M±SD*	47,25±14,56	40,82±14,77	**0,006***
FiRST	4 [2,25; 5]	3 [1; 4]	**0,045***
FACIT-F	24,89±11,33	29,07±11,02	**0,018***
PCS	28,5 [17; 41]	22 [13,25; 33,75]	0,061
BPI: самая сильная боль за 24 ч	7 [6; 8]	6,5 [5; 7]	**0,007***

прогноза неэффективности вновь назначенной терапии ГИБП/иJAK, оказались ИМТ, серонегативность по РФ, ЧБС, числовое значение по опроснику PainDetect (признаки невропатической боли), BPI (средняя боль) и прием ГК на момент осмотра.

Важно, что многие из приведенных параметров ранее отмечены российскими учеными в ходе ретроспективного анализа и проспективных исследований эффективности и безопасности БПВП (включая ГИБП) при РА. Это касается таких предикторов, как ИМТ, отсутствие РФ, психоэмоциональные нарушения, необходимость использования ГК [32, 33].

Данный вопрос также рассматривался в ряде исследований зарубежных ученых. Так, Y. Khader и соавт. [34] провели метаанализ 21 исследования (*n*=16934), в которых оценивали факторы, влияющие на достижение ремиссии РА при использовании ГИБП. Показано, что неадекватный ответ на ГИБП (недостижение ремиссии) связан с наличием таких параметров, как пожилой возраст (ОШ 0,98 [95% ДИ 0,97–0,99]; *p*<0,00001), женский пол (ОШ 0,66 [95% ДИ 0,56–0,77]; *p*<0,00001), курение (ОШ 0,86 [95% ДИ 0,75–0,99]; *p*=0,04), ожирение (ОШ 0,95 [95% ДИ 0,9–0,99]; *p*=0,02), низкий функциональный статус (ОШ 0,62 [95% ДИ 0,48–1,27]; *p*<0,00001), высо-

Таблица 3. **Дополнительные параметры пациентов в группах «ответчиков» и «неответчиков» (Окончание)**

Table 3. **Additional parameters of responders and non-responders (End)**

Показатель, *Me* [25-й, 75-й перцентили]	**Группа 1 (*n*=80)**	**Группа 2 (*n*=84)**	***p***
BPI: самая слабая боль за 24 ч	4 [2; 6]	3 [2; 5]	0,064
BPI: средняя боль за 24 ч	6 [4; 7]	5 [3; 6]	**0,001***
BPI: боль на момент опроса	7 [5; 8]	6 [4; 7]	**0,005***
BPI: влияние боли на повседневную активность	5 [7; 9]	3 [6; 8]	**0,012***
BPI: влияние боли на настроение	6 [4; 9]	5 [3; 7]	0,161
BPI: влияние боли на способность ходить	5 [7; 9]	5 [3; 7]	**0,001***
BPI: влияние боли на способность выполнять работу по дому	7 [5; 9]	6 [3; 8]	0,125
BPI: влияние боли на отношения с людьми	4,5 [2; 7]	3 [1; 6]	0,121
BPI: влияние боли на сон	7 [4,25; 9]	5 [2; 8]	**0,005***
BPI: влияние боли на способность получать удовольствие	7 [4; 9]	5 [2; 8]	0,166

Таблица 4. **Характеристики связи предикторов модели (1) с вероятностью неэффективности терапии ГИБП/иJAK**

Table 4. **Characteristics of the association between the predictors of model (1) and the probability of ineffectiveness of bDMARDs/iJAKs**

Предикторы	**Нескорректированное ОШ**		**Скорректированное ОШ**	
	95% ДИ	***p***	**95% ДИ**	***p***
ИМТ	1,10; 1,04–1,16	<0,001*	1,12; 1,04–1,20	<0,001*
РФ	0,94; 0,45–1,94	0,864	0,33; 0,13–0,85	0,021*
ЧБС	1,10; 1,05–1,17	<0,001*	1,10; 1,02–1,16	0,01*
PainDetect	1,08; 1,03–1,14	<0,001*	1,06; 1,01–1,12	0,03*
BPI (средняя боль)	1,3; 1,10–1,53	0,002	1,21; 1,01–1,46	0,044*
Прием ГК на момент осмотра	2,16; 1,15–4,06	0,016*	2,71; 1,30–5,68	0,008*

https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203452

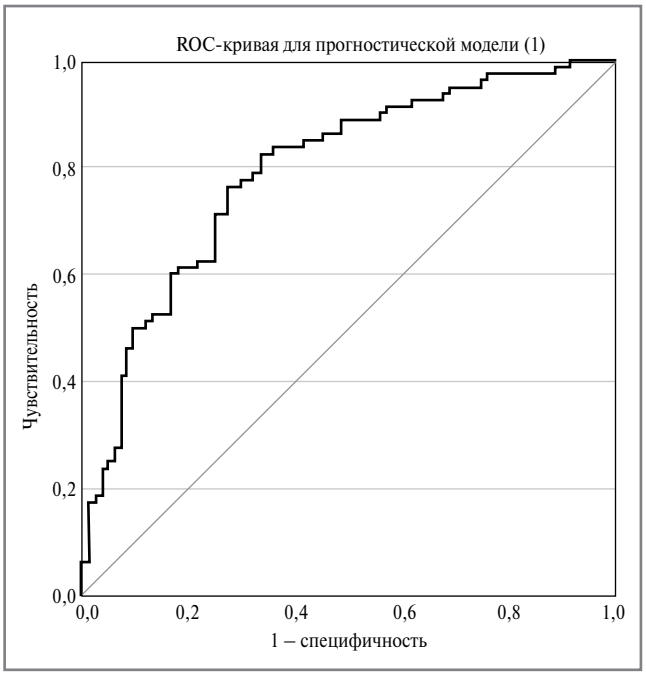


Рис. 1. **ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности неэффективности ГИБП/иJAK у пациентов при переключении терапии от значений прогностической функции (1).**

Fig. 1. **ROC-curve showing the dependence of the probability of bDMARD/JAK inhibitor failure in patients switching therapy on the values of the prognostic function (1).**

кая активность РА (ОШ 0,90 [95% ДИ 0,85–0,96]; p=0,0005), повышение СОЭ (ОШ 0,99 [95% ДИ 0,98–1,00]; p=0,009).

Согласно данным британского регистра BSRBR-RA, включавшего 13 502 пациента с РА, получавших ГИБП, переключение на 3-й препарат (ситуация, соответствующая нашему исследованию) потребовалось 867 (6%). Параметрами, ассоциированными с необходимостью данного переключения, стали женский пол, более молодой возраст, меньшая продолжительность заболевания, более высокая ОАЗП, более высокий HAQ, курение, ожирение и социальные проблемы [22].

G. McDermott и соавт. [16] представили данные анализа факторов, ассоциированных с развитием множественных переключений ГИБП/иJAK у 6040 больных РА. Среди них 404 соответствовали критериям D2T (Difficult-to-Treat – трудноизлечимый). Пациенты со множественными переключениями были моложе (в среднем 47,2 года vs 55,2 года; p<0,001), чаще женского пола (91,8% vs 76,1%; p=0,006) и являлись курильщиками (68,9% vs 49,9 %; p=0,005). Авторы данного исследования не выявили клинических факторов, связанных с неадекватным ответом на ГИБП/иJAK.

Большой интерес представляет недавно опубликованная работа канадских ученых W. Qi и соавт. [35], представляющая анализ D2T по данным ретроспективного исследования (417 больных РА, 24% D2T-пациентов с РА). Факторами, ассоциированными с необходимостью 3-го и более переключений ГИБП/иJAK, стали выраженная невоспалительная боль и прием ГК.

Необходимо отметить, что среди факторов, взаимосвязанных с возможной неудачей при переключении ГИБП/иJAK, большую роль играли субъективные проявления болезни, относящиеся к параметрам, оцениваемым самим пациентом, прежде всего боль (ЧБС, счет по PainDETECT и BPI). Роль хронической боли и ее патогенетических аспектов, таких как дисфункция ноцицептивной системы, активно обсуждается в мировой медицинской литературе [15]. Однако возможность развития «остаточной» (резидуальной) и невоспалительной боли, не связанной с персистенцией системного аутоиммунного воспаления, требует взвешенной оценки результатов применения ГИБП/иJAK, основанной на использовании стандартных индексов активности (например, наиболее популярного в нашей стране DAS28) [13, 36]. Если неудовлетворенность назначенным лечением в большей степени связана с субъективными параметрами, то изменения базисной терапии, в том числе переключения ГИБП/иJAK, представляются нецелесообразными. В данной ситуации состояние пациента может быть значительно улучшено при рациональном использовании обезболивающих препаратов, применении психотерапии и психофармакотерапии, а также немедикаментозных методов [37–42].

Заключение

Согласно полученным данным недостаточный ответ на последующую терапию ГИБП/иJAK ассоциирован с рядом исходных характеристик: высокой активностью заболевания, интенсивной болью, повышенным ИМТ, наличием признаков центральной сенситизации, нейропатической боли, психоэмоциональными нарушениями, а также потребностью в приеме ГК. Несомненно, требуются дальнейшие более крупные и длительные исследования для определения предикторов неэффективности при переключении ГИБП/иJAK в реальной клинической практике.

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

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

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

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

Источник финансирования. Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной тематики «Разработка персонализированной программы лечения рефрактерного РА на основе изучения молекулярно-генетических и молекулярно-биологических предикторов. Создание и апробация регистра пациентов с ревматоидным артритом, резистентных к базисной противовоспалительной терапии» FURS-2022-008 (государственное задание №1021051503137-7). Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding source. This article was prepared as part of the fundamental research project "Development of a personalized treatment program for refractory RA based on the study of molecular genetic and molecular biological predictors. Creation and testing of a registry of patients with rheumatoid arthritis resistant to conventional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) FURS-2022-008 (state assignment No. 1021051503137-7). The study did not receive sponsorship support.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №23 от 17.11.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Nasonova Research Institute of Rheumatology (protocol No. 23 dated 17.11.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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

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

Список сокращений

АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
БПВП – базисные противовоспалительные препараты
ВАШ – Визуальная аналоговая шкала
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ГК – глюкокортикоиды
ДИ – доверительный интервал
иJAK – ингибиторы янус-киназ
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
МТ – масса тела
НВА – низкая воспалительная активность
ОАЗВ – оценка активности заболевания врачом
ОАЗП – оценка активности заболевания пациентом
ОШ – отношение шансов
РА – ревматоидный артрит
РФ - ревматоидный фактор
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ЧБС – число болезненных суставов
ЧПС – число припухших суставов
D2T (Difficult-to-Treat) – трудноизлечимый
DAS или DAS28 (Disease Activity Score) – индекс активности заболевания
T2T (Treat-to-Target) – лечение до достижения цели

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов Е.Л., Олюнин Ю.А., Лила А.М. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(3):363-71 [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):363-71 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-263-271
2. Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф., Базоркина Д.И., и др. Распространенность ревматоидного артрита в России (по данным эпидемиологического исследования). *Терапевтический архив.* 2010;82(5):9-14 [Galushko EA, Erdes SF, Bazorkina DI, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Russia (according to epidemiological findings). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2010;82(5):9-14 (in Russian)].
3. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18001. DOI:10.1038/nrdp.2018.1
4. Prasad P, Verma S, Surbhi, et al. Rheumatoid arthritis: advances in treatment strategies. *Mol Cell Biochem.* 2023;478(1):69-88. DOI:10.1007/s11010-022-04492-3
5. 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
6. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Лукина Г.В. Фармакотерапия ревматоидного артрита в начале XXI века: российский и международный опыт. *Терапевтический архив.* 2013;85(8):20-8 [Nasonov EL, Karateev DE, Lukina GV. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis in the early 21st century: Russian and international experience. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2013;85(8):20-8 (in Russian)].
7. Thomas K, Lazarini A, Kaltsonoudis E, et al. Treatment patterns and achievement of the treat-to-target goals in a real-life rheumatoid arthritis patient cohort: data from 1317 patients. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20937132. DOI:10.1177/1759720X20937132
8. 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
9. Holdsworth EA, Donaghy B, Fox KM, et al. Biologic and Targeted Synthetic DMARD Utilization in the United States: Adelphi Real World Disease Specific Programme for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2021;8(4):1637-69. DOI:10.1007/s40744-021-00357-1
10. Rubbert-Roth A, Szabó MZ, Kedves M, et al. Failure of anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis: The pros and cons of the early use of alternative biological agents. *Autoimmun Rev.* 2019;18(12):102398. DOI:10.1016/j.autrev.2019.102398
11. Eberhard A, Di Giuseppe D, Askling J, et al. Effectiveness of JAK Inhibitors Compared With Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs on Pain Reduction in Rheumatoid Arthritis: Results From a Nationwide Swedish Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2025;77(3):253-62. DOI:10.1002/art.43014
12. Amstad A, Papagiannoulis E, Scherer A, et al. Comparison of drug retention of TNF inhibitors, other biologics and JAK inhibitors in RA patients who discontinued JAK inhibitor therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2022;62(1):89-97. DOI:10.1093/rheumatology/keac285
13. Гордеев А.В., Олюнин Ю.А., Галушко Е.А., и др. Труднолечимый ревматоидный артрит. Какой он? *Современная ревматология.* 2021;15(5):7-11 [Gordeev AV, Olyunin YA, Galushko EA, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis. What is it? *Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(5):7-11 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2021-5-7-11
14. Ataman S, Sunar I, Bodur H, et al. Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Sustained and Switching Treatments Using Biological and Targeted Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: A Multicenter, Observational Cross-Sectional Study for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2022;9(1):223-41. DOI:10.1007/s40744-021-00403-y
15. Das D, Choy E. Non-inflammatory pain in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(7):2360-35. DOI:10.1093/rheumatology/keac671
16. McDermott GC, DiIorio M, Kawano Y, et al. Reasons for multiple biologic and targeted synthetic DMARD switching and characteristics of treatment refractory rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2024;66:152421. DOI:10.1016/j.semarthrit.2024.152421
17. Бобкова А.О., Лила А.М. Проблема переключений генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ у пациентов с ревматоидным артритом. *Современная ревматология.* 2023;17(3):82-8 [Bobkova AO, Lila AM. Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(3):82-8 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2023-3-82-88
18. Caporali R, Kadakia A, Howell O, et al. A Real-World Comparison of Clinical Effectiveness in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Upadacitinib, Tumor Necrosis Factor Inhibitors, and Other Advanced Therapies After Switching from an Initial Tumor Necrosis Factor Inhibitor. *Adv Ther.* 2024;41(9):3706-21. DOI:10.1007/s12325-024-02948-0
19. Pombo-Suarez M, Sanchez-Piedra C, Gómez-Reino J, et al. After JAK inhibitor failure: to cycle or to switch, that is the question – data from the JAK-pot collaboration of registries. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(2):175-81. DOI:10.1136/ard-2022-222835

20. Fleischmann RM, Blanco R, Hall S, et al. Switching between Janus kinase inhibitor upadacitinib and adalimumab following insufficient response: efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(4):432-3. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-218412
21. Wei W, Knapp K, Wang L, et al. Treatment Persistence and Clinical Outcomes of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Cycling or Switching to a New Mechanism of Action Therapy: Real-world Observational Study of Rheumatoid Arthritis Patients in the United States with Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy. *Adv Ther.* 2017;34(8):1936-52. DOI:10.1007/s12325-017-0578-822
22. Kearsley-Fleet L, Davies R, De Cock D, et al. Biologic refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(10):1405-42. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-213378
23. Lauper K, Iudici M, Mongin D, et al. Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6-inhibitors and JAK-inhibitors in 31 846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the 'JAK-pot' collaboration. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(1):e1. DOI:10.1136/ard-2022-222586corr1
24. Novella-Navarro M, Plasencia C, Tornero C, et al. Clinical predictors of multiple failure to biological therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):284. DOI:10.1186/s13075-020-02354-1
25. Janahiraman S, Too CL, Lee KW, et al. Genetic Biomarkers as Predictors of Response to Tocilizumab in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genes (Basel).* 2022;13(7):1284. DOI:10.3390/genes13071284
26. Gamboa-Cárdenas RV, Ugarte-Gil MF, Loreto M, et al. Clinical predictors of remission and low disease activity in Latin American early rheumatoid arthritis: data from the GLADAR cohort. *Clin Rheumatol.* 2019;38(10):2737-76. DOI:10.1007/s10067-019-04618-x
27. Law-Wan J, Sparfel MA, Derolez S, et al. Predictors of response to TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: an individual patient data pooled analysis of randomised controlled trials. *RMD Open.* 2021;7(3):e001882. DOI:10.1136/rmdopen-2021-001882
28. 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
29. Watanabe R, Ebina K, Gon T, et al. Predictive factors and treatment outcomes associated with difficult-to-treat rheumatoid arthritis conditions: the ANSWER cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(9):2418-46. DOI:10.1093/rheumatology/keae265
30. Авдеева А.С., Кусевич Д.А. Роль лабораторных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите (новые данные). *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(3):295-303 [Avdeeva AS, Kusevich DA. The role of laboratory biomarkers in predicting the efficiency of rituximab therapy for rheumatoid arthritis: new evidence. *Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(3):295-303 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-295-303
31. Nagatani K, Sakashita E, Endo H, Minota S. A novel multi-biomarker combination predicting relapse from long-term remission after discontinuation of biological drugs in rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2021;11(1):20771. DOI:10.1038/s41598-021-00357-9
32. Абрамкин А.А., Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., и др. Факторы, влияющие на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом: роль коморбидной психической и соматической патологии. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(4):439-48 [Abramkin AA, Lisitsyna TA, Veltishchev DYu, et al. Factors influencing the efficiency of therapy in patients with rheumatoid arthritis: the role of comorbid mental and somatic diseases. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(4):439-48 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-439-448
33. Галушко Е.А., Гордеев А.В., Матьянова 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
34. Khader Y, Beran A, Ghazaleh S, et al. Predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with biologics: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2022;41(12):3615-67. DOI:10.1007/s10067-022-06307-8
35. Qi W, Robert A, Singbo N, et al. Characteristics of patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a descriptive retrospective cohort study. *Adv Rheumatol.* 2024;64(1):55. DOI:10.1186/s42358-024-00396-6
36. Бобкова А.О., Лила А.М., Каратеев А.Е. Особенности клинических проявлений и фармакотерапии у пациентов с ревматоидным артритом, нуждающихся в переключении генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ. *Современная ревматология.* 2024;18(4):16-22 [Bobkova AO, Lila AM, Karateev AE. Characteristics of clinical manifestations and pharmacotherapy in patients with rheumatoid arthritis requiring switching between biologic disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors. *Modern Rheumatology Journal.* 2024;18(4):16-22 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2024-4-16-22
37. Majnik J, Császár-Nagy N, Böcskei G, et al. Non-pharmacological treatment in difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:991677. DOI:10.3389/fmed.2022.991677
38. Roodenrijs NMT, Hamar A, Kedves M, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2021;7(1):e001512. DOI:10.1136/rmdopen-2020-001512
39. Абрамкин А.А., Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., и др. Влияние успешной психофармакотерапии расстройств тревожно-депрессивного спектра на выраженность функциональных ограничений у больных ревматоидным артритом. *Терапевтический архив.* 2022;94(5):616-21 [Abramkin AA, Lisitsyna TA, Veltishchev DY, et al. Successful psychopharmacotherapy of anxiety and depressive disorders improve functional limitations in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(5):616-21 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.05.201514
40. Bournia VK, Tektonidou MG, Vassilopoulos D, et al. Introduction and switching of biologic agents are associated with antidepressant and anxiolytic medication use: data on 42 815 real-world patients with inflammatory rheumatic disease. *RMD Open.* 2020;6(3):e001303. DOI:10.1136/rmdopen-2020-001303
41. Berghea F, Berghea CE, Zaharia D, et al. Residual Pain in the Context of Selecting and Switching Biologic Therapy in Inflammatory Rheumatic Diseases. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:712645. DOI:10.3389/fmed.2021.712645
42. Martins A, Pimenta S, Oliveira D, et al. Can we predict the risk factors for switching due to ineffectiveness in the first year of therapy with bDMARD in patients with rheumatoid arthritis? *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2024;20(7):380-8. DOI:10.1016/j.reumae.2024.07.008

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.12.2024

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203466

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Динамика смертности от причин, непосредственно обусловленных алкоголем, и их вклад в смертность от всех причин в Российской Федерации

Э.М. Османов✉[1,2], В.А. Решетников[1], Т.М. Акаев[1], Б.С. Хамзаев[3], М.А. Омаров[4]

[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
[2]ГБУЗ «Тамбовская областная детская клиническая больница», Тамбов, Россия;
[3]ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва, Россия;
[4]Бюро №43 – филиал ФКУ «Главное бюро по медико-социальной экспертизе по г. Москве» Минтруда России, Москва, Россия

Аннотация

Актуальность. Высокий уровень потребления алкогольной продукции является одной из значимых проблем не только общественного здравоохранения, но и государства в целом.

Цель. Изучить динамику и структуру смертности от причин, непосредственно обусловленных алкоголем, в Российской Федерации за 2016–2023 гг.

Материалы и методы. По дизайну исследование – ретроспективное аналитическое описательное. Анализ смертности проводили на основе данных, представленных Федеральной службой государственной статистики за 2016–2023 гг.

Результаты. Установлено, что в РФ смертность от причин, непосредственно обусловленных алкоголем, ежегодно снижается, так же как и наблюдается снижение доли умерших от причин, обусловленных алкоголем, в структуре всех причин смертности. В структуре смертности от алкоголь-ассоциированных причин 5 нозологий составляют более 90% случаев, к которым относятся алкогольная кардиомиопатия, случайное отравление алкоголем, алкогольная болезнь печени, дегенерация нервной системы, а также отравление и воздействие алкоголем с неопределенными намерениями.

Заключение. Усилия органов государственной власти всех уровней должны быть направлены в большей степени не на введение запретных мер, которые, несомненно, результативны, а на духовно-нравственное развитие личности, отрицающей алкоголь.

Ключевые слова: смертность, алкоголь, алкогольная кардиомиопатия, цирроз, федеральный округ

Для цитирования: Османов Э.М., Решетников В.А., Акаев Т.М., Хамзаев Б.С., Омаров М.А. Динамика смертности от причин, непосредственно обусловленных алкоголем, и их вклад в смертность от всех причин в Российской Федерации. Терапевтический архив. 2025;97(12):981–986. DOI: 10.26442/00403660.2025.12.203466

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

Dynamics of mortality from causes directly attributable to alcohol and their contribution to all-cause mortality in the Russian Federation

Esedulla M. Osmanov✉[1,2], Vladimir A. Reshetnikov[1], Temirlan M. Akaev[1], Biysultan S. Khamzaev[3], Magomedsaid A. Omarov[4]

[1]Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
[2]Tambov Regional Children's Clinical Hospital, Tambov, Russia;
[3]Russian Academy of National Economy and Public Administration under the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;
[4]Bureau No. 43 – branch of the Main Bureau for Medical and Social Expertise in Moscow, Moscow, Russia

Abstract

Background. High level of alcohol consumption is one of the significant problems not only of public health, but also of the state as a whole.

Aim. To study the dynamics and structure of mortality from causes directly related to alcohol in the Russian Federation for 2016–2023.

Materials and methods. The study is retrospective, analytical, and descriptive in design. The mortality analysis was conducted based on data provided by the Federal State Statistics Service for 2016–2023.

Results. It has been established that in the Russian Federation, mortality from causes directly related to alcohol decreases annually, as well as a decrease in the proportion of deaths from causes related to alcohol in the structure of all causes of mortality. In the structure of mortality from alcohol-associated causes, 5 nosologies account for more than 90% of cases, which include alcoholic cardiomyopathy, accidental alcohol poisoning, alcoholic liver disease, degeneration of the nervous system, as well as poisoning and exposure to alcohol with undetermined intent.

Conclusion. The efforts of government bodies at all levels should be directed to a greater extent not at introducing prohibitive measures, which are undoubtedly effective, but at the spiritual and moral development of the individual who rejects alcohol.

Keywords: mortality, alcohol, alcoholic cardiomyopathy, cirrhosis, federal district

For citation: Osmanov EM, Reshetnikov VA, Akaev TM, Khamzaev BS, Omarov MA. Dynamics of mortality from causes directly attributable to alcohol and their contribution to all-cause mortality in the Russian Federation. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(12):981–986. DOI: 10.26442/00403660.2025.12.203466

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Османов Эседулла Маллаалиевич –** д-р мед. наук, проф., проф. каф. общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), науч. сотр. ГБУЗ ТОДКБ. E-mail: osmanov@bk.ru

✉**Esedulla M. Osmanov.** E-mail: osmanov@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7493-2351

 https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203466

Введение

Высокий уровень потребления алкогольной продукции является одной из значимых проблем не только общественного здравоохранения, но и государства в целом.

Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения от употребления алкоголя в мире в 2019 г. умерли примерно 2,6 млн человек, что составляет 4,7% от всех случаев смертей [1]. Наибольшие показатели алкоголь-ассоциированной смертности установлены Всемирной организацией здравоохранения в Европейском и Африканском регионах, составляя 52,9 и 52,2 случая на 100 тыс. человек соответственно, кроме того, употребление алкоголя является причиной более чем 200 заболеваний, травм и других нарушений здоровья [1].

Для снижения масштабов злоупотребления алкоголем, влекущего за собой увеличение смертности, Правительством Российской Федерации в 2009 г. принята «Концепция государственной политики по снижению масштабов злоупотребления алкоголем и профилактике алкоголизма среди населения Российской Федерации на период до 2020 года» [2]. Реализация мероприятий, декларированных в концепции, привела к значительному снижению смертности от отравлений алкоголем и заболеваемости алкоголизмом [3].

Вместе с тем, кроме отравлений алкоголем, существуют и другие предотвратимые причины смерти, непосредственно обусловленные алкоголем, к которым относятся алкогольная кардиомиопатия, цирроз и фиброз печени, дегенерация нервной системы, онкологические и другие хронические заболевания [4–6]. Именно поэтому тенденции смертности населения от заболеваний и состояний, причиной развития которых является употребление алкоголя, требуют регулярного анализа, с дальнейшей критической оценкой и реализацией решений, направленных на снижение смертности от управляемых причин и достижение целевого показателя ожидаемой продолжительности жизни.

Цель исследования – изучить динамику и структуру смертности от причин, непосредственно обусловленных алкоголем, в Российской Федерации за 2016–2023 гг.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). По дизайну данное исследование – ретроспективное аналитическое описательное. Для достижения поставленной цели изучены статистические данные о смертности, представленные Федеральной службой государственной статистики за 2016–2023 гг. Полученные данные обработаны с помощью программы Microsoft Excel 2019.

Результаты

По официальным статистическим данным, в РФ за 8 лет (2016–2023 гг.) умерли от всех причин 15,6 млн человек, из которых 384,7 тыс. человек – от причин, непосредственно обусловленных алкоголем, что составило 2,5% общего числа умерших.

За анализируемый период число умерших от причин, непосредственно обусловленных алкоголем, уменьшилось на 33,5% с 56,2 тыс. человек в 2016 г. до 43,1 тыс. человек в 2023 г., при этом уровень смертности также снизился с 0,38 случая на 1 тыс. населения до 0,29 случая (**табл. 1**).

В течение анализируемого периода наблюдается ежегодное снижение доли случаев смерти от причин, обусловленных алкоголем, в структуре умерших от всех причин, при этом в 2021 г. данный показатель был минимальным, что обусловлено не снижением количества случаев смерти от алкоголь-ассоциированных причин, а ростом общего числа умерших, вероятно, от коронавирусной инфекции.

Изучение показателей смертности от причин, обусловленных алкоголем, в федеральных округах показало наиболее благоприятную ситуацию в Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО), за которым следует Южный федеральный округ (ЮФО), на 3-м месте – Приволжский федеральный округ (ПФО), за которым следуют Сибирский федеральный (СФО) и Северо-Западный федеральный округа (СЗФО). Наиболее неблагоприятная ситуация по алкоголь-ассоциированной смертности установлена в Уральском (УФО), Дальневосточном (ДВФО) и Центральном (ЦФО) федеральных округах, при этом в ДВФО наблюдается рост уровня смертности, в отличие от остальных федеральных округов (**табл. 2**).

Среди регионов РФ наиболее высокий уровень смертности от алкоголь-ассоциированных состояний в 2023 г. установлен в Чукотском автономном округе, наиболее низкий уровень – в Республике Ингушетия. Представлены регионы с наиболее низким и высоким уровнем смертности от алкоголь-ассоциированных состояний в каждом федеральном округе (**табл. 3**).

В каждом федеральном округе наименьшие и наибольшие значения уровня смертности от алкоголь-ассоциированных состояний имеют кардинальные различия. Например, Республика Ингушетия и Рязанская область занимают первые места в своих округах по минимальному значению

Информация об авторах / Information about the authors

Решетников Владимир Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Vladimir A. Reshetnikov. ORCID: 0000-0002-7853-7356

Акаев Темирлан Маратович – аспирант каф. общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Temirlan M. Akaev. ORCID: 0000-0003-4226-7961

Хамзаев Бийсултан Султанбиевич – ст. преп. Института государственной службы и управления ФГБОУ ВО РАНХиГС

Biysultan S. Khamzaev. ORCID: 0009-0001-1412-6136

Омаров Магомедсаид Абдулаевич – д-р мед. наук, рук. Бюро №43 – филиала ФКУ «ГБ МСЭ по г. Москве»

Magomedsaid A. Omarov. ORCID: 0000-0003-3624-7542

Таблица 1. **Динамика числа умерших и смертности от всех причин и причин, непосредственно обусловленных алкоголем, в Российской Федерации за 2016–2023 гг.**

Table 1. **Trends of the number of deaths and mortality from all causes and causes directly related to alcohol in the Russian Federation for 2016–2023**

Год	Число умерших от всех причин, абс.	Смертность от всех причин (на 1 тыс.)	Число умерших от причин, обусловленных алкоголем, абс.	Смертность от причин, обусловленных алкоголем (на 1 тыс.)	Доля умерших от причин, обусловленных алкоголем в структуре всех причин, %
2016	1 891 015	12,9	56 283	0,38	3,0
2017	1 826 125	12,4	49 133	0,33	2,7
2018	1 828 910	12,4	48 786	0,33	2,7
2019	1 798 307	12,3	47 427	0,32	2,6
2020	2 138 586	14,6	50 435	0,34	2,4
2021	2 441 594	16,7	47 393	0,32	1,9
2022	1 898 644	12,9	43 091	0,29	2,3
2023	1 764 618	12,1	42 152	0,29	2,4

Таблица 2. **Тепловая карта показателей смертности от причин, обусловленных алкоголем, в федеральных округах РФ (на 1 тыс. всего населения)**

Table 2. **Heat map of mortality from alcohol-related causes in the federal districts of the Russian Federation (per 1,000 of the total population)**

Федеральный округ	Год							
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
ЦФО	0,45	0,41	0,41	0,39	0,44	0,42	0,38	0,33
СЗФО	0,48	0,43	0,39	0,37	0,37	0,34	0,28	0,29
ЮФО	0,21	0,16	0,15	0,15	0,15	0,15	0,14	0,15
СКФО	0,11	0,1	0,1	0,09	0,1	0,09	0,08	0,09
ПФО	0,39	0,32	0,3	0,3	0,32	0,29	0,27	0,27
УФО	0,5	0,41	0,42	0,42	0,44	0,41	0,39	0,41
СФО	0,36	0,32	0,35	0,34	0,34	0,32	0,32	0,33
ДВФО	0,4	0,36	0,38	0,4	0,42	0,42	0,4	0,42

Таблица 3. **Регионы с наиболее низкими и высокими значениями уровня смертности от причин, обусловленных алкоголем, в федеральных округах РФ в 2023 г., %**

Table 3. **Regions with the lowest and highest mortality from alcohol-related causes in the federal districts of the Russian Federation in 2023, %**

Федеральный округ	Значение уровня смертности	
	минимальное	максимальное
ЦФО	Рязанская область (0,13)	Ивановская область (0,74)
СЗФО	г. Санкт-Петербург (0,1)	Республика Коми (0,86)
ЮФО	Ростовская область (0,07)	г. Севастополь (0,44)
СКФО	Республика Ингушетия (0,002)	Ставропольский край (0,24)
ПФО	Республика Башкортостан (0,08); Республика Татарстан (0,08)	Чувашская Республика (0,72)
УФО	Тюменская область (0,09)	Челябинская область (0,73)
СФО	Алтайский край (0,13)	Иркутская область (0,59)
ДВФО	Приморский край (0,15)	Чукотский автономный округ (1,59)

уровня смертности, между которыми тем не менее разница в 65 раз. Чукотский автономный округ (ДВФО) и Ставропольский край (СКФО) имеют наибольшие значения уровня смертности в своих округах, вместе с тем разница между показателями не такая значимая (в 6,6 раза).

В целом по России в течение исследуемого периода в структуре причин смерти, обусловленных непосредственно алкоголем, 5 нозологий составляют более 90% случаев, к которым относятся алкогольная кардиомиопатия, случайное отравление (воздействие) алкоголем, алкогольная

 https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203466

Таблица 4. **Структура причин смерти, обусловленных непосредственно алкоголем, в Российской Федерации за 2016–2023 гг., %**

Table 4. **Breakdown of causes of death directly related to alcohol in the Russian Federation for 2016–2023, %**

Причина смерти	Год							
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Алкогольная кардиомиопатия	34,2	32,2	31,4	33,4	34,4	34,3	35,7	35,0
Случайное отравление (воздействие) алкоголем	24,9	25,0	22,6	20,8	20,2	18,4	18,8	18,7
Алкогольная болезнь печени (алкогольные: цирроз, гепатит, фиброз)	21,1	19,7	19,7	20,6	21,0	20,1	19,6	21,5
Дегенерация нервной системы, вызванная алкоголем	5,7	6,2	7,0	6,7	6,0	6,1	6,0	7,1
Отравление и воздействие алкоголем с неопределенными намерениями	5,3	6,5	6,5	6,5	6,3	6,5	7,1	7,9
Синдром зависимости, вызванный употреблением алкоголя (хронический алкоголизм)	4,8	6,5	8,0	7,7	6,6	2,6	2,6	2,4
Пагубное употребление алкоголя	1,7	1,8	2,0	1,9	2,8	3,4	2,3	0,9
Острый панкреатит алкогольной этиологии	0,8	0,9	1,3	1,3	1,5	1,4	1,9	2,0
Алкогольные психозы, энцефалопатия, слабоумие	0,6	0,6	0,5	0,5	0,4	6,5	5,3	3,8
Прочие	0,9	0,8	0,8	0,7	0,8	0,7	0,7	0,8
Всего	100	100	100	100	100	100	100	100

болезнь печени (алкогольный цирроз, гепатит, фиброз), дегенерация нервной системы, вызванная алкоголем, отравление и воздействие алкоголем с неопределенными намерениями (**табл. 4**).

Следует отметить, что алкогольная кардиомиопатия на протяжении всего анализируемого периода в структуре причин смерти, непосредственно обусловленных алкоголем, занимает устойчивое 1-е место, составляя более 1/3 всех регистрированных случаев.

Случайные отравления (воздействия) алкоголем в 2016 г., занимая 2-е место в структуре причин смерти, непосредственно обусловленных алкоголем, составляли 1/4 всех случаев, однако в последующие годы их доля в структуре причин смерти снизилась и в 2023 г. переместилась на 3-е ранговое место с удельным весом 18,7%.

Алкогольная болезнь печени устойчиво составляет 1/5 всех случаев причин смерти, занимая в 2016 г. в структуре причин смерти 3-е ранговое место, а в 2023 г. переместилась на 2-е место.

В структуре причин смерти, непосредственно обусловленных алкоголем, установлен устойчивый рост удельного веса дегенерации нервной системы, вызванной алкоголем, а также отравлений и воздействий алкоголя с неопределенными намерениями; между тем данные нозологии в 2016 г. занимали 4 и 5-е ранговые места соответственно, в 2023 г. их ранговые места поменялись между собой.

Остальные причины смерти, непосредственно обусловленные алкоголем, имеют незначительный удельный вес и не вносят значимый вклад в структуру смертности.

Обсуждение

Результаты, полученные в проведенном исследовании, показывают, что уровень смертности от причин, непосредственно обусловленных алкоголем, ежегодно снижается. В абсолютных числах разница в числе умерших в 2016 и 2023 г. составила 42,2 тыс. человек. Установлено также снижение доли умерших от причин, обусловленных алкоголем, в структуре всех причин с 3,0 до 2,4%.

Ряд исследований указывают о недоучете алкоголь-ассоциированных случаев смерти [7, 8], несмотря на это, представленные в настоящем исследовании данные о вкладе алкоголя в смертность в России, основанные на официальных статистических сведениях, носят оптимистичный характер. С целью дальнейшего сокращения потребления алкоголя, снижения заболеваемости и предотвратимой смертности, обусловленной потреблением алкоголя, а также для увеличения ожидаемой продолжительности здоровой жизни населения в 2023 г. принята Концепция сокращения потребления алкоголя в Российской Федерации на период до 2030 г. и на дальнейшую перспективу [9].

Несмотря на тенденции к снижению смертности от причин, связанных с употреблением алкоголя, в 2020–2021 гг. установлен ее резкий рост, что в значительной степени обусловлено введением карантина в период пандемии и увеличением в этот период употребления алкоголя, в том числе и среди молодежи, и это являлось общемировой тенденцией [10–12].

Самый низкий уровень смертности от алкоголь-ассоциированных состояний за весь исследуемый период наблюдается в СКФО, за которым следует ЮФО, что больше определяется этническими и национальными особенностями населения, проживающего в данных федеральных округах, чем мерами государственного влияния, направленного на снижение потребления алкогольных напитков.

Вызывает беспокойство факт того, что в ДВФО уровень смертности от алкоголь-ассоциированных состояний растет, в отличие от других федеральных округов. Кроме того, в отдельных субъектах ДВФО установлен рост смертности от причин, непосредственно обусловленных алкоголем, не только у взрослого трудоспособного населения [13], но и среди подростков [14].

Высокие уровни смертности от алкоголь-ассоциированных состояний также наблюдаются в УФО, но в отличие от ДВФО, имеются незначительные, но тенденции к снижению данного показателя. Вместе с тем в отдельных регионах УФО установлен рост доли смертельных случаев от

отравления алкоголем и его суррогатами [15], повышение уровня потребления алкогольной продукции [16].

Алкоголь оказывает системное токсическое действие на все органы и системы человека, и наиболее подвержены действию этанола сердце и печень, что отражается в статистике смертности от алкогольной кардиомиопатии, которая занимает 1-е место в структуре смертности от алкоголь-ассоциированных состояний, составляя 34,0–35,0% случаев. Однако отсутствие четких критериев диагностики алкогольной кардиомиопатии в качестве первоначальной причины смерти оставляет открытым вопрос статистического учета и, следовательно, истинного уровня смертности от нее [17, 18]. Алкогольный цирроз, гепатит, фиброз занимают 3-е место в структуре смертности от алкоголь-ассоциированных состояний, составляя 21,0–22,0% случаев в течение анализируемого периода. Проблема недооценки алкогольной болезни печени, так же как и алкогольной кардиомиопатии, носит общемировой характер [19], представленные нами статистические данные являются оптимистичными и поэтому требуют дальнейшего уточнения.

Заключение

В РФ уровень смертности от причин, непосредственно обусловленных алкоголем, ежегодно снижается, так же как и снижается доля умерших от причин, обусловленных алкоголем, в структуре всех причин смертности.

В структуре смертности от алкоголь-ассоциированных причин 5 нозологий составляют более 90% случаев, к которым относятся алкогольная кардиомиопатия, случайное отравление алкоголем, алкогольная болезнь печени, дегенерация нервной системы, а также отравление и воздействие алкоголем с неопределенными намерениями.

Проводимая политика государства, несомненно, способствует уменьшению потребления алкогольной продукции населением и, соответственно, снижению уровня смертности. Вместе с тем в отдельных субъектах РФ более значимая роль в низком уровне потребления спиртосодержащих напитков обусловлена национальной ментальностью. В связи с этим усилия органов государственной власти всех уровней должны быть направлены в большей степени не на введение запретных мер, которые результативны в некоторой степени, а на духовно-нравственное развитие личности, отрицающей алкоголь.

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

ДВФО – Дальневосточный федеральный округ
ПФО – Приволжский федеральный округ
СЗФО – Северо-Западный федеральный округ
СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ
СФО – Сибирский федеральный округ
УФО – Уральский федеральный округ
ЦФО – Центральный федеральный округ
ЮФО – Южный федеральный округ

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global status report on alcohol and health and treatment of substance use disorders. Geneva: World Health Organization, 2024. Available at: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/377960/9789240096745-eng.pdf?sequence=1. Accessed: 01.10.2024.
2. О Концепции реализации государственной политики по снижению масштабов злоупотребления алкогольной продукцией и профилактике алкоголизма среди населения Российской Федерации на период до 2020 года: распоряжение Правительства РФ от 30.12.2009 №2128-р. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_96236/b88ce90c1402afee8a43afd0f24d507e67cc2a83/ Ссылка активна на 01.10.2024 [O Kontseptsii realizatsii gosudarstvennoi politiki po snizheniiu masshtabov zloupotrebleniia alkogol'noi produktsiei i profilaktike alkogolizma sredi naseleniia Rossiiskoi Federatsii na period do 2020 goda: rasporiazhenie Pravitel'stva RF ot 30.12.2009 No. 2128-r. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_96236/b88ce90c1402afee8a43afd0f24d507e67cc2a83/ Accessed: 01.10.2024 (in Russian)].
3. Салагай О.О., Сошкина К.В., Брюн Е.А., и др. Научная оценка степени реализации госполитики по снижению масштабов злоупотребления алкогольной продукцией и профилактике алкоголизма среди населения Российской Федерации на период до 2020 года. *Общественное здоровье.* 2021;1(2):7-11 [Salagay OO, Soshkina KV, Brun EA, et al. Scientific assessment of the degree of implementation of the state policy to reduce abuse of alcoholic products and prevent alcoholism among the population of the Russian Federation until 2020. *Public Health.* 2021;1(2):7-11 (in Russian)]. DOI:10.21045/2782-1676-2021-1-2-5-19
4. Замятнина Е.С. Ассоциированная с алкоголем смертность в России. В кн.: Демография и глобальные вызовы: материалы III Международного демографического форума. Воронеж, 23–25 мая 2024 г. Воронеж: Цифровая полиграфия, 2024 [Zamjatnina ES. Assotsiirovannaia s alkogolem smertnost' v Rossii. V kn.: Demografiia i global'nye vyzovy: materialy III Mezhdunarodnogo demograficheskogo foruma. Voronezh, 23–25 maja 2024 g. Voronezh: Tsifrovaia poligrafiia, 2024 (in Russian)].
5. Freudenheim JL. Alcohol's effects on breast cancer in women. *Alcohol Res.* 2020;40(2):11. DOI:10.35946/arcr.v40.2.11
6. Jun S, Park H, Kim UJ, et al. Cancer risk based on alcohol consumption levels: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health.* 2023;45:e2023092. DOI:10.4178/epih.e2023092
7. Бойцов С.А., Самородская И.В., Семенов В.Ю. Влияние медицинских и немедицинских факторов на смертность населения: роль алкоголя. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2016;26(2):97-105 [Boitsov SA, Samorodskaya IV, Semyonov VYu. Role of medical and

non-medical factors in mortality rate: Alcohol. *Social and Clinical Psychiatry.* 2016;26(2):97-105 (in Russian)].

8. Замятнина Е.С. Обзор методов оценки вклада потребления алкоголя в смертность в России. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2021;3:29-49 [Zamiatnina ES. Review of methods for assessing the contribution of alcohol consumption to mortality in Russia. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics.* 2021;3:29-49 (in Russian)]. DOI:10.24412/2312-2935-2021-3-29-49.
9. Об утверждении Концепции сокращения потребления алкоголя в Российской Федерации на период до 2030 года и на дальнейшую перспективу: распоряжение Правительства РФ от 11.12.2023 №3547-р. Режим доступа: https://www.consultant.ru/law/hotdocs/82981.html. Ссылка активна на 15.01.2025 [Ob utverzhdenii Kontseptsii sokrashcheniia potrebleniia alkogolia v Rossiiskoi Federatsii na period do 2030 goda i na dal'neishuiu perspektivu: rasporiazhenie Pravitel'stva RF ot 11.12.2023 No. 3547-r Available at: https://www.consultant.ru/law/hotdocs/82981.html. Accessed: 15.01.2025 (in Russian)].
10. Cook M, Wilkinson C, Caluzzi G, et al. Qualitative insights on alcohol and other drug consumption during COVID-19. *Drug Alcohol Rev.* 2022;41(6):1263-6. DOI:10.1111/dar.13517
11. Zysset A, Volken T, Amendola S, et al. Change in alcohol consumption and binge drinking in university students during the early COVID-19 pandemic. *Front Public Health.* 2022;10:854350. DOI:10.3389/fpubh.2022.854350
12. Rubio M, van Hooijdonk K, Luijten M, et al. University students' (binge) drinking during COVID-19 lockdowns: An investigation of depression, social context, resilience, and changes in alcohol use. *Soc Sci Med.* 2023;326:115925. DOI:10.1016/j.socscimed.2023.115925
13. Будаев Б.С., Михеев А.С., Тармаева И.Ю., Богданова О.Г. Оценка динамики показателя смертности от алкоголь-ассоциированных причин на региональном уровне. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020;40(3):88-98 [Budaev BS, Mikheev AS, Tarmayeva IYu, Bogdanova OG. Assessment of the dynamics of mortality from alcohol-related causes at the regional level. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2020;40(3):88-98 (in Russian)]. DOI:10.15372/SSMJ20200313
14. Ракицкая Е.В., Рзянкина М.Ф. Здоровье подростков Дальневосточного федерального округа: современные тенденции, вызовы и пути преодоления. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2022;3:72-80 [Rakitskaya EV, Rzyankina MF. Adolescent health in the Far Eastern federal district: Current trends, challenges and ways to overcome them. *Far Eastern Medical Journal.* 2022;3:72-80 (in Russian)]. DOI:10.35177/1994-5191-2022-3-12
15. Хохлов М.С., Уманский М.С. Основные показатели наркологической ситуации в Тюменской области в 2017–2021 гг. *Академический журнал Западной Сибири.* 2022;18(1):43-8 [Khokhlov MS, Umansky MS. The main indicators of the narcological situation in the Tyumen region in 2017–2021. *Academic Journal of West Siberia.* 2022;18(1):43-8 (in Russian)]. DOI:10.32878/sibir.22-18-01(94)-43-48
16. Киржанова В.В., Бабушкина Е.И. Особенности женского алкоголизма. *Медицина.* 2024;12(4):119-32 [Kirzhanova VV, Babushkina EI. Features of female alcoholism. *Medicine.* 2024;12(4):119-32 (in Russian)]. DOI:10.29234/2308-9113-2024-12-4-119-132
17. Самородская И.В., Какорина Е.П., Чернявская Т.К. Смертность от алкогольной кардиомиопатии: фактические данные и проблемы статистического учета. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(11):5498 [Samorodskaya IV, Kakorina EP, Chernyavskaya TK. Mortality from alcoholic cardiomyopathy: evidence and statistical problems. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(11):5498 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5498
18. Кобалава Ж.Д., Лазарев П.В., Гончаров А.С. Современный взгляд на проблемы патогенеза, диагностики и лечения алкогольной кардиомиопатии. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(11):164-72 [Kobalava ZhD, Lazarev PV, Goncharov AS. A modern view on the pathogenesis, diagnosis and treatment of alcoholic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(11):164-72 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-11-164-172
19. Asrani SK, Larson JJ, Yawn B, et al. Underestimation of liver-related mortality in the United States. *Gastroenterology.* 2013;145(2):375-82.e1-2. DOI:10.1053/j.gastro.2013.04.005

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.03.2025

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203453

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Криптогенная стеатотическая болезнь печени: клинико-инструментальное исследование

А.А. Гончаров✉[1], В.А. Исаков[1], И.В. Маев[2]

[1]ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. В 2023 г. опубликована новая классификация заболеваний, проявляющихся стеатозом печени, в которой введено несколько новых нозологических единиц, включая криптогенную стеатотическую болезнь печени (КСБП).

Цель. Оценить распространенность КСБП в структуре заболеваний, проявляющихся стеатозом печени, и ее клинико-инструментальную характеристику.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ базы данных, включающей 4673 пациента, у которых оценивались стеатоз и фиброз печени. Критерии КСБП и других заболеваний печени основывались на рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени. Степени стеатоза и стадии фиброза печени определялись при помощи вибрационно контролируемой транзиентной эластографии печени с оценкой контролируемого параметра затухания ультразвукового сигнала. Состав тела пациентов изучался с помощью биоимпедансометрии. Проводилось исследование показателей жирового и углеводного обмена крови.

Результаты. Распространенность КСБП составила 0,8% (n=22) среди пациентов с выявленным стеатозом печени (n=2643). В группе КСБП по сравнению с группой стеатотической болезни печени, ассоциированной с метаболической дисфункцией, 3-я степень стеатоза печени S3 (27,3% против 67,6%; p<0,001) и стадии фиброза F2–F4 (9,1% против 29,3%; p=0,02) встречались достоверно реже. Группа КСБП отличалась от группы контроля (n=266) без стеатоза и фиброза печени индексом массы тела (медиана [Q1–Q3]: 24,1 [22,1–24,5] кг/м^2 против 22,4 [20,7–23,7] кг/м^2; p=0,008) за счет жировой массы (19,0 [16,6–26,7] кг против 16,4 [12,2–20,5] кг; p=0,03). Группа КСБП достоверно не отличалась от контрольной группы половозрастной структурой, показателями липидного профиля и углеводного обмена.

Заключение. КСБП является редким заболеванием. Пациенты с КСБП от лиц контрольной группы отличаются только жировой массой, при этом индекс массы тела у обеих групп находится в пределах нормальных значений. Показатели жирового и углеводного обмена в группе КСБП не отличаются от таковых у практически здоровых лиц.

Ключевые слова: криптогенная стеатотическая болезнь печени, стеатотическая болезнь печени, ассоциированная с метаболической дисфункцией, контролируемый параметр затухания

Для цитирования: Гончаров А.А., Исаков В.А., Маев И.В. Криптогенная стеатотическая болезнь печени: клинико-инструментальное исследование. Терапевтический архив. 2025;97(12):987–993. DOI: 10.26442/00403660.2025.12.203453

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

Cryptogenic steatotic liver disease: a clinical and instrumental study

Alexey A. Goncharov✉[1], Vasily A. Isakov[1], Igor V. Maev[2]

[1]Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia;
[2]Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Background. Recent classification of steatotic liver disorders was published in 2023, where a new form – cryptogenic steatotic liver disease (CSLD) was introduced.

Aim. To assess the prevalence of CSLD within the spectrum of liver disorders associated with steatosis, and to describe its clinical and instrumental characteristics.

Materials and methods. A retrospective search was performed in the database of subjects underwent vibration-controlled transient liver elastography (n=4,673). Criteria of CSLD and other steatotic liver diseases were based on EASL guidelines. Liver stiffness and data of controlled attenuation parameter assessment were used to establish stage of liver fibrosis and degree of steatosis of the liver. Body composition was evaluated using bioimpedance analysis. Serum parameters of lipid and carbohydrate metabolism were assessed.

Results. CSLD was found in 22 (0.8%) of total number of subjects with the presence of hepatic steatosis (n=2,643). Advanced stages of fibrosis (F2–F4) and degree of steatosis (S3) were less prevalent in CSLD group compared to MASLD: 9.1% vs 29.3%; p=0.02; S3 27.3% vs 67.6%; p<0.001 accordingly. Compared to the control group (n=266) without steatosis and fibrosis, patients with CSLD had a greater body mass index (Median [Q1–Q3]: 24.1 [22.1–24.5] kg/m^2 vs 22.4 [20.7–23.7] kg/m^2; p=0.008), primarily due to greater fat mass (19.0 [16.6–26.7] kg vs 16.4 [12.2–20.5] kg; p=0.03). No significant difference was found between the CSLD and the control group on the demographic characteristics, serum lipid and carbohydrate metabolism parameters.

Conclusion. CSLD is a rare condition. Patients with CSLD had greater fat mass compared to the control group; however, both groups were characterized by normal values of body mass index, serum lipid and carbohydrate metabolic parameters.

Keywords: cryptogenic steatotic liver disease, metabolic associated steatotic liver disease, controlled attenuation parameter

For citation: Goncharov AA, Isakov VA, Maev IV. Cryptogenic steatotic liver disease: a clinical and instrumental study. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(12):987–993. DOI:10.26442/00403660.2025.12.203453

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Гончаров Алексей Александрович** – мл. науч. сотр. отд-ния гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». E-mail: thisalexis@gmail.com

Исаков Василий Андреевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

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

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

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

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

 https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203453

Введение

Стеатоз печени – признак группы этиологически разнородных заболеваний. Он характеризуется главным образом накоплением избыточного макровезикулярного жира (>5% гепатоцитов) из-за нарушения гомеостатических механизмов, регулирующих синтез и утилизацию липидов в печени [1–3].

В июне 2023 г. в результате работы широкого круга научных сообществ по изучению заболеваний печени опубликована новая номенклатура этих состояний, содержащая кардинальные изменения по сравнению с предыдущими классификациями [4–7]. В предыдущих классификациях неалкогольная жировая болезнь печени – группа гетерогенных заболеваний, которая проявляется в первую очередь стеатозом печени, не связанным с другими причинами, такими как вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания печени, болезни накопления и т.д. В сущности неалкогольная жировая болезнь печени являлась диагнозом исключения, однако по новой номенклатуре данная нозология переклассифицируется в стеатотическую болезнь печени, ассоциированную с метаболической дисфункцией (МАСБП) – заболевание, проявляющееся стеатозом печени, не связанным с другими причинами, при котором пациент подпадает хотя бы под один кардиометаболический критерий (КМК); **табл. 1**. Второй новой нозологической единицей является заболевание печени, при котором МАСБП сочетается со злоупотреблением алкоголем свыше 140 г/нед для женщин и свыше 210 г/нед – для мужчин. Третьей новой нозологической единицей стала криптогенная стеатотическая болезнь печени (КСБП), при которой выявленный с помощью инструментальных методов стеатоз печени не связан ни с одним этиологическим фактором, включая КМК. По разным оценкам, КСБП в структуре заболеваний печени, проявляющихся стеатозом, занимает от 0,1 до 3,3% [8–16]. При этом КСБП протекает легче, чем МАСБП: ей не сопутствует фиброз и цирроз печени [10]. Тем не менее причины и патофизиологические механизмы развития данного состояния не ясны.

Цель исследования – оценка распространенности КСБП в структуре заболеваний, характеризующихся стеатозом печени, а также исследование особенностей данных состояний по сравнению с пациентами из группы контроля без стеатоза, фиброза печени и не подпадающих ни под один из КМК и пациентов с МАСБП.

Материалы и методы

В качестве материала исследования послужили данные обследования 4673 пациентов Клиники лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологий», полученные в период с 2021 по 2024 г. До включения в исследование все пациенты дали информированное согласие на участие. Исследование одобрено комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (выписка из протокола №5 от 15.06.2021), соответствует с Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г.) и ее последующими поправками.

Оценка степеней стеатоза и стадий фиброза печени осуществлялась при помощи вибрационно контролируемой транзиентной эластографии печени (Fibroscan®, EchoSens, Франция), которая выполнялась пациентам натощак по стандартному протоколу, а также в соответствии с рекомендациями производителя при помощи аппарата FibroScan 530. В зависимости от конституции пациента использовались датчики M или XL. Эластичность печени (liver stiffness – LS) оценивалась по 10 удачным измерениям.

Таблица 1. **Кардиометаболические критерии [4, 5]**
Table 1. **Cardiometabolic criteria [4, 5]**

№	Критерий
1	ИМТ≥25 кг/м^2 или окружность талии ≥94 см (мужчины), ≥80 (женщины)
2	Глюкоза натощак ≥5,6 ммоль/л, или глюкоза ≥7,8 ммоль/л через 2 ч после нагрузки в ходе проведения перорального глюкозотолерантного теста, или HbA_{1c}≥5,7%, или СД 2, или лечение СД 2
3	АД≥130/85 или антигипертензивная терапия
4	ТГ≥1,7 ммоль/л или гиполипидемическая терапия
5	ЛПВП≤1,0 ммоль/л (мужчины), ≤1,3 ммоль/л (женщины)

Примечание. HbA_{1c} – гликированный гемоглобин, АД – артериальное давление.

Вариабельность LS оценивалась по соотношению интерквартильного размаха (interquartile range – IQR) LS и медианы LS (соотношение IQR/Median). Полученные результаты измерений не включались в анализ, если присутствовал по крайней мере один из следующих признаков: <10 удачных измерений, <60% удачных измерений или IQR/Median ≥0,30 [17]. Контролируемый параметр затухания (controlled attenuation parameter – CAP), характеризующий стеатоз печени, измеряли при помощи системы вибрационно контролируемой транзиентной эластографии печени с CAP. Степени стеатоза по CAP определены как: S1: 248–267 дБ/м; S2: 268–279 дБ/м; S3: ≥280 дБ/м [18]. Стадии фиброза печени определены как: F0: <6,5 кПа; F1: 6,5–7,19 кПа; F2: 7,2–9,59 кПа; F3: 9,6–14,59 кПа; F4: >14,6 кПа [19].

Из исследования исключались пациенты с диагностированными заболеваниями печени и заболеваниями, которые могут сопровождаться стеатозом печени (**рис. 1**): вирусный гепатит B – HBV (определение HBs-антигена, антител к HBs-антигену, ДНК вируса гепатита B), вирусный гепатит C – HCV (определение РНК HCV, антитела к HCV), аутоиммунные заболевания печени, такие как первичный билиарный холангит и аутоиммунный гепатит (определение AMA-M2, ANA, антител к LKM1, LC1, SLA), болезни накопления, такие как болезнь Вильсона и гликогенозы, воспалительные заболевания кишечника (колоноскопия с биопсией), целиакия (определение антител к тканевой трансглутаминазе, антител к эндомизию, антител к деамидированным пептидам глиадина), некомпенсированный гипотиреоз (определение уровня тиреотропного гормона, свободных тиреоидных гормонов T3 и T4). Также исключались пациенты, принимавшие препараты, способствующие развитию стеатоза печени (глюкокортикоиды, метотрексат, амиодарон и т.д.), употреблявшие алкоголь в количестве, превышающем уровни безопасного потребления (вопросники AUDIT и CAGE), перенесшие хирургические операции с резекцией любых отделов желудка и кишечника, резекции и трансплантацию печени в анамнезе, имевшие белково-энергетическую недостаточность.

МАСБП диагностирована при наличии стеатоза печени, отсутствии заболеваний печени другой этиологии (**см. рис. 1**), при соответствии как минимум одному КМК (**см. табл. 1**). Стеатотическая печень, ассоциированная с метаболической дисфункцией, диагностирована при наличии хотя бы одного КМК, отсутствии заболеваний печени

Рис. 1. **Алгоритм отбора пациентов в исследование.**

Примечание. АБП – алкогольная болезнь печени.

Fig. 1. **Algorithm for selecting patients in the study.**

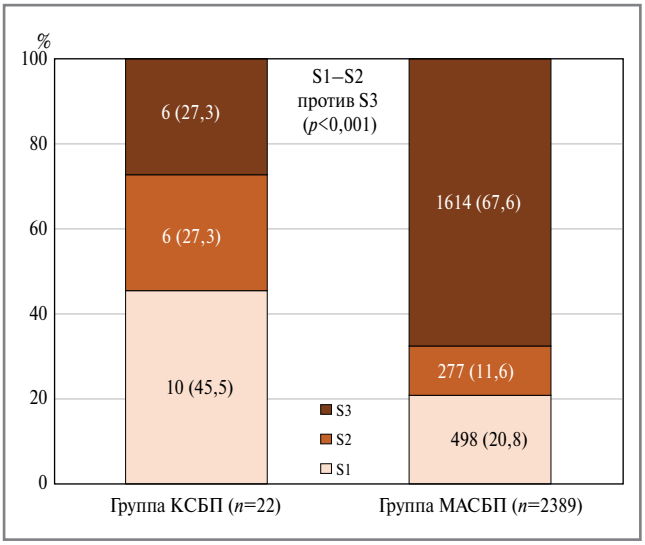


Рис. 2. **Распространенность степеней стеатоза печени в группе КСБП и МАСБП.**

Fig. 2. **Prevalence of liver steatosis degrees in the cryptogenic steatotic liver disease (CSLD) and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) groups.**

другой этиологии, CAP≥248 дБ/м, аланинаминотрансферазы (АЛТ)<35 Ед/л, что соответствует простому стеатозу печени согласно предыдущей классификации. Стеатогепатит, ассоциированный с метаболической дисфункцией, диагностирован на основании отсутствия заболеваний печени другой этиологии, CAP≥248 дБ/м и стойкого увеличения (6 мес и более) активности АЛТ>35 Ед/л, что соответствует неалкогольному стеатогепатиту предыдущей классификации. КСБП диагностирована при наличии стеатоза печени, отсутствии заболеваний печени другой этиологии (**см. рис. 1**), несоответствии ни одному КМК (**см. табл. 1**).

Контрольная группа сформирована из практически здоровых лиц без стеатоза и фиброза печени, с отсутствием других заболеваний печени и не употребляющих алкоголь в количестве, превышающем уровни безопасного потребления по вопросникам CAGE и AUDIT (**см. рис. 1**), при несоответствии ни одному КМК (**см. табл. 1**).

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

Проверку данных на нормальность распределения проводили с использованием непараметрического теста Лиллиефорса, сравнение качественных показателей – при помощи критерия χ^2, сравнение количественных показателей – при помощи U-критерия Манна–Уитни. Различия считались достоверными при $p<0,05$. Для всех показателей рассчитаны медианы, первый и третий квартили (*Me* [Q1–Q3]). Обработка и анализ статистических данных проводились при помощи Statistica13.0 (StatSoft Inc., США), MS Excel 2013 (Microsoft, США).

Результаты

В этиологической структуре заболеваний печени, проявляющихся стеатозом, в данном исследовании 0,8% (*n*=22) составляла КСБП, а наиболее частой причиной стеатоза являлась МАСБП, на которую приходилось 90,4% (*n*=2389). Оставшиеся 8,8% (*n*=232) заняли заболевания печени различной этиологии (**см. рис. 1**).

При исследовании распространенности степеней стеатоза печени в группе МАСБП превалировала 3-я степень стеатоза по сравнению с группой КСБП (**рис. 2**). При исследовании распространенности стадий фиброза печени при КСБП не обнаружено пациентов с фиброзом стадий F3–F4, тогда как при МАСБП данная группа пациентов составляла 14,7% (**рис. 3**). При анализе распространенности повышения уровня АЛТ≥35 Ед/л, что является критерием стеатогепатита, в группе КСБП по сравнению с группой МАСБП статистически значимых отличий не обнаружено (13,6 против 29,2%; $p=0,1$).

По сравнению с контрольной группой в группе КСБП оказались выше показатели индекса массы тела (ИМТ) за счет жировой массы и области висцерального жира (**табл. 2**). По другим антропометрическим показателям

 https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203453

отличий между контрольной группой и группой КСБП не найдено (**см. табл. 2**). Группа КСБП отличалась от группы МАСБП по всем рассмотренным показателям: последние оказались старше, с большим ИМТ и имели значения жировой массы и области висцерального жира как минимум в 2,5 раза больше (**см. табл. 2**). Не обнаружено отличий ни в одном показателе биохимии крови между группой КСБП и контрольной группой (**табл. 3**). По результатам эластографии печени группа КСБП отличалась от контрольной группы лишь показателем САР (**табл. 4**). Группа КСБП отличалась от группы МАСБП по всем рассмотренным показателям, кроме липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), общего холестерина и аспартатаминотрансферазы – АСТ (**см. табл. 3**). Так, в частности, уровень триглицеридов (ТГ) крови оказался в среднем в 2 раза выше у больных МАСБП.

Обсуждение

Данное исследование является первым в России в оценке распространенности КСБП и представлении ее клинико-инструментальной характеристики. На данный момент в литературе встречается мало подобных исследований: поиск в PubMed по запросу «cryptogenic SLD» (cryptogenic steatotic liver disease) дал всего 44 результата. При этом большинство из этих исследований направлено на определение распространенности КСБП в популяции людей с заболеваниями, проявляющимися стеатозом печени. В значительной части этих исследований, в отличие от нашего, не дана полная характеристика стеатоза печени по степеням ввиду того, что для определения стеатоза печени использовался метод ультразвукового исследования (УЗИ), не являющийся количественным.

В исследовании S. Ciardullo и соавт. обнаружена крайне низкая распространенность КСБП (*n*=3; 0,1%) среди популяции взрослых американцев, участвующих в 2017–2020 гг. в циклах национального исследования здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey) [8]. S. Gawrieh и соавт. в исследовании особенностей МАСБП, МАСБП с избыточным употреблением алкоголя и КСБП среди людей с ВИЧ-инфекцией в США отмечают распространенность последней лишь у 0,6% (*n*=6). В данной группе отсутствовали пациенты с фиброзом F2–F4, а уровень ТГ, ЛПНП и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) сопоставим с группой людей без стеатоза печени [9]. В исследовании рисков развития атеросклероза среди большой когорты лиц (*n*=17 595) Тайваньского биобанка КСБП по данным УЗИ печени обнаружена у 3,5% [11]. При этом степень атеросклеротического поражения сосудов у данных лиц оказалась ниже, чем у лиц с МАСБП [11].

Наши данные в значительной части подтверждают выводы этих исследований. Распространенность КСБП колеблется в пределах 3% от общей популяции пациентов с заболеваниями, проявляющимися стеатозом печени [7–16] (в нашем исследовании 0,8%; *n*=22). Также, по нашим данным, пациенты с КСБП оказались моложе (**см. табл. 2**), чем

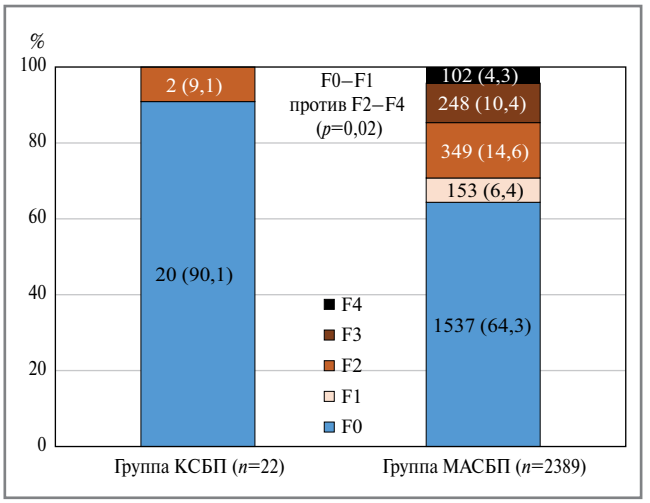


Рис. 3. **Распространенность стадий фиброза печени в группе КСБП и МАСБП.**

Fig. 3. **Prevalence of liver fibrosis stages in the CSLD and MASLD groups.**

Таблица 2. **Сравнение данных антропометрии и биоимпедансометрии в группах контроля, КСБП, МАСБП**

Table 2. **Comparison of anthropometric data and data of bioimpedancemetry in the control, CSLD, and MASLD groups**

	Контрольная группа (*n*=266) *Me* [Q1–Q3]	Группа КСБП (*n*=22) *Me* [Q1–Q3]	Группа МАСБП (*n*=2389) *Me* [Q1–Q3]
Пол, мужчины (%)/женщины (%)	68 (25,6)/198 (74,4)	4 (18,2)/18 (81,8)	614 (25,7)/1775 (74,3)
Возраст, лет	41,0 [30,0–49,8]	**45,0 [38,5–54,3]**	**56,0 [47,0 – 64,0]***
Масса тела, кг	62 [57–69]	**63 [60–70]**	**98 [85–115]*****
ИМТ, кг/м^2	**22,4 [20,7–23,7]**	**24,1 [22,1–24,5]**†**	**35,3 [31,2–40,6]*****
Окружность талии, см	74 [70–77]	**75 [73–76]**	**104 [95–113]*****
Окружность бедер, см	95 [92–98]	**93 [92–94]**	**113 [106–120]*****
Соотношение окружности талии и окружности бедер	0,75 [0,72–0,79]	**0,80 [0,75–0,82]**	**0,91 [0,86–0,97]*****
Общее количество воды в организме, л	31,2 [28,7–36,0]	**31,7 [30,1–37,1]**	**38,8 [34,4–45,9]***
Жировая масса, кг	**16,4 [12,2–20,5]**	**19,0 [16,6–26,7]**†**	**43,0 [33,9–53,8]*****
Тощая масса, кг	40,2 [36,9–46,3]	**40,7 [38,5–47,3]**	**49,8 [44,2–58,9]***
Масса скелетной мускулатуры, кг	23,2 [21,2–27,1]	**23,6 [22,4–27,0]**	**29,3 [25,7–34,9]***
Процент жировой массы, %	28,1 [20,8–32,7]	**31,1 [24,2–34,9]**	**45,4 [39,0–50,3]*****
Область висцерального жира, см^2	**71 [53–97]**	**83 [68–126]**†**	**216 [173–250]*****

Примечание. Здесь и далее в табл. 3, 4: сравнение производится между контрольной группой и группой КСБП (†), группой КСБП и группой МАСБП (*); *0,05>*p*≥0,001; **0,001>*p*≥0,0001; ***0,0001>*p*; †0,05>*p*≥0,001; ††0,001>*p*≥0,0001; †††0,0001>*p*.

Таблица 3. **Сравнение данных биохимического анализа крови в группах контроля, КСБП и МАСБП**
Table 3. **Comparison of blood biochemistry data in the control, CSLD and MASLD groups**

	Контрольная группа (*n*=266) *Me* [Q1–Q3]	Группа КСБП (*n*=22) *Me* [Q1–Q3]	Группа МАСБП (*n*=2389) *Me* [Q1–Q3]
ЩФ, Ед/л	54,9 [46,6–69,3]	**60,1 [46,1–67,2]**	**71,5 [59,2–86,8]***
γ-ГТП, Ед/л	16,4 [13,0–21,0]	**21,5 [14,9–29,8]**	**28,4 [20,4–44,3]***
ЛПНП, ммоль/л	3,2 [2,7–3,8]	3,2 [2,7–4,0]	3,5 [2,8–4,2]
ТГ, ммоль/л	0,8 [0,6 – 1,0]	**0,7 [0,6–0,9]**	1,5 [1,1–2,2]***
АЛТ, Ед/л	15,3 [11,9–20,6]	**20,0 [11,0–30,0]**	**26,0 [18,7–40,0]***
АСТ, Ед/л	19,2 [16,3–23,7]	21,3 [17,6–27,5]	**24,0 [19,6–31,1]**
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 [4,3–5,8]	5,3 [4,6–5,9]	5,3 [4,5–6,2]
$HbA_{1c,}$ %	5,2 [5–5,4]	5,3 [5,2–5,4]	5,8 [5,4–6,2]**
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,9 [4,6–5,1]	4,8 [4,7–5,1]	5,6 [5,2–6,2]***
HOMA-IR	0,9 [0,6–1,3]	1,0 [0,5–1,3]	2,7 [1,9–4,2]***

Примечание. ЩФ – щелочная фосфатаза, γ-ГТП – глутамилтранспептидаза.

Таблица 4. **Сравнение данных эластографии печени в группах контроля, КСБП и МАСБП**
Table 4. **Comparison of liver elastography data in the control, CSLD and MASLD groups**

	Контрольная группа (n=266) *Me* [Q1–Q3]	Группа КСБП (n=22) *Me* [Q1–Q3]	Группа МАСБП (n=2389) *Me* [Q1–Q3]
LS, кПа	4,4 [3,8–5,1]	5,1 [3,7–5,7]	5,7 [4,7–7,7]*
CAP, дБ/м	**193 [176–215]**	**274 [256–283]†††**	**299 [272–331]*****

пациенты с МАСБП, как показано в другом исследовании [11]. По данным этого же исследования в группе КСБП преобладали женщины, однако мы таких различий не обнаружили: (81,8% против 74,3%; *p*=0,4). Для пациентов с КСБП характерны более низкие показатели липидного и углеводного обмена, реже встречались тяжелые степени стеатоза и фиброза [11], что подтверждают результаты нашего исследования (**см. рис. 2, 3**).

Хотя в нашем исследовании не обнаружено отличий в показателях биохимического анализа крови между группой контроля и группой КСБП (**см. табл. 3**), сравнение данных биоимпедансометрии показало, что в группе криптогенного стеатоза оказался выше показатель общей жировой массы тела и области висцерального жира (**см. табл. 2**). Данный факт может говорить о потенциальной схожести патофизиологических процессов, происходящих при КСБП и МАСБП, и не позволяет обособить первое от второго подобно тому, как это представляют другие исследователи [11]. С другой стороны, T. Wu и соавт. показали, что при КСБП присутствуют признаки инсулинорезистентности (более высокий HOMA-IR по сравнению с контрольной группой) [12]. В нашем исследовании HOMA-IR не отличался между группой КСБП и контрольной группой (**см. табл. 3**).

Также стоит сказать об оценке области висцерального жира при помощи метода биоимпедансометрии. Исследование области висцерального жира методом биоимпедансометрии показало умеренную корреляцию данного показателя с объемом висцерального жира по данным компьютерной томографии (r=0,64) [20]. В другом исследовании оценка области висцерального жира методом биоимпедансометрии слабо коррелировала с оценкой области висцерального жира при помощи магнитно-резонансной томографии – МРТ (r=0,13–0,44) [21]. Аналогичные результаты получены и в большом когортном исследовании данных биобанка Великобритании (*n*=4558), в котором обнаружена слабая корреляция между оценкой области висцерального жира методом биоимпедансометрии и оценкой этого показателя методом трехмерной МРТ (r=0,49) [22]. В данных работах отмечается, что оценка области висцерального жира при помощи биоимпедансометрии должна использоваться в качестве скринингового метода, поскольку данный метод занижает оценку висцерального жира по сравнению с методами визуализации. Таким образом, установленное нами различие в области висцерального жира между пациентами с КСБП и контрольной группой (**см. табл. 2**), скорее всего, стало бы еще больше при использовании в его оценке компьютерной томографии или МРТ.

У описанных различий в характеристиках пациентов с КСБП и других исследованных групп может быть два объяснения. Во-первых, пациенты с КСБП на момент исследования могут не иметь выраженных кардиометаболических факторов риска, таких как ожирение, инсулинорезистентность и гиперлипидемия. Во-вторых, возможно воздействие специфических, в том числе генетических факторов, способствующих раннему развитию стеатоза печени при нормальной массе тела и без других метаболических нарушений. Эти гипотезы не исключают друг друга и могут отражать гетерогенность течения заболевания в данной группе. При этом наличие стеатоза печени даже при отсутствии выраженных метаболических нарушений может со временем способствовать их развитию, что требует дополнительных эпидемиологических исследований. Следует отметить, что, хотя КСБП ассоциирована с меньшей тяжестью стеатоза и отсутствием выраженного фиброза печени по сравнению с МАСБП, на данный момент течение заболевания и его исходы неизвестны. У части пациентов возможен переход КСБП в классическую МАСБП при присоединении других метаболически ассоциированных заболеваний. Также неизвестны факторы, лежащие в основе появления КСБП, в том числе генетические и средовые факторы, включая питание и образ жизни.

Из нашего исследования распространенности КСБП следует неочевидный, на первый взгляд, но важный прак-

тический вывод – наличие непрогрессирующего стеатоза печени представляет собой чрезвычайно редкое явление. Более 90% больных с выявленным стеатозом печени представляют собой пациентов с МАСБП или МАСБП в сочетании со злоупотреблением алкоголем, у которых заболевание прогрессирует с разной скоростью и существенно влияет на течение и исходы ассоциированных с ними других метаболических заболеваний, таких как дислипидемии, сахарный диабет 2-го типа и др. В связи с этим очевидно, что выявление стеатоза печени с помощью любого метода визуализации, включая УЗИ брюшной полости, у пациента без активных жалоб должно стать не простой констатацией факта, а толчком для выявления у него КМК с последующим дообследованием, установлением степени стеатоза и стадии фиброза печени, ассоциированных метаболических заболеваний и использованием всего арсенала профилактических, а в случае необходимости – и лечебных мероприятий.

Заключение

КСБП является редким заболеванием. От лиц без стеатоза печени пациенты с КСБП отличаются только жировой массой тела, при этом ИМТ у них находится в пределах нормальных значений. Показатели жирового и углеводного обмена у них не отличаются от таковых у практически здоровых лиц.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (протокол №5 от 15.06.2021). 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 of Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety (protocol No. 5 dated 15.06.2021). 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.

Источник финансирования. Публикация подготовлена в рамках выполнения ФИ FGMF-2025-0003.

Funding source. Fundamental research FGMF-2025-0003.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
ИМТ – индекс массы тела
КМК – кардиометаболический критерий
КСБП – криптогенная стеатотическая болезнь печени
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МАСБП – стеатотическая болезнь печени, ассоциированная с метаболической дисфункцией
МРТ – магнитно-резонансная томография
ТГ – триглицериды
УЗИ – ультразвуковое исследование
CAP (controlled attenuation parameter) – контролируемый параметр затухания
HBV – вирусный гепатит B
HCV – вирусный гепатит C
IQR (interquartile range) – интерквартильный размах
LS (liver stiffness) – эластичность печени

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:16. DOI:10.21037/tgh.2019.09.08
2. Li Y, Yang P, Ye J, et al. Updated mechanisms of MASLD pathogenesis. *Lipids Health Dis.* 2024;23(1):117. DOI:10.1186/s12944-024-02108-x
3. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. *Consilium Medicum.* 2023;25(5):313-9 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavy YuA. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Russia: a meta-analysis. *Consilium Medicum.* 2023;25(5):313-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2023.5.202155
4. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024;81(3):492-542. DOI:10.1016/j.jhep.2024.04.031
5. Cusi K, Abdelmalek MF, Apovian CM, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People With Diabetes: The Need for Screening and Early Intervention. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2025;48(7):1057-82. DOI:10.2337/dci24-0094
6. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* 2023;79(6):1542-56. DOI:10.1016/j.jhep.2023.06.003
7. Kanwal F, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Rinella ME. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Update and impact of new nomenclature on the American Association for the Study of Liver Diseases practice guidance on nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2024;79(5):1212-9. DOI:10.1097/HEP.0000000000000670
8. Ciardullo S, Carbone M, Invernizzi P, Perseghin G. Exploring the landscape of steatotic liver disease in the general US population. *Liver Int.* 2023;43(11):2425-33. DOI:10.1111/liv.15695

9. Gawrieh S, Vilar-Gomez E, Woreta TA, et al. Prevalence of steatotic liver disease, MASLD, MetALD and significant fibrosis in people with HIV in the United States. *Aliment PharmacolTher.* 2024;59(5):666-79. DOI:10.1111/apt.17849
10. Lee CM, Yoon EL, Kim M, et al. Prevalence, distribution, and hepatic fibrosis burden of the different subtypes of steatotic liver disease in primary care settings. *Hepatology.* 2024;79(6):1393-400. DOI:10.1097/HEP.0000000000000664
11. Wang SW, Hsieh TH, Cheng YM, et al. Liver and atherosclerotic risks of patients with cryptogenic steatotic liver disease. *Hepatol Int.* 2024;18(3):943-51. DOI:10.1007/s12072-023-10624-8
12. Wu T, Ye J, Mo S, et al. Impact of nomenclature as metabolic associated steatotic liver disease on steatotic liver disease prevalence and screening: a prospective population survey in Asians. *J Gastroenterol Hepatol.* 2024;39(8):1636-47. DOI:10.1111/jgh.16554
13. Miwa T, Tajirika S, Imamura N, et al. Prevalence of Steatotic Liver Disease Based on a New Nomenclature in the Japanese Population: A Health Checkup-Based Cross-Sectional Study. *J Clin Med.* 2024;13(4):1158. DOI:10.3390/jcm13041158
14. Baek JW, Yang YS, Jung KJ, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, liver fibrosis and risk of cardiovascular disease: A prospective cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2024;34(12):262329. DOI:10.1016/j.numecd.2024.09.001
15. Spencer-Sandino M, Godoy F, Huidobro L, et al. New steatotic liver disease criteria diagnostic performance in an agricultural population in Chile. *Ann Hepatol.* 2025;30(2):101919. DOI:10.1016/j.aohep.2025.101919
16. Kim A, Kang D, Choi SC, et al. Steatotic liver disease and its newly proposed sub-classifications correlate with progression of the coronary artery calcium score. *PLoS One.* 2024;19(3):e0301126. DOI:10.1371/journal.pone.0301126
17. Сасунова А.Н., Гончаров А.А., Гаппарова К.М., Исаков В.А. Взаимосвязь сахарного диабета и неалкогольной жировой болезни печени: клинико-инструментальное парное исследование. *Терапевтический архив.* 2024;96(8):764-70 [Sasunova AN, Goncharov AA, Gapparova KM, Isakov VA. Relationship between diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease: a clinical and instrumental paired study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2024;96(8):764-70 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.08.202810
18. Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol.* 2017;66(5):1022-30. DOI:10.1016/j.jhep.2016.12.022
19. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, et al. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol.* 2011;54(4):650-9. DOI:10.1016/j.jhep.2010.07.033
20. Park KS, Lee DH, Lee J, et al. Comparison between two methods of bioelectrical impedance analyses for accuracy in measuring abdominal visceral fat area. *J Diabetes Complications.* 2016;30(2):343-9. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2015.10.014
21. Chaudry O, Grimm A, Friedberger A, et al. Magnetic Resonance Imaging and Bioelectrical Impedance Analysis to Assess Visceral and Abdominal Adipose Tissue. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(2):277-83. DOI:10.1002/oby.22712
22. Chan B, Yu Y, Huang F, Vardhanabhuti V. Towards visceral fat estimation at population scale: correlation of visceral adipose tissue assessment using three-dimensional cross-sectional imaging with BIA, DXA, and single-slice CT. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1211696. DOI:10.3389/fendo.2023.1211696

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.07.2025

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203510

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на течение сердечной недостаточности у пациентов с амилоидной кардиомиопатией: результаты пилотного одноцентрового рандомизированного исследования

А.А. Шошина✉, С.Н. Насонова, И.В. Жиров, С.Н. Терещенко

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

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГКТ-2) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне амилоидной кардиомиопатии (АКМП).

Материалы и методы. Включены 50 пациентов с ХСН на фоне различных типов АКМП, рандомизированы в две группы в соотношении 1:1. В 1-й группе (n=25) к базисной терапии добавлен прием иНГКТ-2. Во 2-й группе (n=25) пациенты получали только базисную терапию. Срок наблюдения составил 6 мес. Оценивались клинико-функциональный статус, динамика лабораторных маркеров, параметров эхокардиографии, частота повторных госпитализаций и наличие сердечно-сосудистых событий.

Результаты. Терапия иНГКТ-2 хорошо переносилась, являлась безопасной. Частота повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН оказалась выше во 2-й группе (p=0,048), случаи госпитализации во 2-й группе наступали статистически значимо раньше (p=0,017). Летальность в 1-й группе составила 4% (1 случай), во 2-й группе – 16% (4 случая), обусловлена прогрессирующими явлениями ХСН. В 1-й группе увеличилась проходимая дистанция согласно тесту с 6-минутной ходьбой (p<0,001), повысилось качество жизни по опроснику Миннесотского университета специально для больных с ХСН (p<0,001), уменьшилась выраженность одышки (p<0,001), улучшилось клиническое состояние согласно шкале оценки клинического состояния (p<0,001), в то время как во 2-й группе произошло статистически значимое ухудшение клинико-функционального статуса. Динамика уровня N-концевого мозгового натрийуретического пропептида и тропонина оказалась положительной в 1-й группе и отрицательной – во 2-й группе (p=0,001 и <0,001 соответственно). Значимых изменений скорости клубочковой фильтрации в 1-й группе не выявлено (p=0,475), во 2-й группе наблюдалось уменьшение данного показателя (p<0,001). По результатам эхокардиографии во 2-й группе наблюдалось значимое снижение фракции выброса левого желудочка – ЛЖ (p=0,001), а в 1-й группе – тенденция к снижению фракции выброса ЛЖ (p=0,238). Вне зависимости от приема иНГКТ-2 наблюдалось уменьшение конечно-диастолического размера ЛЖ (p=0,046 для 1-й группы и <0,001 – для 2-й группы), а также прогрессирующее утолщение стенок сердца (p=0,011 и <0,001 для толщины межжелудочковой перегородки, p=0,004 и <0,001 – для толщины задней стенки ЛЖ).

Заключение. Назначение иНГКТ-2 у пациентов с ХСН на фоне АКМП приводит к улучшению качества жизни, снижению частоты госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, однако не влияет на летальность. Необходимо дальнейшее исследование эффективности терапии на большем числе пациентов.

Ключевые слова: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, амилоидная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность

Для цитирования: Шошина А.А., Насонова С.Н., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на течение сердечной недостаточности у пациентов с амилоидной кардиомиопатией: результаты пилотного одноцентрового рандомизированного исследования. Терапевтический архив. 2025;97(12):994–1002. DOI: 10.26442/00403660.2025.12.203510

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) затрагивает до 56 млн людей по всему миру. Повторные госпитализации оказывают огромную нагрузку на систему здравоохранения, а ежегодная смертность достигает 15% [1, 2].

Наряду с артериальной гипертензией, клапанными пороками сердца, сахарным диабетом (СД) все большую значимость в развитии ХСНсФВ приобретает амилоидоз сердца [3]. Амилоидоз сердца, или амилоидная кардиомиопатия (АКМП) – это заболевание, вызванное отложением в интерстиции миокарда фибриллярного белка амилоида. Наиболее частыми типами амилоидоза сердца являются транстиретиновый амилоидоз (ATTR) и амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов (AL) [4].

По данным мировой литературы, среди пациентов с ХСНсФВ на долю амилоидоза приходится от 13 до 17% случаев, однако его реальная распространенность остается недооцененной [5]. В исследовании ПРИОРИТЕТ-ХСН, включавшем 2001 пациента с ХСНсФВ, выявлено 4 (0,2%) случая АКМП [6]. В то же время по данным Экспертного центра по амилоидозу сердца ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» за период с 2021 по 2023 г. верифицировано 63 случая АКМП [7].

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Шошина Анастасия Александровна** – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности. E-mail: Nastiatriff@mail.ru

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

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

✉**Anastasia A. Shoshina.** E-mail: Nastiatriff@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9519-7373

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

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

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

https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203510

ORIGINAL ARTICLE

Effect of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on the course of heart failure in patients with amyloid cardiomyopathy: Results of a pilot single-center randomized trial

Anastasia A. Shoshina✉, Svetlana N. Nasonova, Igor V. Zhirov, Sergey N. Tereshchenko

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy and safety of the use of sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT-2) inhibitors in patients with chronic heart failure (CHF) due to amyloid cardiomyopathy (ACM).

Materials and methods. 50 patients with CHF due to different types of ACM were included and randomized in two groups at a ratio of 1:1. In the 1st group (n=25), SGLT-2 inhibitors were added to basic therapy. In the 2nd group (n=25) patients received only basic therapy. The observation period was 6 months. Clinical function status, laboratory marker dynamics, echocardiography parameters, frequency of hospitalizations and presence of cardiovascular events were evaluated.

Results. SGLT-2 inhibitors therapy was well tolerated, safe. The frequency of hospitalizations due to decompensated heart failure was higher in the 2nd group (p=0.048), cases of hospitalization in the 2nd group occurred statistically significantly earlier (p=0.017). Mortality in the 1st group was 4% (1 case), in the 2nd group – 16% (4 cases), due to progressive CHF. In the 1st group, the distance of a 6-minute walk test increased (p<0.001), the quality of life assessed by the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire improved (p<0.001), the expression of shortness decreased (p<0.001), there was an improvement in clinical status according to the clinical assessment scale (p<0.001), while in the 2nd group there was a statistically significant deterioration of clinical functional status. The dynamics of the N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide and troponine levels were positive in the 1st group and negative in the 2nd group (p=0.001 and <0.001 respectively). Significant changes in the glomerular filtration rate in the 1st group were not detected (p=0.475), in the 2nd group there was a decrease of this parameter (p<0.001). According to the results of echocardiography in the 2nd group a significant reduction of the left ventricular (LV) ejection fraction (p=0.001) was observed, and in the 1st group was a tendency to decrease of the LV ejection fraction (p=0.238). Regardless of the SGLT-2 inhibitors intake, there was a decrease in the end-diastolic dimension of LV (p=0.046 for 1st group and <0.001 – for 2nd group), as well as a progressive thickening of heart walls (p=0.011 and <0.001 for interventricular septum thickness, p=0.004 and <0.001 – for posterior wall thickness of LV).

Conclusion. The administration of SGLT-2 inhibitors to patients with CHF due to ACM leads to an improvement in quality of life, a decrease in the frequency of hospitalizations due to decompensated heart failure of CHF, but does not affect mortality. Further study of therapeutic efficacy in more patients is needed.

Keywords: sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, amyloid cardiomyopathy, chronic heart failure

For citation: Shoshina AA, Nasonova SN, Zhirov IV, Tereshchenko SN. Effect of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on the course of heart failure in patients with amyloid cardiomyopathy: Results of a pilot single-center randomized trial. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(12):994–1002. DOI: 10.26442/00403660.2025.12.203510

Препаратами для лечения ХСНсФВ с доказанной эффективностью по результатам многочисленных рандомизированных исследований являются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГКТ-2). Продемонстрировано, что терапия иНГКТ-2 снижает риск смерти и частоту госпитализаций, ассоциированных с сердечно-сосудистыми причинами, вне зависимости от фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) и наличия/отсутствия СД [8, 9]. Однако эффективность и безопасность иНГКТ-2 ранее не изучались у пациентов с АКМП, поскольку наличие данной патологии являлось критерием невключения в данные исследования.

Опыт применения иНГКТ-2 при АКМП накапливался постепенно. В первых работах применение этой группы препаратов являлось скорее вынужденным по причине прогрессирования ХСН. S. Dobner и соавт. в 2023 г. опубликовали результаты анализа, в который включены пациенты со стабильным течением транстиретиновой АКМП (ATTR-КМП), получавшие специфическую терапию ATTR. Ретроспективно до начала терапии иНГКТ-2 и через 3 мес оценивался ряд параметров. В целом терапия иНГКТ-2 начата у 34 пациентов, 17 человек включены в анализ, а пациенты, не получающие иНГКТ-2, составили группу контроля. При 3-месячном наблюдении численное снижение уровня N-концевого мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) наблюдалось у 76,5% пациентов в группе иНГКТ-2 и у 67,5% пациентов – в контрольной группе. Данные результаты послужили первым шагом к изучению применения иНГКТ-2 у пациентов с АКМП [10].

В небольших нерандомизированных ретроспективных исследованиях данная группа препаратов демонстрирует хорошую переносимость. По данным M. Steinhardt и соавт. (2024 г.), на фоне терапии иНГКТ-2 в течение 8 мес у 79 пациентов с АКМП не зарегистрировано тяжелых нежелательных эффектов, у 5% пациентов выявлялась инфекция мочевыводящих путей. Применение иНГКТ-2 ассоциировано с некоторым ухудшением почечной функции в виде снижения скорости клубочковой фильтрации – СКФ (-2,7±8,0 мл/мин; p=0,006), по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) наблюдалось увеличение конечно-диастолического объема ЛЖ (+8,1±3,9 мл; p=0,04), уменьшение сердечного выброса (-0,5±0,2 л/мин; p=0,002) и ударного объема (-6,3±2,2 мл; p=0,006). Влияние иНГКТ-2 у пациентов с ХСН и АКМП на концентрацию NT-proBNP не оценивалось [11].

В исследовании A. Pillai и соавт. (2024 г.) изучали 53 пациента с АКМП. У 6% выявлена инфекция мочевыводящих путей, у 2 пациентов развилось острое почечное повреждение. Наблюдалась тенденция к улучшению клинико-функционального класса, снижению числа госпитализаций (отклонение от исходного с 1 до 0,6 на пациенто-лет: p=0,18), однако, несмотря на это, различия не являлись статистически значимыми [12].

Наша работа по дизайну представляла собой одноцентровое пилотное проспективное рандомизированное клиническое исследование, целью которого служило определение эффективности и безопасности раннего назначения иНГКТ-2 у пациентов с ХСН, развившейся вследствие амилоидного поражения сердца.

Материалы и методы

В исследование включены 50 пациентов с различными типами АКМП вне зависимости от белка-предшественника амилоида и явлениями ХСН. Исследование зареги-

https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203510

стрировано на ресурсе ClinicalTrials.gov – ID NCT05795400. Протокол исследования одобрен Независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» (номер протокола №294 от 30 октября 2023 г.). Все участники информированы о ходе исследования до включения, у всех получено письменное информированное согласие.

Пациенты рандомизированы в две группы в соотношении 1:1. В 1-й группе (n=25) к базисной терапии добавлен прием иНГКТ-2 – дапаглифлозина в дозе 10 мг. Во 2-й группе (n=25) пациенты получали только базисную терапию. К базисной терапии относились петлевые диуретики (частота назначения 72% в обеих группах; p=1), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (частота назначения в 1-й группе – 84% и во 2-й – 76%; p=0,480), β-адреноблокаторы (44 и 56% соответственно; p=0,396), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (16 и 36% соответственно; p=0,107). Препарат группы иНГКТ-2 назначался в первые часы госпитализации пациента в стационар либо на амбулаторном визите. Срок наблюдения пациентов составил 6 мес. Исходно на момент включения в исследование и через 6 мес наблюдения оценивался клинико-функциональный статус, проводились лабораторные исследования и ЭхоКГ. Оценка клинико-функционального статуса включала проведение теста с 6-минутной ходьбой (Т6МХ), также оценивались функциональный класс (ФК) ХСН, выраженность одышки по шкале Борга, клиническое состояние согласно шкале оценки клинического состояния (ШОКС), качество жизни согласно опроснику Миннесотского университета специально для больных с ХСН (MLHFQ). Кроме того, через 6 мес определяли частоту повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, наличие сердечно-сосудистых событий за период наблюдения.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26. Качественные величины представлены как абсолютные значения и проценты. С помощью критерия Шапиро–Уилка (n<50) оценивалось соответствие количественных показателей нормальному распределению. 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 применением метода t-критерия Стьюдента для независимых совокупностей, парного t-критерия – для зависимых. Сравнение групп по количественному показателю с ненормальным распределением выполнялось с помощью критерия Манна–Уитни для независимых совокупностей, критерия Уилкоксона – для зависимых. Анализ качественных показателей для оценки независимых совокупностей осуществлялся с использованием критерия хи-квадрата Пирсона, для оценки зависимых совокупностей – теста МакНемара. Статистически значимыми различия считались при значении p<0,05.

Результаты

Пациенты в обеих группах сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам, типам АКМП, коморбидным фоновым заболеваниям. Полная клинико-демографическая характеристика групп представлена в **табл. 1**.

Таблица 1. **Клинико-демографическая характеристика групп**

Table 1. **Clinical and demographic characteristics of the groups**

Показатели		1-я группа (n=25)	2-я группа (n=25)	p
Возраст, полных лет, M±SD; 95% ДИ		61,2±15,0 (95% ДИ 55,1–67,4)	66,3±12,1 (95% ДИ 61,3–71,3)	0,197
Пол, абс. (%)	Женщины	13 (52)	8 (32)	0,152
	Мужчины	12 (48)	17 (68)	
Возрастная группа, лет, абс. (%)	30–39	2 (8)	0 (0)	0,167
	40–49	3 (12)	2 (8)	
	50–59	7 (28)	3 (12)	
	60–69	7 (28)	10 (40)	
	70–79	1 (4)	6 (24)	
	>80 лет	5 (20)	4 (16)	
Тип амилоидоза, абс. (%)	AL	12 (48)	15 (60)	0,743
	ATTRv	8 (32)	6 (24)	
	ATTRwt	5 (20)	4 (16)	
Специфическая терапия амилоидоза, абс. (%)		17 (68)	13 (52)	0,248
Наличие ХСН, абс. (%)		25 (100)	25 (100)	–
Наличие признаков отечного синдрома по БКК, абс. (%)		15 (60)	18 (72)	0,370
Наличие признаков отечного синдрома по МКК, абс. (%)		8 (32)	11 (44)	0,382
ФК ХСН, абс. (%)	1	2 (8)	4 (16)	0,849
	2	6 (24)	6 (24)	
	3	16 (64)	14 (56)	
	4	1 (4)	1 (4)	
Вид визита, абс. (%)	Амбулаторный	6 (24)	2 (8)	0,123
	Стационарный	19 (76)	23 (92)	
Наличие СД, абс. (%)		2 (8)	1 (4)	0,552
Наличие АГ, абс. (%)		11 (44)	7 (28)	0,239
Наличие ФП, абс. (%)		15 (60)	11 (44)	0,258
Наличие ХБП, абс. (%)		15 (60)	15 (60)	0,36
Стадия ХБП, абс. (%)	С2	4 (27)	2 (13)	0,53
	С3а	5 (33)	8 (54)	
	С3б	6 (40)	3 (20)	
	С4	0 (0)	2 (13)	

Примечание. АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий, ATTRv – наследственный тип ATTR, БКК – большой круг кровообращения, МКК – малый круг кровообращения; *здесь и далее в табл. 3–5: статистически значимые различия при значении p<0,05.

Таблица 2. **Анализ бессобытийной выживаемости пациентов с ХСН на фоне АКМП в 1 и 2-й группе в зависимости от срока после начала наблюдения с 1-месячными временными интервалами**

Table 2. **Analysis of event-free survival of patients with chronic heart failure due to amyloid cardiomyopathy in groups 1 and 2 depending on the period after the start of observation with 1-month time intervals**

Срок наблюдения, мес	Число пациентов, оставшихся под наблюдением		Бессобытийная выживаемость, %	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
1	25	24	100	96
2	23	21	92	84
3	22	21	88	84
4	22	19	88	76
5	21	18	84	72
6	19	18	76	72

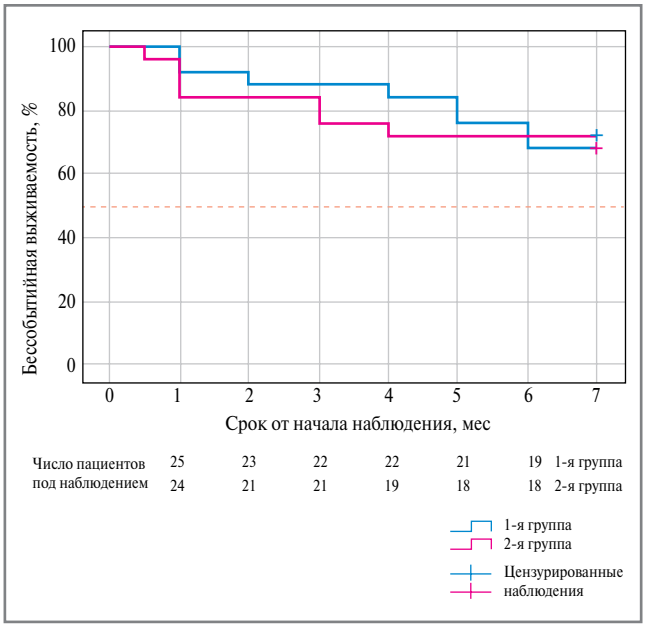


Рис. 1. **Кривая Каплана–Мейера, демонстрирующая бессобытийную выживаемость в 1 и 2-й группе в зависимости от срока наблюдения.**

Fig. 1. **Kaplan–Meier curve showing event-free survival in groups 1 and 2 depending on the observation period.**

Терапия иНГКТ-2 хорошо переносилась и являлась безопасной. Нежелательных явлений, побочных явлений, в частности инфекций мочевыводящих путей, не зарегистрировано. Случаев досрочного прекращения терапии из-за непереносимости препарата не выявлено. Значимого влияния на уровень систолического артериального давления на фоне терапии иНГКТ-2 не отмечено (p=0,497).

Первые результаты наблюдались у пациентов уже на этапе стационарного лечения: длительность госпитализации в 1-й группе на фоне инициации терапии иНГКТ-2 оказалась статистически значимо меньше: 8,0 [5,0–10,0] и 10 [5,0–10,0] койко-дней соответственно (p=0,025).

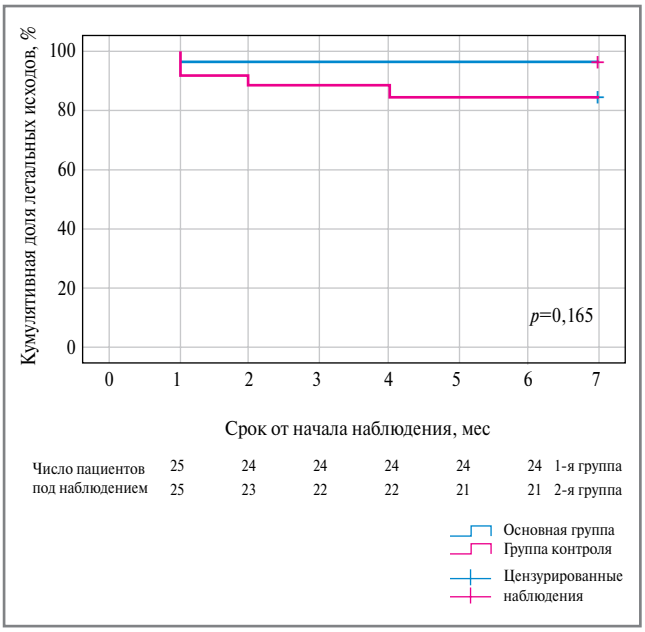


Рис. 2. **Кривая Каплана–Мейера, демонстрирующая кумулятивную долю летальных исходов в 1 и 2-й группе в зависимости от срока наблюдения.**

Fig. 2. **Kaplan–Meier curve showing the cumulative proportion of fatal outcomes in groups 1 and 2 depending on the observation period.**

В последующем за период наблюдения отмечалась тенденция к уменьшению потребности в диуретической терапии или снижению дозы петлевого диуретика, однако статистически значимых различий не достигнуто. На этапе включения в исследование в обеих группах 72% пациентов (18 человек) принимали терапию петлевым диуретиком. Медиана дозы фуросемида в обеих группах составила 40,0 [0,0–40,0] мг. Через 6 мес доля пациентов, принимающих петлевые диуретики, снизилась до 58,3% (14 человек) в 1-й группе, во 2-й группе осталась прежней – 72% (16 человек; p=0,655). Медиана доз фуросемида в 1-й группе снизилась до 20,0 [0,0–60,0] (p=0,599), во 2-й группе – до 30,0 [0,0–80,0] (p=0,629).

За 6 мес наблюдения частота повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН оказалась значимо выше во 2-й группе (p=0,048). При этом случаи госпитализации во 2-й группе наступали статистически значимо раньше (p=0,017), медиана срока повторной госпитализации во 2-й группе составила 1,0 [0,0–11,0] мес, в 1-й группе – 6,0 [4,5–13,0] мес (**табл. 2, рис. 1**).

Общая летальность в 1-й группе через 6 мес составила 4% (1 случай). Во 2-й группе летальность составила 16% (4 случая); **рис. 2**. В обеих группах летальность обусловлена прогрессирующими явлениями ХСН.

За период наблюдения у пациентов в 1-й группе отмечалось достоверное повышение функциональных возможностей. На фоне приема иНГКТ-2 увеличилась проходимая дистанция согласно Т6МХ (p<0,001), повысилось качество жизни по опроснику MLHFQ (p<0,001), уменьшилась выраженность одышки (p<0,001) и улучшилось клиническое состояние согласно шкале ШОКС (p<0,001). В то же время во 2-й группе произошло статистически значимое уменьшение дистанции Т6МХ (p<0,001), ухудшение качества жизни (p<0,001), усилилась одышка (p=0,002). Клиниче-

 https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203510

Таблица 3. **Динамика показателей функционального статуса за 6 мес наблюдения**
Table 3. **Dynamics of functional status parameters over 6 months of observation**

Показатели	1-я группа (*n*=25)		*p*	2-я группа (*n*=25)		*p*	*p* между группами исходно	*p* между группами через 6 мес
	исходно	через 6 мес		исходно	через 6 мес			
Дистанция Т6МХ, м, *Me* [IQR]	202,0 [170,0–289,0]	300,5 [252,0–368,5]	**<0,001***	256,0 [162,0–359,0]	198,5 [142,0–366,0]	**<0,001***	0,491	0,09
Качество жизни согласно MLHFQ, баллов, *Me* [IQR]	65,0 [58,0–76,0]	53,5 [44,0–63,5]	**<0,001***	74,0 [58,0–82,0]	76,5 [55,0–86,0]	**0,001***	0,823	**0,002***
Выраженность одышки по шкале Борга, баллы, *Me* [IQR]	5,0 [4,0–7,0]	3,5 [3,0–5,0]	**<0,001***	6,0 [4,0–7,0]	7,0 [4,0–8,0]	**0,002***	0,61	**0,001***
ШОКС, баллы, *Me* [IQR]	6,0 [4,0–8,0]	4,0 [3,0–5,0]	**<0,001***	6,0 [5,0–8,0]	6,0 [5,0–8,0]	0,05	0,702	**0,001***

ское состояние по шкале ШОКС – без значимых изменений (p=0,05). Полная характеристика представлена в **табл. 3**.

Улучшение клинического течения ХСН через 6 мес подтверждено динамикой уровня NT-proBNP и тропонина: положительной – в 1-й группе и отрицательной – во 2-й (p=0,001 и <0,001 соответственно). Значимых изменений при оценке почечной функции в виде динамики СКФ в 1-й группе не выявлено (p=0,475), однако во 2-й группе наблюдалось уменьшение СКФ (p<0,001). Другими изменениями на фоне приема иНГКТ-2 стали увеличение уровня гемоглобина и гематокрита, уменьшение концентрации белка в моче. Как следствие прямого механизма действия иНГКТ-2, в 1-й группе значимо снизилась концентрация глюкозы в крови (p<0,001). Динамика лабораторных показателей представлена в **табл. 4**.

По данным ЭхоКГ во 2-й группе отмечалось снижение ФВ ЛЖ – медиана уменьшилась с 55,0 [47,0–60,0] до 52,0 [43,0–58,0] % (p=0,001). В 1-й группе также отмечалась тенденция к снижению ФВ ЛЖ, однако значимых изменений не достигнуто (p=0,238). Вне зависимости от приема иНГКТ-2 наблюдалось уменьшение конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ (p=0,046 для 1-й группы и <0,001 – для 2-й), а также прогрессирующее утолщение стенок сердца (p=0,011 и <0,001 для толщины межжелудочковой перегородки – ТМЖП; p=0,004 и <0,001 для толщины задней стенки ЛЖ – ТЗСЛЖ соответственно).

При оценке систолического давления в легочной артерии (СДЛА) в обеих группах отмечались статистически значимые изменения: в 1-й группе – снижение СДЛА (p<0,001), во 2-й группе – увеличение (p=0,008). Динамика ЭхоКГ-параметров представлена в **табл. 5**.

Обсуждение

На сегодняшний день вне зависимости от типа белка-предшественника АКМП остается грозным быстропрогрессирующим заболеванием чаще всего с плохим прогнозом. Очевидно, что реальным влиянием на прогноз пациентов с АКМП обладает лишь специфическая терапия в зависимости от типа амилоидоза: для AL – полихимиотерапия, а для ATTR – препараты, влияющие на синтез транстиретина/стабильность тетрамерной структуры транстиретина. Однако не менее остро стоит вопрос симптоматической терапии ХСН, являющейся основным осложнением течение АКМП. Более того, даже в случае успешной специфической терапии и прекращения прогрессирования амилоидной инфильтрации значимыми остаются явления амилоидной нагрузки на органы, что и объясняет сохраняющиеся в той или иной степени проявления ХСН.

иНГКТ-2 являются перспективными препаратами для лечения ХСН у пациентов с АКМП в первую очередь за счет минимального влияния их на гемодинамику. Стоит отметить, что прием препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую и симпатоадреналовую систему, при амилоидозе сердца ограничен ввиду крайне плохой переносимости. В ряде исследований иНГКТ-2 продемонстрировали хорошую переносимость и связаны с благоприятными эффектами у пациентов с ATTR-КМП [10, 13–15]. Однако эти работы по своему дизайну являлись нерандомизированными и в них включены пациенты только с ATTR. В нашем же рандомизированном исследовании принимали участие пациенты как с ATTR, так и с AL.

Мы отметили, что прием иНГКТ-2 у пациентов с АКМП и ХСН также не приводил к развитию нежелательных явлений и являлся безопасным. Отмены препарата ввиду развития нежелательных явлений не зарегистрировано (мочевые инфекции, гипотония, гипогликемия). Однако, по литературным данным, частота отмены иНГКТ-2 из-за побочных эффектов у пациентов с ATTR-КМП регистрировалась от 4,5 до 11% и, как правило, ввиду развития мочевых инфекций [15]. Необходимо соблюдать высокую настороженность относительно развития такого побочного эффекта, как инфекция мочевыводящих путей, особенно у пациентов с AL, находящихся на высокодозной полихимиотерапии и в связи с этим имеющих высокий риск развитием иммуносупрессивных состояний.

В нашем исследовании большая часть пациентов (92% в 1-й группе и 76% – во 2-й; p=0,123) включена на этапе стационарного лечения, причиной которого явилась острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН). Назначение иНГКТ-2 осуществлялось в ранние сроки госпитализации, что достоверно приводило к уменьшению срока нахождения в стационаре, а также к тенденции использования более низких доз петлевого диуретика. В ряде исследований продемонстрировано, что иНГКТ-2 не только хорошо переносятся и приводят к снижению ФК ХСН,

Таблица 4. **Динамика лабораторных показателей в 1 и 2-й группе за 6 мес наблюдения**
Table 4. **Dynamics of laboratory parameters in groups 1 and 2 over 6 months of observation**

Показатели	Основная группа (*n*=25)		*p*	Группа контроля (*n*=25)		*p*	*p* между группами исходно	*p* между группами через 6 мес
	исходно	через 6 мес		исходно	через 6 мес			
Концентрация NT-proBNP, пг/мл, *Me* [IQR]	3969,0 [1832,0–7464,0]	2100,7 [1191,5–4388,5]	**0,001***	5142 [1959,0–8998,0]	6298,0 [2734,0–10254,0]	**<0,001***	0,621	**0,015***
Концентрация тропонина, нг/мл, *Me* [IQR]	48,6 [24,0–107,0]	44,9 [19,4–102,7]	**0,004***	85,8 [34,2–168,0]	92,2 [45,3–196,5]	**<0,001***	0,299	0,05
Концентрация креатинина, мкмоль/л, *Me* [IQR]	102,8 [76,5–120,2]	98,9 [72,5–115,5]	0,219	82,8 [67,6–118,0]	86,5 [70,9–131,3]	**0,004***	0,222	0,93
СКФ, мл/мин/1,73 м^2, *M*±*SD*; 95% ДИ	67,8±24,3 (57,8–77,9)	70,2±23,0 (60,5–79,9)	0,475	67,9±26,3 (57,1–78,7)	63,5±23,6 (53,0–74,0)	**<0,001***	0,99	0,33
Концентрация общего билирубина, мкмоль/л, *Me* [IQR]	20,5 [15,8–25,9]	19,2 [13,3–21,1]	**0,015***	15,7 [12,6–20,4]	17,9 [13,4–28,8]	**0,004***	0,065	0,488
Концентрация глюкозы, ммоль/л, *Me* [IQR]	5,0 [4,7–5,2]	4,5 [4,3–4,8]	**<0,001***	4,8 [4,5–5,2]	4,9 [4,6–5,2]	**0,012***	0,377	**0,001***
Концентрация гемоглобина, г/л, *M*±*SD*; 95% ДИ	131,7±10,6 (127,3–136,0)	137,2±11,7 (132,3–142,2)	**<0,001***	129,1±14,8 (123,0–135,3)	125,9±15,5 (119,0–132,8)	0,217	0,497	**0,008***
Гематокрит, %, *M*±*SD*; 95% ДИ	39,3±3,7 (37,7–40,8)	41,3±3,4 (39,9–42,7)	**0,015***	38,0±3,5 (36,6–39,5)	37,2±3,9 (35,5–38,9)	0,324	0,23	**<0,001***
Концентрация эритроцитов, 10×12/л, *Me* [IQR]	4,5 [4,1–4,6]	4,6 [4,3–4,9]	**0,008***	4,4 [4,1–4,7]	4,4 [3,8–4,5]	0,054	0,516	**0,036***
Концентрация лейкоцитов, 10×9/л, *Me* [IQR]	6,8 [5,6–8,8]	6,1 [5,4–7,8]	**0,015***	6,8 [5,2–9,6]	6,1 [5,3–7,2]	0,172	0,977	0,725
Концентрация тромбоцитов, 10×9/л, *Me* [IQR]	253,0 [200,0–299,0]	259,0 [200,0–289,5]	0,753	207,0 [164,0–266,0]	187,0 [159,0–252,0]	0,445	**0,043***	**0,04***
Белок в моче, г/л, *Me* [IQR]	0,1 [0,03–0,5]	0,1 [0,02–0,2]	**0,002***	0,3 [0,03–1,4]	0,1 [0,05–1,7]	**0,044***	0,254	**0,023***
Удельный вес мочи *Me* [IQR]	1016 [1011–1019]	1019 [1016–1021]	**0,004***	1020 [1013–1022]	1017 [1013–1020]	0,623	0,366	0,102

уровня NT-proBNP, но и у некоторых пациентов ведут к коррекции доз сопроводительной терапии [10, 13]. В другом исследовании применение иНГКТ-2 связано со значительным снижением массы тела, дозы петлевых диуретиков и мочевой кислоты [14].

Кроме того, в нашем исследовании длительный прием иНГКТ-2 приводил к снижению частоты повторных госпитализаций по причине ОДСН в 2 раза (*p*=0,048). Летальность (в обеих группах обусловлена нарастающими явлениями СН) составила 4% в 1-й группе и 16% – во 2-й (*p*=0,165). Рандомизированные проспективные исследования влияния иНГКТ-2 на прогноз пациентов с АКМП отсутствуют. Тем не менее в референсном центре по гипертрофическим кардиомиопатиям проводили анализ проспективного реестра, в который включены 116 пациентов с подтвержденной ATTR-КМП. Терапия иНГКТ-2 ассоциирована с более низкой смертностью пациентов (отношение рисков – ОР 0,457, 95% доверительный интервал – ДИ 0,227–0,922; *p*=0,029), причем эта связь сохранялась после поправки на возраст и пол (ОР 0,479, 95% ДИ 0,235–0,977; *p*=0,043) и после дополнительной поправки на СКФ, NT-proBNP, ФВ ЛЖ и сопутствующую терапию тафамидисом (ОР 0,328, 95% ДИ 0,141–0,760; *p*=0,009) [16]. В наиболее крупное исследование по данной проблеме включены 2356 пациентов с ATTR-КМП (2014–2022 гг.), в окончательный анализ вошли 260 (11%) больных, получав-

 https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203510

Таблица 5. **Динамика ЭхоКГ-параметров в 1 и 2-й группе за 6 мес наблюдения**

Table 5. **Dynamics of echocardiographic parameters in groups 1 and 2 over 6 months of observation**

Показатели		Основная группа (*n*=25)		*p*	Группа контроля (*n*=25)		*p*	*p* между группами исходно	*p* между группами через 6 мес
		исходно	через 6 мес		исходно	через 6 мес			
ФВ ЛЖ, %, *Me* [IQR]		60,0 [54,0–60,0]	59,0 [55,0–60,0]	0,238	55,0 [47,0–60,0]	52,0 [43,0–58,0]	**0,001***	0,089	**0,007***
КДР ЛЖ, см, *M*±*SD*; (95% ДИ		4,5±0,5 (4,2–4,5)	4,4±0,6 (4,1–4,6)	**0,010***	4,3±0,6 (4,1–4,6)	4,2±0,6 (3,9–4,5)	**<0,001***	0,481	0,433
ТМЖП, мм, *Me* [IQR]		17,0 [15,0–18,0]	17,0 [14,0–18,0]	**0,011***	16,0 [13,0–17,0]	16,0 [14,0–17,0]	**<0,001***	0,118	0,323
ТЗСЛЖ, мм, *Me* [IQR]		16,0 [13,5–17,0]	15,5 [13,0–17,0]	**0,004***	15,0 [13,0–16,0]	15,5 [13,0–16,0]	**<0,001***	0,088	0,196
СДЛА, мм рт. ст., *Me* [IQR]		37,0 [32,0–46,0]	30,0 [25,5–39,5]	**<0,001***	37,0 [35,0–46,0]	40,0 [35,0–53,0]	**0,008***	0,778	**0,001***
Степень МР, абс. (%)	1	4 (16,7)	6 (24)	–	4 (16)	3 (13,6)	–	0,629	0,269
	2	18 (75)	17 (68)		17 (68)	13 (59,1)			
	3	2 (8,3)	2 (8)		4 (16)	6 (27,3)			
	4	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)			
Степень ТР, абс. (%)	1	8 (32)	6 (24)	–	10 (41,7)	6 (27,3)	–	0,230	0,476
	2	10 (40)	15 (60)		12 (50)	11 (60)			
	3	7 (28)	3 (12)		2 (8,3)	4 (18,2)			
	4	0 (0)	1 (4)		0 (0)	1 (4,5)			
Тип диастолической дисфункции, абс. (%)	1	5 (20)	4 (16,7)	–	3 (12)	1 (4,5)	–	0,588	0,244
	2	9 (36)	9 (37,5)		7 (28)	6 (27,3)			
	3	11 (44)	11(45,8)		15 (60)	15 (68,2)			

Примечание. МР – митральная регургитация, ТР – трикуспидальная регургитация.

ших иНГКТ-2. При наблюдении в среднем в течение 28 мес (Q1–Q3: 18–45 мес) продемонстрировано снижение риска госпитализации по поводу СН, сердечно-сосудистой и общей смертности независимо от ФВ ЛЖ [15]. Результаты ретроспективного когортного анализа, в который включены пациенты с ненаследственным («диким») типом ATTR (ATTRwt), показали как факт снижения риска ОДСН (ОР 0,64, 95% ДИ 0,48–0,86; *p*<0,01), так и риска госпитализаций по всем причинам (ОР 0,72, 95% ДИ 0,58–0,91; *p*<0,01). Кроме того, наблюдалась статистически не значимая тенденция к снижению смертности от всех причин (ОР 0,83, 95% ДИ 0,63–1,08; *p*=0,165) [17]. И, наконец, в метаанализе (9766 пациентов), проведенном в 2024 г., продемонстрирован факт значительного снижения смертности от всех причин [ОР 0,54, 95% ДИ 0,44–0,66], сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,39, 95% ДИ 0,23–0,65), серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,71, 95% ДИ 0,61–0,83) и госпитализаций из-за сердечной недостаточности (ОР 0,63, 95% ДИ 0,52–0,77) на фоне приема иНГКТ-2 по сравнению с группой пациентов, не принимающих иНГКТ-2. Исследователи предположили, что назначение иНГКТ-2 может быть связано с более благоприятным прогнозом у пациентов с ATTR-КМП [18].

Актуальным остается вопрос влияния иНГКТ-2 не только на прогноз пациентов с АКМП, но и на клинический статус и динамику биомаркеров. В нашем исследовании назначение иНГКТ-2 не только у пациентов с АКМП демонстрирует эффективность в отношении улучшения качества жизни, пройденной дистанции Т6МХ и выраженности одышки, причем улучшения в группе приема иНГКТ-2 фиксировались в то время, когда данные показатели ухудшались в группе пациентов, не принимающих иНГКТ-2. Улучшение клинического течения ХСН через 6 мес подтверждено динамикой уровня NT-proBNP и тропонина. Благоприятное влияние на уровень биомаркеров, в частности NT-proBNP, отмечено и в других работах [14, 15].

Опираясь на результаты ЭхоКГ, можно отметить, что, к сожалению, значимого замедления прогрессирования АКМП в обеих группах не отмечено. Данный факт является очевидным, так как такими возможностями обладает лишь специфическая терапия.

Еще одним важным аспектом является влияние иНГКТ-2 на функцию почек, нарушение которой у пациентов с амилоидозом развивается по причине как вовлечения почек в системный процесс, так и развития кардиоренального континуума у больных с ХСН. Мы не выявили значимых изменений СКФ на фоне приема иНГКТ-2, однако в группе контроля наблюдалось уменьшение СКФ (*p*<0,001), что заставляет предположить факт замедления прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с АКМП и ХСН ингибиторами НГКТ-2. A. Porcari и соавт. также отметили, что через 12 мес лечение иНГКТ-2 связано с более медленным снижением функции почек [15]. Кроме того, отмечается и снижение риска острого почечного по-

вреждения у пациентов с АКМП на фоне приема иНГКТ-2 (ОР 0,53, 95% ДИ 0,35–0,79; p<0,01) [17].

Ограничения

В силу орфанности заболевания ограничением в данном исследовании является малая выборка пациентов, а также малый срок наблюдения.

Заключение

Назначение иНГКТ-2 у пациентов с ХСН на фоне АКМП приводит к улучшению качества жизни, снижению частоты госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, однако не влияет на летальность. Необходимо дальнейшее исследование эффективности терапии на большем числе пациентов.

Ключевые моменты: терапия ХСН на фоне АКМП крайне ограничена; наименьшим влиянием на гемодинамику обладают иНГКТ-2, однако их эффективность и безопасность не изучены у пациентов с АКМП в рандомизированных исследованиях; назначение иНГКТ-2 при ХСН на фоне АКМП приводит к улучшению качества жизни, снижению частоты повторных госпитализаций по причине декомпенсации ХСН и является безопасным.

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 от 30 октября 2023 г.). 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 of Chazov National Medical Research Center of Cardiology (protocol No. 294 dated 30.10.2023). 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

АКМП – амилоидная кардиомиопатия
ДИ – доверительный интервал
иНГКТ-2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
КДР – конечно-диастолический размер
ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности
ОР – отношение рисков
СД – сахарный диабет
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки
Т6МХ – тест с 6-минутной ходьбой
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФК – функциональной класс
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
ШОКС – шкала оценки клинического состояния
ЭхоКГ – эхокардиография
AL – амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов
ATTR – транстиретиновый амилоидоз
ATTR-КМП – транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия
MLHFQ – опросник Миннесотского университета специально для больных с ХСН
NT-proBNP – N-концевой мозговой натрийуретический пропептид

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2023;329(10):827-38. DOI:10.1001/jama.2023.2020
2. Khan MS, Shahid I, Bennis A, et al. Global epidemiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2024;21:717-34. DOI:10.1038/s41569-024-01046-6
3. Mohammed S, Mirzoyev S, Edwards W, et al. Left Ventricular Amyloid Deposition in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol HF.* 2014;2(2):113-22. DOI:10.1016/j.jchf.2013.11.004
4. Ferrari Chen YF, Aimo A, Castiglione V, et al. Etiological Treatment of Cardiac Amyloidosis: Standard of Care and Future Directions. *Curr Heart Fail Rep.* 2025;22(1):16. DOI:10.1007/s11897-025-00701-4
5. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015;36(38):2585-94. DOI:10.1093/eurheartj/ehv338
6. Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации «ПРИОРИТЕТ-ХСН»: исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(10):5593 [Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation "PRIORITET-CHF": initial characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(10):5593 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5593
7. Насонова С.Н., Жиров И.В., Шошина А.А., и др. Экспертный центр по амилоидозу сердца: реалии и перспективы. *Терапевтический архив.* 2024;96(4):321-9 [Nasonova SN, Zhirov IV, Shoshina AA, et al. Expert Center for cardiac amyloidosis: reality and perspectives.

Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(4):321-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.04.202677

8. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med.* 2021;27(11):1954-60. DOI:10.1038/s41591-021-01536-x
9. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-61. DOI:10.1056/NEJMoa2107038
10. Dobner S, Bernhard B, Asatryan B, et al. SGLT2 inhibitor therapy for transthyretin amyloid cardiomyopathy: early tolerance and clinical response to dapagliflozin. *ESC Heart Fail.* 2023;10(1):397-404. DOI:10.1002/ehf2.14188
11. Steinhardt MJ, Cejka V, Chen M, et al. Safety and Tolerability of SGLT2 Inhibitors in Cardiac Amyloidosis – A Clinical Feasibility Study. *J Clin Med.* 2024;13:283. DOI:10.3390/jcm13010283
12. Pillai A, Riaz S, Arora S, et al. The Role of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Adults With Transthyretin Cardiac Amyloidosis: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Cureus.* 2024;16(10):e72725. DOI:10.7759/cureus.72725
13. Zampieri M, Argirò A, Allinovi M, et al. SGLT2i in patients with transthyretin cardiac amyloidosis, a well-tolerated option for heart failure treatment? Results from a small, real-world, patients series. *Intern Emerg Med.* 2022;17:1243-5. DOI:10.1007/s11739-022-02944-8
14. Lang FM, Teruya S, Weinsaft A, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for transthyretin amyloid cardiomyopathy: analyses of short-term efficacy and safety. *Eur J Heart Fail.* 2024;26:938-47. DOI:10.1002/ejhf.3198
15. Porcari A, Cappelli F, Nitsche C, et al. SGLT2 inhibitor therapy in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83:2411-22. DOI:10.1016/j.jacc.2024.03.429
16. Schwegel N, Toferer C, Zach DK, et al. Impact of SGLT2-Inhibitor Therapy on Survival in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Analysis of a Prospective Registry Study. *J Clin Med.* 2024;13(19):5966. DOI:10.3390/jcm13195966
17. Byer SH, Sivamurugan A, Grewal US, et al. Impact of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2025;243:15-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2025.01.012
18. Karakasis P, Theofilis P, Patoulias D, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and outcomes in transthyretin amyloid cardiomyopathy: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2025;55(6):e14392. DOI:10.1111/eci.14392

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.10.2025

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203499

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Скорость достижения целевых параметров липидного обмена и ее влияние на отдаленные исходы после острого коронарного синдрома при применении многокомпонентной гиполипидемической терапии

А.А. Некрасов[1,2], Е.С. Тимощенко[2], С.Г. Ерофеева[2], Т.А. Некрасова✉[1,2], Ф.Н. Мурадова[1,2], Е.С. Кузякина[1]

[1]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;
[2]ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия

Аннотация

Цель. Оценить влияние времени старта гиполипидемической терапии (ГЛТ) с использованием ингибитора пропротеинконвертазы субтилизина/кексина типа 9 (иPCSK9) алирокумаба на частоту неблагоприятных исходов при 18-месячном наблюдении за пережившими острый коронарный синдром (ОКС) пациентами.

Материалы и методы. Наблюдали две группы пациентов, которым в течение года после ОКС в рамках многокомпонентной ГЛТ назначен иPCSK9 алирокумаб: группа 1 (n=20) – старт терапии алирокумабом через 3 мес и более после ОКС, группа 2 (n=18) – старт терапии алирокумабом до 3 мес после ОКС. Проведены контрольные визиты через 3, 6, 12, 18 мес после ОКС для оценки характера ГЛТ, отдаленных исходов и динамики холестерина липопротеидов низкой плотности.

Результаты. В группах 1 и 2 доли достигших целевого холестерина липопротеидов низкой плотности через 6 и 12 мес составили 40,0 и 83,3% (p=0,008), 55,0 и 88,9% (p=0,024) соответственно. Отмечено более чем трехкратное снижение потребности в повторных госпитализациях по любым и по сердечно-сосудистым причинам среди больных с более ранним стартом данной PCSK9-таргетной терапии. Потребность в сердечно-сосудистых госпитализациях прямо коррелировала со сроком (числом месяцев) до назначения алирокумаба после ОКС (R=0,44; p=0,006).

Заключение. Применение алирокумаба в рамках амбулаторной ГЛТ оказывает мощное корригирующее воздействие на липидный профиль, а также способствует улучшению отдаленных исходов у переживших ОКС пациентов с выраженной дислипидемией. Положительные результаты данной терапии особенно заметны при ее старте в сроки до 3 мес после перенесенного сердечно-сосудистого события.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизина/кексина типа 9, отдаленный исход, время достижения целевого холестерина липопротеидов низкой плотности

Для цитирования: Некрасов А.А., Тимощенко Е.С., Ерофеева С.Г., Некрасова Т.А., Мурадова Ф.Н., Кузякина Е.С. Скорость достижения целевых параметров липидного обмена и ее влияние на отдаленные исходы после острого коронарного синдрома при применении многокомпонентной гиполипидемической терапии. Терапевтический архив. 2025;97(12):1003–1008. DOI: 10.26442/00403660.2025.12.203499

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

Time to achieve target lipid metabolism parameters and its impact on long-term outcomes after acute coronary syndrome in conditions of multicomponent lipid-lowering therapy

Aleksei A. Nekrasov[1,2], Elena S. Timoshchenko[2], Svetlana G. Erofeeva[2], Tatiana A. Nekrasova✉[1,2], Fazliniso N. Muradova[1,2], Elena S. Kuzyakina[1]

[1]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;
[2]City Clinical Hospital №5, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effect of the initiation time of lipid-lowering therapy (LLT) with the use of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (iPCSK9) inhibitor alirocumab on the incidence of adverse outcomes during 18-month follow-up after acute coronary syndrome (ACS).

Materials and methods. Two groups of patients were observed. In both groups iPCSK9 alirocumab was prescribed within a year after ACS as part of multicomponent LLT: Group 1 (n=20) – alirocumab therapy was started 3 or more months after ACS, Group 2 (n=18) – alirocumab was started up to 3 months after ACS. Control visits were performed at 3, 6, 12 and 18 months after ACS to assess the character of LLT, long-term outcomes and dynamics of low-density lipoprotein cholesterol.

Results. In groups 1 and 2, the proportions of those who achieved the target low-density lipoprotein cholesterol after 6 and 12 months, respectively, were 40.0 and 83.3% (p=0.008), 55.0 and 88.9% (p=0.024). A more than three-fold decrease in the need for rehospitalizations for any and cardiovascular reasons was noted among patients with an earlier start of PCSK9-targeted therapy. The need for cardiovascular hospitalizations directly correlated with the period (number of months) before alirocumab was prescribed (R=0.44; p=0.006).

Conclusion. The use of alirocumab as a part of outpatient low-density lipoprotein cholesterol LLT provides a powerful corrective effect on the lipid profile, as well as an improvement in long-term outcomes after ACS. The positive results of this therapy are especially noticeable when it is started within 3 months after the cardiovascular event.

Keywords: acute coronary syndrome, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors, long-term outcome, time to achieve target low-density lipoprotein cholesterol

For citation: Nekrasov AA, Timoshchenko ES, Erofeeva SG, Nekrasova TA, Muradova FN, Kuzyakina ES. Time to achieve target lipid metabolism parameters and its impact on long-term outcomes after acute coronary syndrome in conditions of multicomponent lipid-lowering therapy. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(12):1003–1008. DOI: 10.26442/00403660.2025.12.203499

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Некрасова Татьяна Анатольевна** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ПИМУ, врач-кардиолог областного кардиологического диспансера ГБУЗ НО «ГКБ №5 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода». E-mail: tatnecrasova@yandex.ru

✉**Tatiana A. Nekrasova.** E-mail: tatnecrasova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3184-8931

 https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203499

Введение

Острый коронарный синдром (ОКС) ухудшает как ближайший, так и отдаленный прогноз переживших его пациентов, способствует увеличению смертности и потребности в повторных госпитализациях на амбулаторном этапе наблюдения [1, 2].

Одним из значимых факторов риска отсроченных неблагоприятных исходов (НИ) ОКС остается нескорректированная дислипидемия, которая в свою очередь является следствием недостаточной гиполипидемической терапии (ГЛТ) [2–4].

Следовательно, важно проводить ГЛТ в соответствии с современными алгоритмами, подразумевающими ее раннюю интенсификацию с переходом к комбинированному лечению в случае недостижения целевого холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на фоне высоких доз статинов [1, 4, 5]. Пути интенсификации ГЛТ неизменно остаются предметом интереса ведущих российских и зарубежных кардиологов [6–10].

К числу перспективных подходов к повышению эффективности ГЛТ после ОКС относят своевременный прием ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизина/кексина типа 9 (иPCSK9) как на фоне предварительного назначения ингибитора абсорбции ХС эзетимиба, так и без него [1, 3]. Классическим представителем данного класса является алирокумаб – блокирующее моноклональное антитело к белку, контролирующему экспрессию рецепторов к ХС ЛПНП гепатоцитов, – PCSK9 [3, 9].

Эффективность алирокумаба и его благоприятное влияние на сердечно-сосудистые исходы подтверждены в исследовании ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) [11]. Положительное воздействие алирокумаба на отдаленный прогноз после ОКС может определяться не только мощным гиполипидемическим действием, но и дополнительными положительными эффектами, снижающими резидуальный сердечно-сосудистый риск у переживших данное событие пациентов [12, 13].

Для улучшения отдаленных исходов ОКС важно быстрое начало приема иPCSK9 в случае недостижения целевых значений ХС ЛПНП другими средствами [1, 3, 10, 13–15]. В большинстве проведенных исследований под ранним стартом PCSK9-таргетной терапии (ТТ) подразумевалось ее назначение уже в период госпитализации [8, 14–17].

Вместе с тем в реальной клинической практике иPCSK9 значительно чаще назначают на диспансерном этапе ведения пережившим ОКС пациентам уже после их выписки из стационара, при этом клиническая и прогностическая целесообразность более или менее раннего старта PCSK9-ТТ в динамике амбулаторного периода остается недостаточно изученной, что и определило цель исследования.

Цель исследования – оценить влияние времени старта амбулаторного лечения иPCSK9 алирокумабом на частоту НИ при 18-месячном наблюдении за пережившими ОКС пациентами.

Материалы и методы

Проведено проспективное исследование, участниками которого стали пережившие ОКС пациенты с выраженной дислипидемией (ХС ЛПНП<3,9 ммоль/л во время госпитализации), которым в течение первого года амбулаторного наблюдения в рамках комбинированной ГЛТ назначен иPCSK9 алирокумаб.

Первоначально кандидатами на участие в исследовании стали все больные с ОКС и дислипидемией, последовательно выписанные из ГБУЗ НО «ГКБ №5 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода» с 1 ноября 2022 по 15 октября 2023 г. Каждому из них при выписке предложено пройти контрольные визиты через 3, 6, 12 и 18 мес. В ходе визитов планировалось собрать данные о ГЛТ и возникших НИ. На первых трех визитах также запланировано исследование уровня ХС ЛПНП.

В начале исследования выявлены 187 пациентов с перенесенным ОКС, соответствовавших критериям включения и давших согласие на контрольные визиты. В ходе последующего наблюдения из них выделена когорта лиц, которым в течение года после ОКС в рамках комбинированной ГЛТ назначали иPCSK9 алирокумаб (n=38). Следует отметить, что необходимый объем выборок при планировании работы определяли, опираясь на собственные пилотные данные относительно частоты НИ у пациентов с разными сроками инициации терапии иPCSK9 после перенесенного ОКС. С учетом ожидаемых показателей статистической мощности исследования 80% и уровня статистической значимости различий между выборками 0,05 набор пациентов продолжали до включения в выборку 44 больных. Однако в ходе дальнейшего исследования 6 человек исключены из него ввиду несоблюдения режима терапии. В итоге общее число участников составило 38 человек. Минимальное время до старта алирокумаба – 1, максимальное – 10 мес.

Из числа получавших алирокумаб больных сформированы две группы: группа 1 (n=20) – старт терапии алирокумабом через 3 мес и более после ОКС, группа 2 (n=18) – старт терапии алирокумабом до 3 мес после ОКС.

Информация об авторах / Information about the authors

Некрасов Алексей Анатольевич – д-р мед. наук, доц., зав. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО ПИМУ, консультант областного кардиологического диспансера и липидного центра ГБУЗ НО «ГКБ №5 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода» **Aleksei A. Nekrasov.** ORCID: 0000-0003-3325-4405

Тимошенко Елена Сергеевна – канд. мед. наук, врач-кардиолог, зав. областным кардиологическим диспансером ГБУЗ НО «ГКБ №5 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода» **Elena S. Timoshchenko.** ORCID: 0000-0003-2132-6467

Ерофеева Светлана Геннадьевна – канд. мед. наук, врач-кардиолог областного кардиологического диспансера ГБУЗ НО «ГКБ №5 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода» **Svetlana G. Erofeeva.** ORCID: 0000-0003-1611-1621

Мурадова Фазлинисо Нурмухамадовна – аспирант каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО ПИМУ, врач-кардиолог областного кардиологического диспансера ГБУЗ НО «ГКБ №5 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода» **Fazliniso N. Muradova.** ORCID: 0000-0002-2723-8081

Кузякина Елена Сергеевна – ассистент каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО ПИМУ **Elena S. Kuzyakina.** ORCID: 0009-0003-1700-6767

Таблица 1. **Клинико-демографическая характеристика больных групп 1 и 2**

Table 1. **Clinical and demographic characteristics of patients in groups 1 and 2**

Показатель	Группа 1 (*n*=20)	Группа 2 (*n*=18)	p_{1-2}
Возраст, лет	57,9±9,38	60,0±9,70	0,61
ИМТ, кг/м^2	29,1±4,95	28,2±4,81	0,46
Пол мужской, абс. (%)	14 (70,0)	11 (61,1)	0,57
Диагноз при выписке, абс. (%)			
ИМ	10 (50,0)	7 (38,9)	0,49
НС	10 (50,0)	11 (61,1)	–
Госпитальные осложнения ОКС, абс.(%)			
Аритмии (клинически значимые)	3 (15,0)	3 (16,7)	0,62
Аневризма ЛЖ	1 (5,0)	1 (5,6)	0,73
Ранняя постинфекционная стенокардия	1 (5,0)	1 (5,6)	0,73
Проведение СКГ, абс. (%)	20 (100,0)	18 (100,0)	1,0
Проведение стентирования, абс. (%)	18 (90,0)	15 (83,3)	0,48
Сопутствующая патология, абс. (%)			
АГ	20 (100,0)	18 (100,0)	1,0
СД 2	2 (10,0)	1 (5,6)	0,54
АЗПА	3 (15,0)	2 (11,1)	0,55
ПИКС	1 (5,0)	1 (5,6)	0,73
Онкологические болезни	0 (0,0)	1 (5,6)	–
ХБП	3 (15,0)	1 (5,6)	0,34
ФВ ЭхоКГ, %	50,3±10,24	47,7±9,29	0,42

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ИМ – инфаркт миокарда, ЛЖ – левый желудочек, СКГ – селективная коронарография, АГ – артериальная гипертензия, СД 2 – сахарный диабет 2-го типа, АЗПА – атеросклеротические заболевания периферических артерий, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ХБП – хроническая болезнь почек, ФВ – фракция выброса, ЭхоКГ – эхокардиография.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ НО «ГКБ №5 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода» (протокол №5 от 22.10.2022).

Общая характеристика обеих групп наблюдения приведена в **табл. 1**.

Согласно представленным данным группы наблюдения не различались по демографическим показателям, клиническому течению ОКС на госпитальном этапе, долям лиц с финальными диагнозами инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии (НС), особенностям кардиохирургических вмешательств, распространенности коморбидной патологии. Все участники характеризовались очень высоким сердечно-сосудистым риском, что делало целью ГЛТ поддержание ХС ЛПНП на уровне не более 1,4 ммоль/л и 50% снижение данного показателя.

Обе группы не различались по характеру терапии, рекомендованной больным при выписке из стационара, что показано в **табл. 2**.

Таблица 2. **Лекарственные препараты, рекомендованные пациентам при выписке, абс. (%)**

Table 2. **Medicines recommended at discharge, absolute values (%)**

Группа препаратов	Группа 1 (*n*=20)	Группа 2 (*n*=18)	p_{1-2}
АСК	20 (100,0)	18 (100,0)	1,0
Антитромбоцитарные препараты	17 (85,0)	14 (94,4)	0,64
Пероральные антикоагулянты	1 (5,0)	1 (5,6)	0,73
иРААС	20 (100,0)	18 (100,0)	1,0
β-блокаторы	20 100,0)	18 (100,0)	1,0
Антагонисты кальция	5 (25,0)	3 (16,7)	0,41
Статины	20 (100,0)	18 (100,0)	1,0
Эзетимиб	3 (15,0)	2 (11,1)	0,55
Блокаторы МКР	10 (50,0)	7 (38,9)	0,36
иНГЛТ-2	1 (5,0)	1 (5,6)	0,73
Диуретики	4 (20,0)	2 (11,1)	0,38

Примечание. АСК – ацетилсалициловая кислота, иРААС – ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, МКР – минералокортикоидные рецепторы, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

При проведении терапии статинами всем назначали аторвастатин в высоких дозах (80 мг в сутки). Эзетимиб получало небольшое число пациентов в обеих группах (**см. табл. 2**). Изменения ГЛТ в динамике амбулаторного периода представлены далее.

В ходе госпитализации у всех больных исследован липидный профиль: уровень общего ХС в группах 1 и 2 составил 6,8±2,02 и 6,6±1,37 ммоль/л (p=0,36), ХС ЛПНП – 4,7±1,35 и 4,6±1,23 ммоль/л (p=0,41), ХС липопротеидов высокой плотности – 1,1±0,55 и 1,0±0,46 ммоль/л (p=0,27), триглицеридов – 1,8±1,23 и 1,9±1,12 ммоль/л (p=0,40) соответственно. Следовательно, значимых межгрупповых различий по выраженности дислипидемии не выявлено.

Изучаемыми НИ после перенесенного ОКС стали смерть и повторные госпитализации по сердечно-сосудистым и любым причинам, произошедшие в период исследования.

При статистическом анализе применяли пакет программ Statistica 8.0. Для сравнения качественных данных в двух независимых выборках использовали критерии Фишера и хи-квадрат, для сравнения количественных данных – критерий Манна–Уитни. Корреляционные взаимосвязи исследовали с помощью критерия Спирмена. При планировании объема выборок на основании качественных бинарных данных (исследования исходов лечения) использовали Z-критерий. При описании выборок использовали среднее ± квадратическое отклонение. Различия при $p \leq 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

Характеристика проводимой ГЛТ на момент каждого из запланированных визитов представлена в **табл. 3**.

Для группы 2 характерна быстрая интенсификация ГЛТ: уже через 3 мес после ОКС в ней имелось значимо больше пациентов, находившихся на комбинированном лечении, при этом в большинстве случаев к высоким дозам

https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203499

Таблица 3. **Характеристика ГЛТ через 3, 6, 12 мес после ОКС в группах 1 и 2, абс. (%)**

Table 3. **Characteristics of lipid-lowering therapy at 3, 6, 12 months after acute coronary syndrome in groups 1 and 2, absolute values (%)**

Характер ГЛТ	Группа 1 (*n*=20)	Группа 2 (*n*=18)	p_{1-2}
При выписке			
Высокие дозы статинов	20 (100,0)	18 (100,0)	1,0
Эзетимиб	3 (15,0)	2 (11,1)	0,55
Алирокумаб	0 (0,0)	0 (0,0)	1,0
Другая ГЛТ	0 (0,0)	0 (0,0)	1,0
Визит 3 мес после ОКС			
Высокие дозы статинов	20 (100,0)	18 (100,0)	1,0
Эзетимиб	7 (35,0)	16 (88,9)	0,001
Алирокумаб	0 (0,0)	18 (100,0)	–
Другая ГЛТ	0 (0,0)	0 (0,0)	1,0
Визит 6 мес после ОКС			
Высокие дозы статинов	20 (100,0)	18 (100,0)	1,0
Эзетимиб	17 (85,0)	16 (88,9)	0,55
Алирокумаб	13 (65,0)	18 (100,0)	0,006
Другая ГЛТ	1 (5,0)	1 (5,6)	0,73
• *фенофибрат*	1 (5,0)	1 (5,6)	0,73
Визит 12 мес после ОКС			
Высокие дозы статинов	19 (95,0)	18 (100,0)	0,53
Эзетимиб	17 (85,0)	16 (88,9)	0,55
Алирокумаб	20 (100,0)	18 (100,0)	1,0
Другая ГЛТ	1 (5,0)	1 (5,6)	0,73
• *фенофибрат*	1 (5,0)	1 (5,6)	0,73

Таблица 4. **Показатели эффективности ГЛТ в группах 1 и 2**

Table 4. **The effectiveness of lipid-lowering therapy in groups 1 and 2**

Визиты	Группа 1 (*n*=20)	Группа 2 (*n*=18)	p_{1-2}
ХС ЛПНП, ммоль/л			
Визит 3 мес	3,3±1,01	1,5±0,57	0,00001
Визит 6 мес	2,2±1,12	1,3±0,29	0,001
Визит 12 мес	1,5±0,86	1,1±0,34	0,037
Достижение целевого уровня ХС ЛПНП, абс. (%)			
Визит 3 мес	0 (0,0)	9 (50,0)	0,0003
Визит 6 мес	8 (40,0)	15 (83,3)	0,008
Визит 12 мес	11 (55,0)	16 (88,9)	0,024
Достижение 50% снижения ХС ЛПНП относительно исходного уровня, абс. (%)			
Визит 3 мес	5 (25,0)	16 (88,9)	0,0001
Визит 6 мес	15 (75,0)	18 (100,0)	0,031
Визит 12 мес	17 (85,0)	18 (100,0)	0,13
Исходы при наблюдении в течение 18 мес после ОКС, абс. (%)			
Смерть	0 (0,0)	0 (0,0)	1,0
Повторная госпитализация	11 (55,0)	3 (16,7)	0,016
Повторная сердечно-сосудистая госпитализация	10 (50,0)	3 (16,7)	0,033

Примечание. Повторные госпитализации в форме дневного стационара не учитывали.

статинов добавлен не только иPCSK9 алирокумаб, но и ингибитор абсорбции ХС эзетимиб. Данный подход, подразумевающий раннее назначение дополнительных корригирующих липидный обмен препаратов в случае недостижения целевого ХС ЛНП на фоне высоких доз статинов, соответствует современным алгоритмам ГЛТ после ОКС, изложенным в актуальных клинических рекомендациях (КР) [1, 3].

Через 6 мес после ОКС эзетимиб получало большинство пациентов в обеих группах (p=0,55), но в группе 2 по-прежнему было значимо больше лиц, находившихся на терапии алирокумабом (p=0,006). Через 12 мес после ОКС все межгрупповые различия в плане характера проводимой ГЛТ нивелированы.

Особо следует отметить безопасность комбинированной ГЛТ: в ходе исследования выявлено лишь 1 нежелательное явление у пациента группы 1 в виде мышечной слабости, что расценено как побочный эффект статинотерапии и позже купировано путем снижения дозы аторвастатина.

Далее исследовали эффективность ГЛТ в обеих группах на основе динамики клинико-лабораторных данных и оценки частоты НИ. Полученные результаты представлены в **табл. 4**.

С точки зрения липид-корригирующей эффективности более раннее назначение амбулаторной PCSK9-ТТ нуждавшимся в ней пациентам имело явные преимущества, в частности в группе 2 достигнутый уровень ХС ЛПНП через 3, 6 и 12 мес был ниже, чем в группе 1, в 2,2, 1,7 и 1,4 раза (p<0,05 по всем показателям) соответственно. Как результат при раннем старте алирокумаба доли достигших целевых уровней ХС ЛПНП лиц через 6 и 12 мес были соответственно в 2,1 и 1,6 раза выше, чем при более позднем начале PCSK9-ТТ (p<0,05 по всем показателям).

Через 12 мес после ОКС мощный гиполипидемический эффект достигнут в обеих группах наблюдения. Данный результат был ожидаемым: согласно актуальным КР комбинация «алирокумаб/эволокумаб/инклисиран + высокоинтенсивная терапия статином» может снизить ХС ЛПНП на 75%, а комбинация «алирокумаб/эволокумаб/инклисиран + высокоинтенсивная терапия статином + эзетимиб» – на 85% [3].

Таким образом, прием алирокумаба в рамках амбулаторной комбинированной ГЛТ оказывает мощное корригирующее воздействие на липидный профиль переживших ОКС пациентов с выраженной дислипидемией, особенно в случае старта PCSK9-ТТ менее чем через 3 мес после перенесенного события.

При оценке влияния ГЛТ с включением алирокумаба на отдаленный прогноз переживших ОКС пациентов следует отметить отсутствие летальных исходов в обеих группах в течение первых 18 мес диспансерного наблюдения (**см. табл. 4**). При этом потребность в повторных го-

спитализациях по любым и сердечно-сосудистым причинам была ниже в группе с более ранним началом терапии алирокумабом в 3,3 (p=0,016) и 3,0 (p=0,033) раза соответственно.

Основными диагнозами при повторных сердечно-сосудистых госпитализациях в группе 1 стали НС (n=1), хроническая сердечная недостаточность (n=3), ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия (n=6). В группе 2 повторно госпитализированы 3 пациента с основным диагнозом ишемической болезни сердца, стабильной стенокардии.

Далее оценены факторы, ассоциированные с риском повторных сердечно-сосудистых госпитализаций в общей когорте всех участников исследования (n=38), для чего использовали корреляционный анализ.

Потребность в повторных сердечно-сосудистых госпитализациях демонстрировала статистически значимые прямые корреляции с уровнем ХС ЛПНП через 3 мес (R=0,42; p=0,010), 6 мес (R=0,36; p=0,027), 12 мес (R=0,33; p=0,042) после ОКС. Однако наиболее значимо потребность в сердечно-сосудистых госпитализациях коррелировала со сроком (числом месяцев) до назначения алирокумаба после ОКС (R=0,44; p=0,006).

Обсуждение

Полученные данные подтвердили взаимосвязь между клинико-лабораторной эффективностью комбинированной ГЛТ и отдаленными исходами у переживших ОКС пациентов: большее снижение уровня ХС ЛПНП на всех контрольных визитах ассоциировалось с уменьшением потребности больных в повторных сердечно-сосудистых госпитализациях. Кроме того, более ранний старт терапии алирокумабом в рамках амбулаторного лечения переживших ОКС лиц ассоциировался со снижением их потребности в повторных сердечно-сосудистых госпитализациях в течение 18 мес.

В целом можно констатировать большую эффективность терапии алирокумабом в случае ее раннего старта после ОКС, что подтверждается как быстрым достижением целевых уровней ХС ЛПНП, так и улучшением отдаленных исходов в виде уменьшения потребности в повторных госпитализациях по всем и по сердечно-сосудистым причинам.

Результаты исследования хорошо согласуются с мнением некоторых экспертов о явной патогенетической целесообразности раннего старта иPCSK9 при ОКС [13]. Кроме того, они дополняют имеющиеся в литературе данные о преимуществах раннего приема иPCSK9, которые в основном относятся к госпитальному этапу лечения ОКС [14–17]. Поскольку в условиях реальной клинической практики PCSK9-ТТ часто назначается пережившим ОКС больным уже после выписки из стационара, данные о пользе быстрейшего назначения алирокумаба в рамках амбулаторного этапа представляются интересными для практикующих специалистов.

Приведенная терапевтическая тактика хорошо согласуется с актуальными тенденциями в кардиологии, подразумевающими особое внимание экспертов к соблюдению КР и оптимизации диспансерного наблюдения у больных с перенесенным ОКС, чему посвящены многие современные исследования [18–20].

Заключение

Применение алирокумаба в рамках амбулаторной ГЛТ обеспечивает мощное корригирующее воздействие на липидный профиль переживших ОКС пациентов с выраженной дислипидемией, что особенно заметно при старте PCSK9-ТТ в сроки до 3 мес после перенесенного сердечно-сосудистого события.

При оценке влияния амбулаторной ГЛТ с включением алирокумаба на отдаленный прогноз переживших ОКС пациентов следует отметить более чем трехкратное снижение потребности в повторных госпитализациях по любым и по сердечно-сосудистым причинам среди больных с более ранним стартом данной PCSK9-ТТ.

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 ГБУЗ НО «ГКБ №5 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода» (протокол №5 от 22.10.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of City Clinical Hospital №5 (protocol No. 5 dated 22.10.2022). 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

ГЛТ – гиполипидемическая терапия
иPCSK9 – ингибитор пропротеинконвертазы субтилизина/кексина типа 9
КР – клинические рекомендации
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
НИ – неблагоприятный исход
НС – нестабильная стенокардия
ОКС – острый коронарный синдром
ТТ – таргетная терапия
ХС – холестерин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В., и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал.* 2025;30(3):6306 [Averkov OV, Harutyunyan GK, Duplyakov DV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. *Russian Journal of Cardiology.* 2025;30(3):6306 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2025-6306
2. Усова Е.И., Малишевский Л.М., Алиева А.С., и др. Анализ предикторов риска развития повторных острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(6):5881 [Usova EI, Malishevsky LM, Alieva AS, et al. Analysis of predictors of recurrent acute cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(6):5881 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-5881
3. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5471 [Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5471 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5471
4. Бойцов С.А., Воевода М.И., Гуревич В.С., и др. Резолюция Национального научного совета экспертов. Актуальные вопросы интенсификации гиполипидемической терапии. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2022;1(46):64-70 [Boytsov SA, Voevoda MI, Gurevich VS, et al. Resolution of the National Scientific Council of Experts. Actual questions of intensification of lipid-lowering therapy. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2022;1(46):64-70 (in Russian)].
5. Олейников В.Э., Салямова Л.И., Чернова А.А., и др. Комбинированная гиполипидемическая терапия, включая эзетимиб, у больных в постинфарктном периоде. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(4):5800 [Oleynikov VE, Salyamova LI, Chernova AA, et al. Combined lipid lowering therapy, including ezetimibe, in the post-infarction period. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(4):5800 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-5800
6. Justino GB, Justino LB, Müller ME, et al. Early Initiation of PCSK9 Inhibitor Therapy Versus Placebo in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiol.* 2024;213:110-1. DOI:10.1016/j.amjcard.2023.10.043
7. Li Y, Yang M, Chen X, et al. Effects of PCSK9 Inhibition on Coronary Atherosclerosis Regression of Nontarget Lesions after Primary Percutaneous Coronary Intervention in Acute Coronary Syndrome Patients. *J Interv Cardiol.* 2022;2022:4797529. DOI:10.1155/2022/4797529
8. Krychtiuk KA, Claeys MJ, Gencer B, Mach F. In-hospital initiation of PCSK9 inhibitors in ACS: pros and cons. *EuroIntervention.* 2023;19(4):e283-25. DOI:10.4244/EIJ-E-23-00014
9. Зырянов С.К., Бутранова О.И. Новые возможности снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности: сравнительные характеристики PCSK9-таргетной терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(11):5271 [Zyryanov SK, Butranova OI. New opportunities for lowering low-density lipoprotein cholesterol: comparative characteristics of PCSK9-targeted therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(11):5271 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5271
10. Giordano S, Ielapi J, Salerno N, et al. Rationale for Early Administration of PCSK9 Inhibitors in Acute Coronary Syndrome. *Rev Cardiovasc Med.* 2024;25(10):374. DOI:10.31083/j.rcm2510374
11. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, et al. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(9):1167-16. DOI:10.1016/j.jacc.2019.03.013
12. Hagström E, Steg PG, Szarek M, et al. Apolipoprotein B, Residual Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome, and Effects of Alirocumab. *Circulation.* 2022;146(9):657-72. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057807
13. Ferri N, Ruscica M, Lupo MG, et al. Pharmacological rationale for the very early treatment of acute coronary syndrome with monoclonal antibodies anti-PCSK9. *Pharmacol Res.* 2022;184:106439. DOI:10.1016/j.phrs.2022.106439
14. Gargiulo P, Basile C, Galasso G, et al. Strike early-strike strong lipid-lowering strategy with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in acute coronary syndrome patients: real-world evidence from the AT-TARGET-IT registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2024;31(15):1806-86. DOI:10.1093/eurjpc/zwae170
15. Hosseini K, Soleimani H, Maleki S, et al. Early administration of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024;24(1):395. DOI:10.1186/s12872-024-04057-w
16. Canonico ME, Hess CN, Cannon CP. In-Hospital Use of PCSK9 Inhibitors in the Post ACS Patient: What Does the Evidence Show? *Curr Atheroscler Rep.* 2023;25(7):381-8. DOI:10.1007/s11883-023-01112-3
17. Yifan D, Yue M, Yubin Z, et al. The impact of early in-hospital use of PCSK9 inhibitors on cardiovascular outcomes in acute coronary syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2024;399:131775. DOI:10.1016/j.ijcard.2024.131775
18. Олейников В.Э., Салямова Л.И., Щербинина А.В., и др. Комбинация статина и эзетимиба в постинфарктном периоде. *Терапевтический архив.* 2024;96(12):1168-74 [Oleynikov VE, Salyamova LI, Sherbinina AV, et al. Combination of statin and ezetimibe in the post-infarction period. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2024;96(12):1168-74 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.12.203077
19. Атюнина И.В., Сорокин Е.В., Долгушева Ю.А. Опыт оценки качества диспансерного наблюдения за взрослыми после перенесенного инфаркта миокарда в Центральном, Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах Российской Федерации. *Терапевтический архив.* 2025;97(1):11-20 [Atyunina IV, Sorokin EV, Dolgusheva YA. Experience in assessing the quality of dispensary observation of adults after myocardial infarction in the Central, Ural, Siberian and Far Eastern Federal Districts of the Russian Federation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2025;97(1):11-20 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2025.01.203027
20. Бойцов С.А., Проваторов С.И. Возможности улучшения госпитального и отдаленного прогнозов при нестабильной стенокардии. *Терапевтический архив.* 2024;96(1):5-10 [Boytsov SA, Provatorov SI. Possibilities for improving hospital and remote forecasts for unstable angina. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2024;96(1):5-10 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.01.202555

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.06.2025

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203550

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Оценка безопасности, переносимости и фармакокинетики веренафуспа альфа у здоровых добровольцев: результаты открытого мультикогортного исследования I фазы

Е.А. Смолярчук[1], С.С. Сологова[1], А.В. Бушманова[1], Г.З. Асадова[1], И.Д. Савостина[1], Р.А. Хамитов[2], Р.Р. Шукуров[2], И.С. Лягоскин[2], О.А. Маркова[2], А.Ю. Борозинец✉[2]

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

Аннотация

Введение. Используемые ферментные препараты для лечения мукополисахаридоза II типа не способны проникать через гематоэнцефалический барьер, что существенно снижает их терапевтическую эффективность при нейропатической форме заболевания. Веренафусп альфа (Клотилия®) представляет собой рекомбинантный гибридный белок, состоящий из идуронат-2-сульфатазы и Fab-фрагмента моноклонального антитела к инсулиновому рецептору человека, способный проникать через гематоэнцефалический барьер.

Цель. Оценить безопасность, переносимость и фармакокинетические параметры веренафуспа альфа при однократном внутривенном введении в возрастающих дозах у здоровых добровольцев.

Материалы и методы. В открытое мультикогортное исследование включены 20 здоровых мужчин-добровольцев в возрасте 18–47 лет (26,1±7,8 года). Веренафусп альфа вводили однократно внутривенно в течение 3 ч в дозах 0,3 мг/кг (*n*=1), 0,5 мг/кг (*n*=1), 1 мг/кг (*n*=6), 2 мг/кг (*n*=6), 3 мг/кг (*n*=6). Безопасность оценивали по частоте клинических и лабораторных нежелательных явлений (НЯ) и их связи с исследуемым препаратом. Фармакокинетические параметры рассчитывали некомпартментным методом.

Результаты. Все 20 добровольцев полностью завершили исследование. Зарегистрированные у 6 (30%) человек НЯ были легкой степени тяжести и относились к изменениям индивидуальных данных лабораторных и инструментальных исследований. Одно НЯ (повышение уровня билирубина) имело возможную связь с исследуемым препаратом. Фармакокинетический анализ продемонстрировал дозозависимое увеличение максимальной концентрации от 197,60 (0,3 мг/кг) до 10 225,80 нг/мл (3 мг/кг) и площади под кривой «концентрация–время» от 38 678,60 до 2 714 067,42 нг×мин/мл соответственно. Период полувыведения составил от 86,69 до 213,42 мин, клиренс снижался с увеличением дозы от 7,67 до 1,11 мл/мин/кг.

Заключение. Однократное внутривенное введение веренафуспа альфа в дозах 0,3–3 мг/кг продемонстрировало благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость у здоровых добровольцев. Фармакокинетика препарата была нелинейной и характеризовалась уменьшением объема распределения и непропорциональным увеличением максимальной концентрации и площади под кривой «концентрация–время» с возрастанием дозы.

Ключевые слова: мукополисахаридоз II типа, ферментная заместительная терапия, идуронат-2-сульфатаза, веренафусп альфа, HIR-Fab-IDS, GNR-055, фармакокинетика, безопасность

Для цитирования: Смолярчук Е.А., Сологова С.С., Бушманова А.В., Асадова Г.З., Савостина И.Д., Хамитов Р.А., Шукуров Р.Р., Лягоскин И.С., Маркова О.А., Борозинец А.Ю. Оценка безопасности, переносимости и фармакокинетики веренафуспа альфа у здоровых добровольцев: результаты открытого мультикогортного исследования I фазы. Терапевтический архив. 2025;97(12):1009–1017. DOI: 10.26442/00403660.2025.12.203550

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Борозинец Антон Юрьевич** – канд. мед. наук, ст. мед. советник департамента маркетинга и продвижения препаратов онкогематологического направления АО «ГЕНЕРИУМ». E-mail: a.borozinets@generium.ru

✉**Anton Yu. Borozinets.** E-mail: a.borozinets@generium.ru; ORCID: 0000-0002-4863-8471

Смолярчук Елена Анатольевна – канд. мед. наук, доц., зав. каф. фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Elena A. Smolyarchuk. ORCID: 0000-0002-2615-7167

Сологова Сусанна Сергеевна – канд. биол. наук, доц., зав. учебной частью каф. фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Susanna S. Sologova. ORCID: 0000-0002-8526-7147

Бушманова Анна Владимировна – врач-терапевт, врач – клинический фармаколог ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Anna V. Bushmanova. ORCID: 0009-0003-2969-5408

Асадова Гюнай Закировна – гл. специалист по проведению клинических исследований ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Giunai Z. Asadova. ORCID: 0009-0008-6479-5734

Савостина Ирина Денисовна – вед. специалист по проведению клинических исследований ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Irina D. Savostina. ORCID: 0009-0007-9707-2623

Хамитов Равиль Авгатович – д-р мед. наук, проф., вице-президент по исследованиям и разработкам АО «ГЕНЕРИУМ»

Ravil A. Khamitov. ORCID: 0000-0002-1314-894X

Шукуров Рахим Рахманкулыевич – канд. биол. наук, дир. дирекции фармацевтического анализа АО «ГЕНЕРИУМ»

Rahim R. Shukurov. ORCID: 0000-0002-6532-7835

ORIGINAL ARTICLE

Safety, tolerability, and pharmacokinetics of verenafusp alfa in healthy volunteers: results of an open-label multicohort phase I study

Elena A. Smolyarchuk[1], Susanna S. Sologova[1], Anna V. Bushmanova[1], Giunai Z. Asadova[1], Irina D. Savostina[1], Ravil A. Khamitov[2], Rahim R. Shukurov[2], Ivan S. Lyagoskin[2], Oksana A. Markova[2], Anton Yu. Borozinets✉[2]

[1]Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
[2]GENERIUM JSC, Moscow, Russia

Abstract

Background. Enzyme replacement drugs for treatment of mucopolysaccharidosis type II (MPS II) do not penetrate the blood-brain barrier, significantly reducing their efficacy in patients with neuropathic form. Verenafusp alfa (Clotilia®) is a recombinant fusion protein of iduronate-2-sulfatase and a monoclonal antibody Fab fragment to human insulin receptor for distribution of the enzyme into brain.

Aim. To evaluate safety, tolerability, and pharmacokinetic parameters of verenafusp alfa after single intravenous administration of escalating doses in healthy volunteers.

Materials and methods. This open-label, multicohort study included 20 healthy male volunteers aged 18 to 47 years (26.1±7.8 years). Verenafusp alfa was administered intravenously for 3 hours at single doses of 0.3 mg/kg (*n*=1), 0.5 mg/kg (*n*=1), 1 mg/kg (*n*=6), 2 mg/kg (*n*=6), and 3 mg/kg (*n*=6). Safety was assessed based on the incidence of clinical and laboratory adverse events (AEs) and their relationship to the investigational medicinal product. Pharmacokinetic parameters were calculated using a noncompartmental method.

Results. All 20 volunteers completed the study. AEs reported in 6 (30%) volunteers were mild in severity and related to changes in individual laboratory and instrumental test data. One AE (increased bilirubin level) was possibly related to the study drug. Pharmacokinetic analysis demonstrated a dose-dependent increase in maximum concentration (C_{max}) from 197.60 (0.3 mg/kg) to 10,225.80 ng/mL (3 mg/kg) and area under the concentration-time curve (AUC) from 38,678.60 to 2,714,067.42 ng×min/mL respectively. The half-life ranged from 86.69 to 213.42 minutes, and clearance lowered with the increasing dose from 7.67 to 1.11 mL/min/kg.

Conclusion. Single intravenous administration of verenafusp alfa at doses ranging from 0.3 to 3 mg/kg demonstrated a favorable safety profile and good tolerability in healthy volunteers. The drug's pharmacokinetics was nonlinear, with a dose-dependent increase in C_{max} and AUC with the dose increment. Volume of distribution volume lowered with increase of the dose.

Keywords: mucopolysaccharidosis type II, enzyme replacement therapy, iduronate-2-sulfatase, verenafusp alfa, HIR-Fab-IDS, GNR-055, pharmacokinetics, safety

For citation: Smolyarchuk EA, Sologova SS, Bushmanova AV, Asadova GZ, Savostina ID, Khamitov RA, Shukurov RR, Lyagoskin IS, Markova OA, Borozinets AYu. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of verenafusp alfa in healthy volunteers: results of an open-label multicohort phase I study. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(12):1009–1017. DOI: 10.26442/00403660.2025.12.203550

Введение

Мукополисахаридоз II типа (МПС II) или синдром Хантера – наследственная лизосомная болезнь накопления с Х-сцепленным рецессивным типом наследования, вызванная мутациями в гене *IDS*, кодирующем лизосомный фермент идуронат-2-сульфатазу (I2S) [1, 2]. Дефицит данного фермента приводит к прогрессирующему накоплению гликозаминогликанов, преимущественно гепаран- и дерматансульфата, в лизосомах клеток различных органов и тканей [2, 3].

Заболевание характеризуется мультисистемным поражением с вовлечением паренхиматозных органов, опорно-двигательного аппарата, дыхательной и сердечно-сосудистой систем [1–4]. Частота МПС II в популяции составляет 1:140 000–156 000 новорожденных [1, 5], при этом заболевание встречается преимущественно у лиц мужского пола, хотя описаны редкие случаи у девочек-гетерозигот, связанные с инактивацией второй, нормальной Х-хромосомы, или возникшие вследствие структурных изменений хромосомы [1, 4, 6]. Более тяжелая, нейропатическая форма заболевания регистрируется приблизительно у 70% пациентов с МПС II, при этом неврологические проявления включают когнитивные нарушения, поведенческие расстройства, судорожный синдром, сообщающуюся гидроцефалию и цервикальную миелопатию, обусловленную компрессией спинного мозга [1–4, 7].

МПС II относится к группе орфанных заболеваний, входящих в федеральную программу льготного лекарственного обеспечения «14 высокозатратных нозологий» [8]. Основным аспектом патогенетического лечения пациентов с МПС II является ферментная заместительная терапия (ФЗТ) препаратами рекомбинантной идуронат-2-сульфатазы (идурсульфазы) в дозе 0,5 мг/кг 1 раз в неделю в виде внутривенной инфузии [2, 4]. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы три препарата для ФЗТ: идурсульфаза (Элапраза®), идурсульфаза бета (Хантераза® и Хантераза® Нейро – раствор для интрацереброventрикулярного введения) [9–12].

Несмотря на доказанную эффективность существующих препаратов идурсульфазы в отношении системных проявлений заболевания, их действие на неврологические симптомы МПС II [5, 6, 9–11] ограничено в связи с неспособностью преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Интрацереброventрикулярное введение идурсульфазы бета сопряжено с высокой инвазивностью процедуры, риском развития инфекционных осложнений и

Информация об авторах / Information about the authors

Лягоскин Иван Сергеевич – канд. биол. наук, нач. отд. биоаналитических методов, дир. дирекции фармацевтического анализа АО «ГЕНЕРИУМ»

Ivan S. Lyagoskin. ORCID: 0000-0002-9058-1106

Маркова Оксана Анатольевна – дир. департамента научной экспертизы и фармаконадзора дирекции по клиническим исследованиям и фармаконадзору АО «ГЕНЕРИУМ»

Oksana A. Markova. ORCID: 0000-0002-1179-3881

кровоизлияний, направлено на облегчение симптомов со стороны центральной нервной системы (ЦНС) и не оказывает системных эффектов [12, 13].

Инновационный препарат Клотилия® (веренафусп альфа, внутренний шифр GNR-055), действующим веществом которого является идурсульфаза, ковалентно связанная с Fab-фрагментом моноклонального антитела к инсулиновому рецептору человека (HIR-Fab-IDS) [14], разработан для лечения, в том числе, нейропатической формы заболевания. Для обеспечения проникновения веренафуспа альфа через ГЭБ применяют технологию «троянского коня»: Fab-фрагмент антитела с высокой специфичностью связывается со своей мишенью – инсулиновым рецептором человека – на поверхности эндотелиальных клеток мозговых капилляров, далее происходит интернализация всей терапевтической молекулы HIR-Fab-IDS с последующим трансцитозом через ГЭБ [14], а фермент попадает в мозг.

В доклинических исследованиях веренафуспа альфа продемонстрировано отсутствие проявлений острой и хронической токсичности, выраженного местнораздражающего действия, нейротоксичности (нейродегенеративных эффектов) и признаков репродуктивной токсичности [15].

Цель исследования – оценить переносимость, безопасность и изучить фармакокинетику препарата при введении его возрастающих доз здоровым добровольцам. Настоящее исследование представляет собой первое применение веренафуспа альфа у человека (first-in-human study).

Материалы и методы

Дизайн исследования

Открытое мультикогортное исследование I фазы с последовательной эскалацией доз веренафуспа альфа у здоровых добровольцев выполняли в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики (ICH GCP), Хельсинкской декларацией (редакция 2024 г.) и действующими нормативными требованиями Российской Федерации и ЕАЭС.

Исследование фазы I (IDB-MPS-I) инициировано после одобрения Советом по этике Минздрава России (выписка из протокола №202 от 05.11.2019), локальным этическим комитетом исследовательского центра и получения разрешения Минздрава России (№690 от 04.12.2019).

Популяция исследования

В исследование включались мужчины в возрасте 18–50 лет включительно с индексом массы тела (МТ) 18,5–30 кг/м^2 и МТ 50–90 кг. Диагноз «здоров» верифицировали на основании медицинского анамнеза, физикального обследования, лабораторных (общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи) и инструментальных (электрокардиограммы [ЭКГ] в 12 отведениях) исследований. Все добровольцы предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании и обязались соблюдать адекватные методы контрацепции в течение всего периода исследования.

Добровольцев не включали в исследование при наличии гиперчувствительности к идурсульфазе или вспомогательным компонентам препарата, отягощенного аллергологического анамнеза, острых или хронических заболеваний внутренних органов, положительных серологических маркеров гепатита В, С, ВИЧ или сифилиса, систолического артериального давления менее 100 или более 140 мм рт. ст., диастолического давления менее 70 или более 90 мм рт. ст., частоты сердечных сокращений менее 60 или более 80 уд./мин, донорской сдачи крови более 450 мл за 3 мес до скрининга, участия в других клинических исследованиях за 3 мес до скрининга.

Процедуры исследования

1. Скрининг и распределение по когортам.

Период скрининга составил до 19 дней. Из 24 скринированных добровольцев 23 (95,8%) соответствовали критериям отбора, 20 были последовательно распределены в 5 дозовых когорт, 3 являлись дублерами.

Для доз 0,3 мг/кг (когорта 1) и 0,5 мг/кг (когорта 2) применяли режим ускоренного повышения дозы с включением по 1 добровольцу на дозовый уровень. Последующие когорты включали по 6 добровольцев каждая: когорта 3 – 1 мг/кг, когорта 4 – 2 мг/кг, когорта 5 – 3 мг/кг.

2. Введение исследуемого препарата.

После госпитализации добровольцам в день 1 проводили однократную 3-часовую (±10 мин) внутривенную инфузию веренафуспа альфа с использованием инфузионного насоса при концентрации активного вещества 5 мг/мл. Период наблюдения продолжался до дня 7±1 день.

Выбор доз для изучения

Стартовую дозу у человека для первого применения рассчитывали и обосновывали с учетом данных доклинических исследований на основании подходов NOAEL (No Observed Adverse Effect Level – максимальная доза без наблюдаемого отрицательного эффекта) и MABEL (Minimal Anticipated Biological Effect Level – доза, оказывающая минимальное ожидаемое биологическое действие), поскольку в исследовании планировалось однократное введение препарата здоровым добровольцам в рамках ожидаемого терапевтического диапазона без титрации до максимальной переносимой дозы [16]. Принята во внимание информация об эффективности и безопасности у человека препаратов со схожими механизмами действия [17, 18].

Фармакокинетический анализ

Образцы крови для определения концентрации веренафуспа альфа в сыворотке отбирали в следующих временных точках: до введения препарата; через 10 мин (±2 мин), 30 мин (±5 мин), 60 мин (±5 мин), 90 мин (±5 мин), 4 ч (±5 мин), 6 ч (±10 мин), 8 ч (±10 мин), 12 ч (±15 мин), 24 ч (±20 мин) после завершения 3-часовой инфузии.

Концентрацию веренафуспа альфа в сыворотке крови определяли в аналитической лаборатории методом иммуноферментного анализа, валидированным в соответствии с требованиями Надлежащей лабораторной практики (GLP) [19]. Нижний предел количественного определения составил 50 нг/мл.

Фармакокинетические параметры рассчитывали некомпартментным методом с использованием программного обеспечения PkSolver и Stata 14. Определяли стандартные фармакокинетические параметры, такие как C_{max} – максимальная концентрация, AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ – площадь под кривой «концентрация–время» от нулевого момента до последнего измерения или бесконечности, $T_{1/2}$ – период полувыведения, K_{el} – константа скорости элиминации, MRT – среднее время удержания, Cl – общий клиренс, V_z – кинетический объем распределения. Для оценки площади под кривой использовали метод трапеций.

Оценка параметров безопасности и переносимости

Все нежелательные явления (НЯ), возникшие после начала инфузии исследуемого препарата, регистрировали и классифицировали в соответствии с медицинским словарем MedDRA версии 22.1. Степень тяжести НЯ оценивали согласно критериям NCI CTCAE версии 5.0 (1–5-й степени).

 https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203550

Таблица 1. **Демографические характеристики участников исследования**
Table 1. **Demographic characteristics of study participants**

Параметр	Когорта 1 (0,3 мг/ кг), *n*=1	Когорта 2 (0,5 мг/ кг), *n*=1	Когорта 3 (1 мг/кг), *n*=6	Когорта 4 (2 мг/кг), *n*=6	Когорта 5 (3 мг/кг), *n*=6	Всего, *n*=20	*p*
			Возраст, лет				
M±*SD*	38,0	18,0	21,8±2,5	27,2±8,3	28,5±9,2	26,1±7,8	
Медиана (IQR)	38	18	21,5 (3)	24 (12)	25 (3)	23,5 (5,5)	0,205
Min–Max	38	18	19–26	20–41	23–47	18–47	
			МТ, кг				
M±*SD*	56,4	77,7	69,5±11,2	80,5±6,4	80,0±5,5	75,7±9,8	
Медиана (IQR)	56,4	77,7	72,3 (21,1)	81,2 (10,6)	81,55 (3,8)	78,05 (10,65)	0,041
Min–Max	56,4	77,7	55,9–83,1	72–89	70–86	55,9–89	
			Индекс МТ, кг/м²				
M±*SD*	19,3	25,4	21,6±2,0	25,5±2,3	24,0±2,9	23,6±2,9	
Медиана (IQR)	19,3	25,4	21,6 (1,2)	25,3 (4,0)	23,7 (3,9)	23,1 (4,0)	0,067
Min–Max	19,3	25,4	18,7–24,9	22,7–28,3	20,9–28,7	18,7–28,7	

Оценка иммуногенности

Методом иммуноферментного анализа выявляли антилекарственные антитела (АЛА) с целью определения связывающих (общих) АЛА к HIR-Fab-IDS в сыворотке крови, относящихся к классам иммуноглобулина (Ig)G, M и E. Нижний предел детекции общих АЛА для скрининга теста составил 17 нг/мл. При обнаружении антител определяли их титры и нейтрализующую активность.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Stata версии 14. Формальное тестирование статистических гипотез не планировали, анализ носил описательный характер. Для количественных показателей рассчитывали число наблюдений (N), минимальное и максимальное значения (Min, Max), среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), 95% доверительный интервал для среднего, медиану (*Me*), межквартильный размах (IQR). Для фармакокинетических параметров дополнительно рассчитывали геометрическое среднее (gMean) и коэффициент вариации (CV%). Для качественных показателей определяли абсолютные значения и доли (%). Для сравнения количественных показателей между когортами применяли *t*-критерий или критерий Манна–Уитни (при отклонении от нормального распределения), для качественных – хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера.

Результаты

Характеристика популяции исследования

В исследовании 20 добровольцев включили в 5 дозовых когорт, участники получили однократную инфузию исследуемого препарата. Все 20 (100%) человек завершили исследование в соответствии с протоколом. Случаев досрочного выбывания не зарегистрировано.

Демографические и антропометрические характеристики добровольцев представлены в **табл. 1**. Медиана возраста составила 23,5 года (18–47 лет), медиана МТ – 78,05 кг (55,9–89,0). Статистически значимых различий по возрасту между когортами не выявлено (ANOVA; *p*=0,205). По МТ выявлены статистически значимые различия (ANOVA; *p*=0,041), обусловленные меньшей МТ добровольцев в когортах 1 и 2 по сравнению с когортами 3–5. Все добровольцы были европеоидной расы, за исключением одного субъекта азиатской расы в когорте 4.

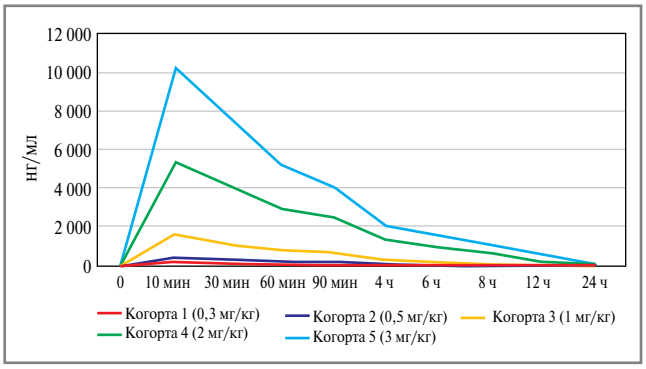


Рис. 1. **Усредненные фармакокинетические кривые веренафуспа альфа в исследуемых когортах.**
Fig. 1. **Averaged pharmacokinetic curves of verenafusp alfa in the study cohorts.**

Фармакокинетические параметры

Фармакокинетический анализ выполнен для всех 20 добровольцев, получивших веренафусп альфа. Индивидуальные и усредненные кривые «концентрация–время» продемонстрировали типичный профиль для препаратов на основе моноклональных антител, вводимых внутривенно.

Описательная статистика основных фармакокинетических показателей веренафуспа альфа представлена в **табл. 2** и на **рис. 1**. Наблюдали дозозависимое увеличение C_{max} от 197,60 нг/мл в когорте 1 (0,3 мг/кг) до 10 225,80 нг/мл в когорте 5 (3 мг/кг); **см. рис. 1**. Коэффициент вариации для C_{max} составил от 12,7% (когорта 5) до 25,2% (когорта 3).

AUC_{0-t} увеличивалась от 38 678,60 нг×мин/мл (когорта 1) до 2 714 067,42 нг×мин/мл (когорта 5). Коэффициент вариации для этого параметра составил от 11,7% (когорта 5) до 26,1% (когорта 3). Значения $AUC_{0-\infty}$ были сопоставимы с AUC_{0-t}, что свидетельствует о достаточной продол-

Таблица 2. **Фармакокинетические параметры веренафуспа альфа в исследуемых когортах**
Table 2. **Pharmacokinetic parameters of verenafusp alfa in the study cohorts**

Параметр	Когорта 1 (0,3 мг/ кг), *n*=1	Когорта 2 (0,5 мг/ кг), *n*=1	Когорта 3 (1 мг/кг), *n*=6	Когорта 4 (2 мг/кг), *n*=6	Когорта 5 (3 мг/кг), *n*=6	Всего, *n*=20
				C_{max}, нг/мл		
M±SD	197,60	383,10	1643,97±414,91	5 309,32±1 143,78	10 225,80±1 301,35	5 182,76±3 917,48
gMean	197,60	383,10	1 598,50	5 208,73	10 153,83	3 327,19
CV, %	–	–	25,2	21,5	12,7	75,6
				AUC_{0-t}, нг×мин/мл		
M±SD	38 678,60	88 796,50	379 052,80±99 004,35	1 493 544,53±282 289,12	2 714 067,42±318 901,01	1 382 373,18±1 056 043,07
gMean	38 678,60	88 796,50	368 235,10	1 472 326,00	2 698 272,00	844 029,80
CV, %	–	–	26,1	18,9	11,7	76,4
				$AUC_{0-\infty}$, нг×мин/мл		
M±SD	39 103,80	88 950,45	380 909,02±99 628,54	1 496 793,80±283 701,10	2 725 798,81±325 235,76	1 387 453,20±1 060 849,73
gMean	39 103,80	88 950,45	370 008,80	1 475 439,00	2 709 473,00	847 371,40
CV, %	–	–	26,2	19,0	11,9	76,5
				$T_{1/2}$, мин		
M±SD	86,69	213,42	113,45±38,23	161,49±38,71	195,45±27,23	156,12±49,73
gMean	86,69	213,42	109,28	156,76	193,91	147,83
CV, %	–	–	33,7	24,0	13,9	31,9
				MRT, мин		
M±SD	160,35	181,96	194,18±18,93	263,14±25,19	276,34±22,94	237,21±46,39
gMean	160,35	181,96	193,46	262,10	275,48	232,70
CV, %	–	–	9,7	9,6	8,3	19,6
				Cl, мл/мин/кг		
M±SD	7,67	5,62	2,78±0,74	1,37±0,24	1,11±0,14	2,25±1,75
gMean	7,67	5,62	2,70	1,36	1,11	1,84
CV, %	–	–	26,4	17,7	12,2	77,7
				V_{ss}, л/кг		
M±SD	1,23	1,02	0,53±0,12	0,36±0,07	0,31±0,04	0,47±0,26
gMean	1,23	1,02	0,52	0,36	0,31	0,43
CV, %	–	–	22,3	19,6	14,3	54,0

жительности периода отбора образцов для адекватной характеристики фармакокинетического профиля.

Средние значения периода полувыведения ($T_{1/2}$) варьировали от 86,69 мин (когорта 1) до 213,42 мин (когорта 2), составляя в среднем 195,42 мин для всех когорт. Для доз 2 мг/кг (когорта 4) и 3 мг/кг (когорта 5) $T_{1/2}$ составила 2,69 и 3,26 ч соответственно. Константа скорости элиминации (K_{el}) находилась в диапазоне от 0,0032 мин$^{-1}$ (когорта 2) до 0,0080 мин$^{-1}$ (когорта 1).

Cl демонстрировал дозозависимое снижение: от 7,67 мл/мин/кг в когорте 1 до 1,11 мл/мин/кг в когорте 5, что может указывать на насыщение путей элиминации при более высоких дозах препарата.

Кинетический объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) также снижался с увеличением дозы: от 1,23 л/кг (когорта 1) до 0,31 л/кг (когорта 5), что свидетельствует о преимущественно внутрисосудистом распределении препарата и возможном насыщении механизмов трансцитоза через эндотелиальные барьеры.

MRT составило от 160,35 мин (когорта 1) до 276,34 мин (когорта 5), увеличиваясь с повышением дозы.

Безопасность и переносимость

За период исследования НЯ зарегистрированы у 6 (30,0%) из 20 добровольцев. Ни одно НЯ не классифицировано как серьезное. Не зарегистрировано случаев досрочного прекращения участия в исследовании вследствие развития НЯ. Летальных исходов не выявлено.

Распределение НЯ по когортам добровольцев представлено в **табл. 3**. В когортах 1 и 2 НЯ не зарегистрированы, в когорте 3 – 2 НЯ у 2 (33%), в когорте 4 – 3 НЯ у 3 (50%), в когорте 5 – 1 НЯ у 1 (17%) добровольца.

Все НЯ имели легкую степень тяжести (1-я степень по NCI CTCAE), разрешились без последствий и не требовали медикаментозной коррекции. Все НЯ были связаны с изменением индивидуальных данных лабораторных и инструментальных исследований. Только у 1 (5,0%) добровольца НЯ (повышение уровня билирубина) было расцене-

 https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203550

Таблица 3. **НЯ, зарегистрированные в исследовании, абс. (%)**
Table 3. **AEs reported in the study, *n* (%)**

Описание	Степень тяжести	Категория связи	Когорта 1 (0,3 мг/ кг), *n*=1	Когорта 2 (0,5 мг/ кг), *n*=1	Когорта 3, (1 мг/кг), *n*=6	Когорта 4 (2 мг/кг), *n*=6	Когорта 5 (3 мг/кг), *n*=6	Всего, *n*=20
Укорочение интервала Q*T* на ЭКГ	1-я	Сомнительная	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	2 (10,0)
Повышение уровня билирубина в крови	1-я	Возможная	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (5,0)
Повышение уровня общего белка	1-я	Сомнительная	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,0)
Расширение комплекса *QRS* на ЭКГ	1-я	Сомнительная	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,0)
Укорочение интервала *PQ* на ЭКГ	1-я	Сомнительная	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (5,0)
Всего			0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)	6 (30,0)

но исследователем как НЯ, имеющее возможную причинно-следственную связь с исследуемым препаратом.

У 4 (20,0%) добровольцев выявлены отклонения на ЭКГ, которые не расценивали как клинически значимые НЯ (**см. табл. 3**). Все изменения на ЭКГ были транзиторными, не сопровождались клинической симптоматикой и разрешились к концу периода наблюдения.

За время исследования выявлено одно клинически незначимое отклонение показателей клинического анализа крови – снижение уровня тромбоцитов до 138×10^9/л у добровольца в когорте 3, что соответствовало нижней границе референсного диапазона. Уровень глюкозы крови оставался в пределах референсных значений у всех добровольцев.

Иммуногенность

У 2 (10%) добровольцев АЛА выявлены на скрининге. После однократного введения исследуемого препарата АЛА определялись у 10 (50%) добровольцев. Соответственно, образование АЛА на фоне введения препарата было выявлено у 8 (40%) добровольцев. Выявленные общие АЛА относились к классам IgG, M и детектировались преимущественно в низком титре. Нейтрализующие антитела к HIR-Fab-части исследуемого препарата после инфузии в дозе 3 мг/кг выявлены у 2 (10%) добровольцев в низком титре. Антитела класса IgE, участвующие в формировании аллергии немедленного типа и развитии реакций гиперчувствительности, не выявлены.

Обсуждение

Несмотря на достижения в ФЗТ, лечение МПС II остается ограниченным из-за неспособности большинства препаратов преодолевать ГЭБ и распределяться в ткани ЦНС.

Современные подходы для преодоления приведенного ограничения предлагают использование гибридных белков и генной терапии. В Японии в 2021 г. зарегистрирован препарат pabinafusp alfa (JR-141), представляющий собой идурсульфазу, ковалентно связанную с полноразмерным моноклональным антителом к трансферриновому рецептору человека. Препарат демонстрирует клинически доказанную способность улучшать нейрокогнитивные показатели у 75% пациентов с МПС II при долгосрочной ФЗТ [17, 20]. Однако использование полноразмерного IgG-домена (с молекулярной массой ~180 кДа) потенциально ограничивает эффективность трансцитоза через ГЭБ [21, 22], а вовлечение трансферринового рецептора в метаболизм железа может быть связано с возможным риском развития анемии при его системном использовании [23]. Ограниченное распределение трансферринового рецептора в мышечных и суставных тканях по сравнению с инсулиновым рецептором, использованным для веренафуспа альфа, указывает на вероятное преимущество последнего при проникновении в соматические ткани.

Восстановление экспрессии эндогенной идуронат-2-сульфатазы посредством доставки с помощью аденоассоциированного вируса 9 (AAV9) с NAV-тегом показало многообещающий результат – снижение уровня ключевого биомаркера нейродегенеративных повреждений (гепарансульфата D2S6) в цереброспинальной жидкости на 82% при однократном введении с сохранением эффекта >12 мес [2]. Однако долгосрочная безопасность генной терапии требует дополнительных наблюдений, а высокий риск AAV9-специфичного иммунного ответа и потенциальной гепатотоксичности может ограничить применение у некоторых пациентов [24, 25].

Предлагаемый препарат Клотилия® (веренафусп альфа) представляет собой альтернативную стратегию, комбинирующую преимущества меньшего размера молекулы (105 кДа по сравнению с 180 кДа у JR-141) с удалением Fc-фрагмента антитела, что позволяет улучшить распределение фермента в ЦНС и периферических тканях.

Настоящее исследование представляет первое применение веренафуспа альфа у человека и демонстрирует благоприятный профиль безопасности, хорошую переносимость при однократном внутривенном введении в дозах до 3 мг/кг здоровым добровольцам.

Фармакокинетический профиль веренафуспа альфа характеризуется дозозависимым увеличением максимальной концентрации и системной экспозиции. C_{max} увеличивалась непропорционально дозе от 197,60 нг/мл (0,3 мг/кг) до 10 225,80 нг/мл (3 мг/кг), что соответствует примерно 52-кратному увеличению при 10-кратном повышении дозы. $AUC_{0\text{-}t}$ увеличивалась от 38 678,60 до 2 714 067,42 нг×мин/мл, демонстрируя примерно 70-кратное увеличение. Это свидетельствует о более чем пропорциональном увеличении си-

стемной экспозиции при повышении дозы, что может быть связано с насыщением путей элиминации.

Снижение клиренса с 7,67 мл/мин/кг (когорта 1) до 1,11 мл/мин/кг (когорта 5) подтверждает гипотезу о насыщении элиминационных процессов при более высоких дозах, что характерно для биологических препаратов, элиминация которых происходит путем рецептор-опосредованного эндоцитоза и последующего протеолитического расщепления [26–28].

Период полувыведения исследуемого препарата, составляющий 156,12 мин (среднее значение) с диапазоном 86,69–213,42 мин, превышает период полувыведения препарата Элапраза® (44 мин при дозе 0,5 мг/кг) [10] и сравним со значениями показателя, зарегистрированными для JR-141, схожей по механизму действия гибридной молекулы антитела к рецептору трансферрина и идурсульфазы, способной преодолевать ГЭБ [29].

Объем распределения веренафуспа альфа, составляющий 0,47 л/кг (среднее значение), указывает на преимущественно внутрисосудистое распределение препарата, что типично для высокомолекулярных белковых препаратов. Снижение V_{ss} с увеличением дозы (от 1,23 до 0,31 л/кг) может отражать насыщение механизмов трансцитоза через эндотелиальные барьеры.

Низкая межиндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров (коэффициент вариации 12,7–26,4% для основных параметров в когортах 3–5) свидетельствует о предсказуемости фармакокинетического профиля препарата.

Частота НЯ в исследовании составила 30%, при этом все НЯ имели легкую степень тяжести и не привели к досрочному прекращению участия добровольцев. Не зарегистрировано ни одного серьезного НЯ, жизнеугрожающих состояний или летальных исходов. Это согласуется с профилем безопасности, наблюдавшимся в доклинических исследованиях, где максимальная безопасная доза (NOAEL) составила 30 мг/кг при многократном введении.

Важным наблюдением является отсутствие НЯ в когортах с низкими дозами (0,3 и 0,5 мг/кг), что подтверждает правомерность выбора стартовой дозы на основе подходов NOAEL и MABEL [16]. Только у 1 (5,0%) добровольца НЯ (повышение уровня билирубина) имело, по мнению исследователей, возможную причинно-следственную связь с исследуемым препаратом. Данное НЯ носило транзиторный характер и разрешилось спонтанно без медикаментозной коррекции.

Особое внимание в исследовании уделяли мониторингу уровня глюкозы крови, учитывая механизм действия препарата, связанный с инсулиновым рецептором. В предыдущих исследованиях аналогичного препарата валанафуспа альфа (идуронидаза с IgG-доменом к инсулиновому рецептору) наблюдали транзиторную дозозависимую гипогликемию с частотой 6,4% [18]. В нашем исследовании эпизодов гипогликемии не зарегистрировано, что может быть обусловлено различиями в валентности и структуре молекул (Fab-фрагмент моноклонального антитела в веренафуспе альфа по сравнению с IgG-доменом в валанафуспе альфа).

Изменения на ЭКГ, выявленные у 20% добровольцев, преимущественно представляли собой укорочение интервала *QT* в когорте 4 (2 мг/кг). Приведенные транзиторные НЯ не были связаны с применением исследуемого препарата, не сопровождались клинической симптоматикой и не требовали вмешательства. Данный показатель может быть объектом дальнейшего мониторинга в последующих клинических исследованиях.

Иммуногенность веренафуспа альфа проанализирована высокочувствительным методом иммуноферментного анализа, что позволило детектировать общие АЛА классов IgG и M к исследуемому препарату у 10 (50%) добровольцев преимущественно в низком титре и нейтрализующие АЛА к HIR-Fab-части исследуемого препарата в низком титре у 2 (10%) добровольцев. При этом у 2 (10%) добровольцев АЛА выявлены на скрининге, что также может указывать на высокую чувствительность метода. Отсутствовали антитела класса IgE, участвующие в формировании аллергии немедленного типа и развитии реакций гиперчувствительности. Длительная оценка иммуногенности планируется в последующих исследованиях с многократным введением препарата.

Для препаратов на основе идурсульфазы характерна высокая иммуногенность, а частота образования общих АЛА достигает 63–81% по результатам клинических исследований [30, 31].

По данным литературы клиническое значение формирования общих и нейтрализующих АЛА, их влияние на снижение эффективности терапии полностью не изучены, способы предупреждения образования антител не известны и требуют тщательного мониторинга и анализа при лечении пациентов с МПС II [2, 4].

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, связанных с небольшим размером выборки добровольцев (n=20), типичным для исследований I фазы, что ограничивает статистическую мощность для выявления редких НЯ. Выбор мужчин в качестве добровольцев был обусловлен распространенностью МПС II преимущественно среди лиц мужского пола в связи с Х-сцепленным рецессивным типом наследования. Исследование проводили только у здоровых добровольцев, что не позволяет экстраполировать результаты на целевую популяцию пациентов с МПС II, которая может иметь измененную фармакокинетику вследствие основного заболевания и сопутствующего лечения. Однократное введение препарата с периодом наблюдения 7 дней не позволяет оценить фармакокинетику и безопасность при многократном применении, что является предметом дальнейших исследований. В данной работе не оценивали способность препарата проникать через ГЭБ у человека, хотя это было продемонстрировано в доклинических исследованиях на приматах с использованием радиоактивно-меченного препарата [14].

Клиническое значение и перспективы

Результаты настоящего исследования имеют важное клиническое значение для дальнейшей разработки веренафуспа альфа. Благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость, а также предсказуемая фармакокинетика поддерживают проведение дальнейших клинических исследований у пациентов с МПС II. Дозовый диапазон 1–3 мг/кг, использованный в работе, охватывает предполагаемый терапевтический диапазон, определенный на основании доклинических исследований [14, 15]. Отсутствие дозолимитирующей токсичности для максимальной исследуемой дозы 3 мг/кг позволяет при необходимости исследовать более высокие дозы препарата.

Ключевым преимуществом веренафуспа альфа по сравнению с существующими препаратами ФЗТ является его потенциальная способность проникать через ГЭБ, что продемонстрировано в доклинических исследованиях [14]. Если приведенная способность будет подтверждена у пациентов с

МПС II, веренафусп альфа может стать первым зарегистрированным в России препаратом с уникальной платформой использования инсулинового рецептора в качестве мишени для доставки фермента в ЦНС с целью воздействия на неврологические проявления МПС II, не поддающиеся коррекции при использовании стандартных средств ФЗТ.

Заключение

Проведенное открытое мультикогортное исследование I фазы продемонстрировало благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость веренафуспа альфа при однократном внутривенном введении в дозах до 3 мг/кг здоровым добровольцам.

Фармакокинетический профиль веренафуспа альфа характеризуется дозозависимым уменьшением объема распределения, увеличением системной экспозиции. Период полувыведения составил 2,69 и 3,26 ч (для доз 2 и 3 мг/кг соответственно) при низкой межиндивидуальной вариабельности.

Только одно НЯ (повышение уровня билирубина) было связано с применением исследуемого препарата. Все НЯ имели легкую степень тяжести, не требовали специального лечения и разрешились спонтанно.

Выявленные АЛА к исследуемому препарату в течение 7 дней после введения были преимущественно низкого титра, отмечались впервые у 8 (40%) добровольцев и не сопровождались клиническими НЯ.

Полученные результаты являются основанием для дальнейшего клинического изучения веренафуспа альфа у пациентов с МПС II с целью оценки его способности доставлять идурсульфазу в ткани мозга, препятствовать накоплению патологического субстрата в ЦНС и предупреждать нейродегенеративные изменения, а также для исследования эффективности и безопасности при длительном применении.

Дозовый диапазон 1–3 мг/кг можно рассматривать как подходящий для исследований II–III фазы у пациентов с МПС II.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Е.А. Смолярчук, С.С. Сологова, А.В. Бушманова, Г.З. Асадова, И.Д. Савостина участвуют в клинических исследованиях, проводимых АО «ГЕНЕРИУМ», Р.А. Хамитов, Р.Р. Шукуров, И.В. Лягоскин, О.А. Маркова, А.Ю. Борозинец являются сотрудниками АО «ГЕНЕРИУМ».

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests. E.A. Smolyarchuk, S.S. Sologova, A.V. Bushmanova, G.Z. Asadova, I.D. Savostina participate in clinical trials conducted by GENERIUM JSC, R.A. Khamitov, R.R. Shukurov, I.S. Lyagoskin, O.A. Markova, A.Yu. Borozinets are employees of GENERIUM JSC.

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 поддержке АО «ГЕНЕРИУМ».

Funding source. The study was carried out with the support of GENERIUM JSC.

Соответствие принципам этики. Исследование фазы I (IDB-MPS-I) инициировано после одобрения Советом по этике Минздрава России (выписка из протокола №202 от 05.11.2019), локальным этическим комитетом исследовательского центра и получения разрешения Минздрава России (№690 от 04.12.2019).

Compliance with the ethics principles. The phase I study (IDB-MPS-I) was initiated after approval by the Ethics Council of the Ministry of Health of Russia (extract from Minutes No. 202 of 05.11.2019) and the local Ethics Committee of the research center and authorization by the Ministry of Health of Russia (No. 690 of 04.12.2019).

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

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

Список сокращений

АЛА – антилекарственные антитела
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
МПС II – мукополисахаридоз II типа
МТ – масса тела
НЯ – нежелательное явление
ФЗТ – ферментная заместительная терапия
ЦНС – центральная нервная система
ЭКГ – электрокардиограмма
HIR-Fab-IDS – идуронат-2-сульфатаза с фрагментом моноклонального антитела к инсулиновому рецептору человека
Cl – общий клиренс
Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Muenzer J, Botha J, Amartino H, et al. Clinical characteristics and real-world outcomes in patients with mucopolysaccharidosis II over 18 years: final report of the Hunter Outcome Survey. *Mol Genet Metab.* 2025;146(4):109284. DOI:10.1016/j.ymgme.2025.109284
2. Mao SJ, Chen QQ, Dai YL, et al. The diagnosis and management of mucopolysaccharidosis type II. *Ital J Pediatr.* 2024;50(1):207. DOI:10.1186/s13052-024-01769-9
3. Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:3421-52.
4. D'Avanzo F, Rigon L, Zanetti A, Tomanin R. Mucopolysaccharidosis Type II: One Hundred Years of Research, Diagnosis, and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1258. DOI:10.3390/ijms21041258
5. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999;281(3):249-54. DOI:10.1001/jama.281.3.249
6. Ayodele O, Fertek D, Evuarherhe O, et al. A Systematic Literature Review on the Global Status of Newborn Screening for Mucopolysaccharidosis II. *Int J Neonatal Screen.* 2024;10(4):71. DOI:10.3390/ijns10040071

7. Lau H, Harmatz P, Botha J, et al. Clinical characteristics and somatic burden of patients with mucopolysaccharidosis II with or without neurological involvement: An analysis from the Hunter Outcome Survey. *Mol Genet Metab Rep.* 2023;37:101005. DOI:10.1016/j.ymgmr.2023.101005
8. Новиков П.В. Проблема редких (орфанных) заболеваний в Российской Федерации: медицинские и нормативно-правовые аспекты ее решения. *Терапевтический архив.* 2014;86(12-2):3-12 [Novikov PV. The problem of rare (orphan) diseases in the Russian Federation: Medical and normative legal aspects of its solution. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2014;86(12):3-12 (in Russian)].
9. Резолюция по итогам экспертного совета «Современные возможности выбора ферментной заместительной терапии синдрома Хантера». *Педиатрическая фармакология.* 2021;18(4):324-6 [Resolution on the results of the Expert council «Modern options of enzyme replacement therapy in Hunter syndrome management». *Pediatric pharmacology.* 2021;18(4):324-6 (in Russian)]. DOI:10.15690/pf.v18i4.2247
10. Elaprase® (idursulfase). Summary of products characteristics. Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch. 2016. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elaprase-epar-product-information_en.pdf. Accessed: 13.11.2025.
11. Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Гордеева О.Б., и др. Ферментозаместительная терапия препаратом идурсульфаза больных с мукополисахаридозом, тип II: обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии.* 2021;20(6s):618-23 [Vashakmadze ND, Zhurkova NV, Gordeeva OB, et al. Enzyme Replacement Therapy with Idursulfase in Patients with Mucopolysaccharidosis Type II: Literature Review. *Current Pediatrics.* 2021;20(6s):618-23 (in Russian)]. DOI:10.15690/vsp.v20i6s.2371
12. Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Каркашадзе Г.А., Кайтукова Е.В. Интрацеребровентрикулярная ферментозаместительная терапия у пациентов с нейропатической формой мукополисахаридоза, тип II: в помощь практическому врачу. *Вопросы современной педиатрии.* 2024;23(4):266-70 [Zhurkova NV, Vashakmadze ND, Karkashadze GA, Kaytukova EV. Intracerebroventricular Enzyme Replacement Therapy in Patients with Neuropathic Form of Mucopolysaccharidosis Type II: to Help Practicing Physician. *Current Pediatrics.* 2024;23(4):266-70 (in Russian)]. DOI:10.15690/vsp.v23i4.2785
13. Atkinson AJ Jr. Intracerebroventricular drug administration. *Transl Clin Pharmacol.* 2017;25(3):117-24. DOI:10.12793/tcp.2017.25.3.117
14. Gusarova VD, Smolov MA, Lyagoskin IV, et al. Characterization of a HIR-Fab-IDS, Novel Iduronate 2-Sulfatase Fusion Protein for the Treatment of Neuropathic Mucopolysaccharidosis Type II (Hunter Syndrome). *BioDrugs.* 2023;37(3):375-95. DOI:10.1007/s40259-023-00590-w
15. Оценка безопасности, эффективности и качества препарата Клотилия. Экспертный отчет Минздрава России. М. 2025 [Otsenka bezopasnosti, effektivnosti i kachestva preparata Klotiliia. Ekspertnyi otchet Minzdrava Rossii. Moscow. 2025 (in Russian)].
16. FDA Guidance for Industry. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. Available at: https://www.fda.gov/media/72309/download. Accessed: 13.11.2025.
17. Okuyama T, Eto Y, Sakai N, et al. A Phase 2/3 Trial of Pabinafusp Alfa, IDS Fused with Anti-Human Transferrin Receptor Antibody, Targeting Neurodegeneration in MPS-II. *Mol Ther.* 2021;29(2):671-9. DOI:10.1016/j.ymthe.2020.09.039
18. Giugliani R, Giugliani L, de Oliveira Poswar F, et al. Neurocognitive and somatic stabilization in pediatric patients with severe Mucopolysaccharidosis Type I after 52 weeks of intravenous brain-penetrating insulin receptor antibody-iduronidase fusion protein (valanafusp alpha): an open label phase 1-2 trial. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):110. DOI:10.1186/s13023-018-0849-8
19. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals M3(R2). 2009.
20. Sato Y, Okuyama T. Novel Enzyme Replacement Therapies for Neuropathic Mucopolysaccharidoses. *Int J Mol Sci.* 2020;21(2):400. DOI:10.3390/ijms21020400
21. Haqqani AS, Bélanger K, Stanimirovic DB. Receptor-mediated transcytosis for brain delivery of therapeutics: receptor classes and criteria. *Front Drug Deliv.* 2024;4:1360302. DOI:10.3389/fddev.2024.1360302
22. Wu D, Chen Q, Chen X, et al. The blood-brain barrier: structure, regulation, and drug delivery. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):217. DOI:10.1038/s41392-023-01481-w
23. Boado RJ. IgG Fusion Proteins for Brain Delivery of Biologics via Blood-Brain Barrier Receptor-Mediated Transport. *Pharmaceutics.* 2022;14(7):1476. DOI:10.3390/pharmaceutics14071476
24. Mendell JR, Connolly AM, Lehman KJ, et al. Testing preexisting antibodies prior to AAV gene transfer therapy: rationale, lessons and future considerations. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2022;25:74-83. DOI:10.1016/j.omtm.2022.02.011
25. Horton RH, Saade D, Markati T, et al. A systematic review of adeno-associated virus gene therapies in neurology: the need for consistent safety monitoring of a promising treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;93(12):1276-88. DOI:10.1136/jnnp-2022-329431
26. European Medicines Agency (EMA). Guideline on Clinical Investigation of Pharmacokinetics of Therapeutic Proteins. 2018. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/overview-comments-received-draft-guideline-clinical-investigation-pharmacokinetics-therapeutic-proteins_en.pdf. Accessed: 06.11.2025.
27. Krippendorff BF, Kuester K, Kloft C, Huisinga W. Nonlinear pharmacokinetics of therapeutic proteins resulting from receptor mediated endocytosis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2009;36(3):239-60. DOI:10.1007/s10928-009-9120-1
28. Vugmeyster Y. Pharmacokinetics and toxicology of therapeutic proteins: Advances and challenges. *WJBC.* 2012;3(4):73. DOI:10.4331/wjbc.v3.i4.73
29. Okuyama T, Eto Y, Sakai N, et al. Iduronate-2-Sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II: A Phase 1/2 Trial. *Mol Ther.* 2019;27(2):456-64. DOI:10.1016/j.ymthe.2018.12.005
30. Sohn YB, Yang A, Kim MS, et al. Efficacy and safety of idursulfase beta in the treatment of mucopolysaccharidosis II: A phase-3, 2-part study compared with a historical placebo cohort. *Genet Med.* 2025;27(8):101460. DOI:10.1016/j.gim.2025.101460
31. Muenzer J, Burton BK, Harmatz P, et al. Intrathecal idursulfase-IT in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis II: Results from a phase 2/3 randomized study. *Mol Genet Metab.* 2022;137(1-2):127-39. DOI:10.1016/j.ymgme.2022.07.017

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.11.2025

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203468

BY-NC-SA 4.0

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Клинический случай эритромелалгии у коморбидной пациентки с антифосфолипидным синдромом

А.А. Кудрявцева✉[1], А.В. Меладзе[1], Е.С. Трапезникова[1], А.Р. Левшина[2], Д.А. Напалков[1], А.А. Соколова[1]

[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация
В статье представлен клинический случай вторичной эритромелалгии у коморбидной пациентки с антифосфолипидным синдромом, сопровождающейся жгучей болью, гиперемией и отеком нижних конечностей. Представлено комплексное обследование пациентки с привлечением невролога, дерматолога и ревматолога для установки диагноза и подбора оптимальной терапии. Продемонстрировано значимое клиническое улучшение состояния пациентки на фоне терапии прегабалином. Подчеркивается важность мультидисциплинарного подхода и трудность диагностики, обусловленные отсутствием специфических методов обследования и недостаточной осведомленностью врачей о таком заболевании. Описанный случай демонстрирует необходимость персонализированного подхода к ведению пациентов с эритромелалгией для улучшения качества их жизни.

Ключевые слова: эритромелалгия, антифосфолипидный синдром, синдром Митчелла, акроцианоз, жгучая боль, мутации в гене *SCN9A*, натриевые каналы Nav1.7, коморбидный пациент, клинический случай
Для цитирования: Кудрявцева А.А., Меладзе А.В., Трапезникова Е.С., Левшина А.Р., Напалков Д.А., Соколова А.А. Клинический случай эритромелалгии у коморбидной пациентки с антифосфолипидным синдромом. Терапевтический архив. 2025;97(12):1018–1022.
DOI: 10.26442/00403660.2025.12.203468

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

CASE REPORT

A clinical case of erythromelalgia in a patient comorbid with antiphospholipid syndrome

Anna A. Kudrjavtseva✉[1], Arina V. Meladze[1], Ekaterina S. Trapeznikova[1], Anna R. Levshina[2], Dmitry A. Napalkov[1], Anastasiya A. Sokolova[1]

[1]Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
[2]National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Abstract
The article presents a clinical case of secondary erythromelalgia in a comorbid patient with antiphospholipid syndrome, accompanied by burning pain, hyperemia and swelling of the lower extremities. A comprehensive examination involving a neurologist, dermatologist, and rheumatologist was conducted to establish the diagnosis and select the optimal therapy. Significant clinical improvement in the patient's condition is demonstrated against the background of pregabalin therapy. The importance of a multidisciplinary approach and the difficulty of diagnosis due to the lack of specific examination methods and insufficient awareness of doctors about this disease are emphasized. The described case demonstrates the need for a personalized approach to managing patients with erythromelalgia to improve their quality of life.

Keywords: erythromelalgia, antiphospholipid syndrome, Mitchell syndrome, acrocyanosis, burning pain, *SCN9A* gene mutations, Nav1.7 sodium channels, comorbid patient, clinical case
For citation: Kudrjavtseva AA, Meladze AV, Trapeznikova ES, Levshina AR, Napalkov DA, Sokolova AA. A clinical case of erythromelalgia in a patient comorbid with antiphospholipid syndrome. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(12):1018–1022.
DOI: 10.26442/00403660.2025.12.203468

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Кудрявцева Анна Александровна** – ассистент каф. факультетской терапии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: Ankudr@bk.ru

✉**Anna A. Kudrjavtseva.** E-mail: Ankudr@bk.ru; ORCID: 0000-0003-0160-6015

Меладзе Арина Валериановна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Arina V. Meladze. ORCID: 0009-0007-0815-0627

Трапезникова Екатерина Сергеевна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Ekaterina S. Trapeznikova. ORCID: 0000-0003-1274-4667

Левшина Анна Романовна – ординатор ФГБУ НМИЦ ТПМ

Anna R. Levshina. ORCID: 0000-0002-9315-3801

Напалков Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Dmitry A. Napalkov. ORCID: 0000-0001-6241-2711

Соколова Анастасия Андреевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Anastasiya A. Sokolova. ORCID: 0000-0001-5938-8917

Введение

Эритромелалгия (ЭМ) [синдром Митчелла] – редкое микрососудистое заболевание (1:100 000 человек), которое характеризуется триадой симптомов: рецидивирующей гиперемией, повышением температуры кожи и жгучей болью преимущественно в ногах (реже – в руках, крайне редко – с поражением головы и шеи). Нередко пациентов также беспокоит отек заинтересованной области [1–3]. Несмотря на то что ЭМ может быть диагностирована в детстве, пик ее заболеваемости приходится на средний возраст [1, 4]. Первичные формы болезни имеют наследственную природу и часто ассоциированы с мутацией в гене *SCN9A*, ответственном за кодирование натриевых каналов Nav1.7, что ведет к повышенной возбудимости периферических нервов, локальной вазодилатации с увеличением притока крови к пораженным участкам и появлению нейропатической боли [1, 4–9]. Существуют также вторичные формы ЭМ, которые развиваются как симптомы аутоиммунных или гематологических заболеваний [10]. В таких случаях прогноз зависит от тяжести течения основного заболевания [6, 7]. Пациенты с первичной формой ЭМ, как правило, испытывают более выраженные симптомы и требуют более длительной терапии для их коррекции [1, 11].

Факторы, провоцирующие приступ заболевания, у каждого пациента индивидуальны: повышение температуры окружающей среды, физическая нагрузка, длительная опора на нижние конечности, ношение тесной обуви и перчаток [12]. Изначально приступы возникают эпизодически, длятся от нескольких минут до нескольких часов, однако со временем могут учащаться или беспокоить постоянно. В межприступные периоды у некоторых пациентов может наблюдаться синдром Рейно [13]. Нет достоверной информации о том, влияет ли ЭМ на продолжительность жизни, однако она значительно снижает ее качество и повышает риск развития тревожных и депрессивных расстройств [14].

В представленной статье описан случай вторичной ЭМ у коморбидной пациентки, обсуждаются сложности диагностики и подбора терапии, что подчеркивает необходимость большей осведомленности клиницистов о такой патологии.

Клинический случай

Пациентка, 56 лет, обратилась в УКБ №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) в июне 2023 г. с жалобами на постоянное ощущение жжения в стопах, преимущественно в области пальцев ног, акроцианоз стоп, более выраженные слева. Симптомы чаще проявлялись после длительного сидения и проходили при физической активности. Болевые ощущения усиливались в закрытой обуви, что вынуждало пациентку носить открытую обувь даже зимой. Перед сном для облегчения состояния ей приходилось погружать ноги в холодную воду со льдом. Симптоматика отмечалась на протяжении 5 лет с постепенным нарастанием длительности и частоты приступов (**рис. 1**).

Рис. 1. **Внешний вид нижних конечностей пациентки на момент обращения.**

Fig. 1. **Appearance of the patient's lower limbs at presentation.**

Из анамнеза заболевания (**табл. 1**) известно, что в 2010 г. пациентка перенесла тромбоз левой и правой подколенных вен, после лечения антикоагулянтными препаратами перешла на прием ацетилсалициловой кислоты. В 2013 г. выявлены рак почки и щитовидной железы, проведена тотальная тиреоидэктомия, частичная резекция левой почки. Пациентке назначена гормонозаместительная терапия левотироксином натрия в дозе 150 мкг/сут. При первичном осмотре терапевтом в УКБ №1 выявлен акроцианоз и отечность стоп, при пальпации стопы теплые с сохраненной поверхностной чувствительностью, отмечались также покраснение и отечность век. В общем и биохимическом анализах крови и общем анализе мочи клинически значимых изменений не выявлено. В коагулограмме обращало на себя внимание значительное удлинение активированного частичного тромбопластинового времени до 67 с (при норме до 37 с), а также отмечено снижение уровня тиреотропного гормона до 0,02 мМЕ/мл, повышение уровня Т3 и Т4. Пациентка проконсультирована неврологом: выявлено снижение вибрационной чувствительности ступней, что соответствовало клинике тонковолоконной полиневропатии. По данным электронейромиографии выявлено снижение амплитуд моторных и сенсорных ответов с нервов на ногах. Вызванные кожные симпатические потенциалы указывали на поражение кожно-симпатических волокон

Таблица 1. **Анамнез заболевания**

Table 1. **History of disease**

	2010 г.	2013 г.	2018 г.	2023 г.
Тромбоз глубоких вен	Антикоагулянтная терапия → Ацетилсалициловая кислота			
Рак левой почки и щитовидной железы		Тотальная тиреоидэктомия, частичная резекция левой почки → левотироксин натрия в дозе 150 мкг/сут		
Жжение и боль в стопах Отек стоп Акроцианоз стоп			Вторичная ЭМ, первичный **АФС** **Апиксабан 5 мг 2 раза в сутки off-label, ацетилсалициловая кислота 75 мг**	

https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203468

рук и ног. При капилляроскопии изменений не выявлено. Ультразвуковое ангиосканирование нижних конечностей: посттромбофлебитический синдром с двух сторон. Установлен диагноз ЭМ и назначена терапия габапентином в начальной дозировке 300 мг 1 раз в сутки с постепенным увеличением дозы. Однако на фоне лечения развилась выраженная отечность стоп, что потребовало замены препарата на прегабалин 75 мг 2 раза в сутки. В связи с развитием медикаментозного тиреотоксикоза эндокринолог уменьшил дозу левотироксина натрия до 125 мкг/сут.

Дерматолог расценил имеющиеся симптомы на лице как проявления купероза, по поводу чего назначена местная терапия с положительным эффектом. Кроме того, пациентка консультирована ревматологом, что позволило подтвердить наличие первичного антифосфолипидного синдрома (АФС) – повышение антител к кардиолипину IgM и IgG, антител к ß2-гликопротеину IgM, волчаночного антикоагулянта с промежутком более 12 нед. По решению консилиума назначена терапия апиксабаном 5 мг 2 раза в сутки и ацетилсалициловой кислотой 75 мг/сут, поскольку от терапии варфарином пациентка категорически отказалась из-за сложностей в организации контроля международного нормализованного отношения.

Спустя год после начала терапии пациентка отметила значительное улучшение: уменьшились интенсивность болевого синдрома, отечность и акроцианоз стоп. Также наблюдается улучшение течения купероза и нормализация функции щитовидной железы (**рис. 2**).

Таким образом, комплексное лечение привело к значительной регрессии симптомов, что позволило улучшить качество жизни пациентки.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует сложности первичной диагностики ЭМ у коморбидной пациентки, а также необходимость сотрудничества врачей различных специализаций для установки окончательного диагноза и подбора оптимальной терапии (**рис. 3**).

Интересно, что в начале лечения небольшой дозой габапентина 300 мг/сут у пациентки усилился отек стоп и нижних конечностей, что усугубило клинические проявления ЭМ. По данным литературы, это отнюдь не редкий побочный эффект габапентина, который является дозозависимым и, скорее всего, связан с блокадой кальциевых каналов, что приводит к расширению сосудов и уменьшению венозного возврата [15–21].

Также нами впервые описан случай сочетания первичного АФС и ЭМ. Хорошо известно, что вторичная ЭМ часто сочетается с такими ревматологическими заболеваниями, как системная красная волчанка, ревматоидный артрит или синдром Шегрена. В некоторых случаях она может быть связана с такими миелопролиферативными заболеваниями, как эссенциальная тромбоцитемия или истинная полицитемия [12, 22]. У нашей пациентки таких патологий не выявлено, а ранее развившиеся венозные тромбозы можно расценить как проявление первичного АФС.

Сложность диагностики заключается в отсутствии общепринятых диагностических критериев и специфических инструментальных методов обследования. Диагноз ставят на основании клинической картины и осмотра, выявления провоцирующих факторов заболевания. Иногда проводятся генетические исследования для обнаружения мутаций в гене *SCN9A*, кодирующем α-субъединицу потенциал-зависимого натриевого канала, которые коррелируют с развитием этого синдрома [23, 24]. Биопсия кожи и исследование

Рис. 2. **Состояние ног пациентки спустя год лечения.**

Fig. 2. **The condition of the patient's legs after a year of treatment.**

Рис. 3. **Диагностический поиск при отечном синдроме и ЭМ.**

Fig. 3. **Differential diagnostics of edema and erythromelalgia.**

нервных волокон в биоптатах имеют малую клиническую значимость [25, 26]. Неврологический осмотр и электромиография необходимы для исключения периферических невропатий другой этиологии. В круг диагностического поиска также входят заболевания периферических артерий, синдром Рейно, болезнь Фабри, комплексный регионарный болевой синдром, анализируются также принимаемые пациентом лекарственные препараты [13, 27, 28].

Данные о лечении ЭМ ограничены. В основном это симптоматическая терапия, направленная на улучшение качества жизни пациента. К немедикаментозным методам относят снижение воздействия провоцирующих факторов, приподнятое положение и мягкое охлаждение пораженных участков (прохладная вода, вентилятор). Чрезмерное охлаждение (холодная вода, лед) не рекомендуется, так как может приводить к дополнительному повреждению кожных покровов и развитию мацерации, изъязвлений и

отеков [29]. В качестве местной терапии для облегчения боли используются лидокаин, амитриптилин, кетамин, капсаицин [30–34]. К препаратам, действующим системно, относят ацетилсалициловую кислоту – она эффективна для пациентов с миелопролиферативными заболеваниями, так как в этом случае развитие ЭМ связано с внутрисосудистой активацией, агрегацией тромбоцитов и закупоркой артериол [22, 35, 36]. Успешно применяются габапентин, прегабалин, венлафаксин и амитриптилин, эффективные при нейропатических болях [37–42]. В исследовании, где изучалось влияние глюкокортикостероидов на 31 пациенте, у 55% наблюдался положительный терапевтический эффект [43]. Пациентам с рефрактерной изнуряющей болью помогали программы реабилитации от боли, в которой постепенно снижали дозы принимаемых препаратов и применяли когнитивно-поведенческую психотерапию [44]. Несмотря на обилие возможных эффективных методов лечения, полученных данных недостаточно для формулирования полноценных выводов об универсальном терапевтическом подходе. Необходима персонализированная стратегия для каждого конкретного пациента с целью улучшения его состояния и минимизации побочных эффектов лечения.

В связи с низкой информированностью клиницистов о данном заболевании замедляется время постановки диагноза, и тем самым снижается эффективность лечения. Таким образом, крайне актуально повышение осведомленности о различных сосудистых и неврологических заболеваниях, которые могут иметь схожие проявления и иные терапевтические подходы [1, 4–9, 11].

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует редкую патологию – вторичную ЭМ на фоне первичного АФС, требующую комплексного мультидисциплинарного диагностического подхода. Осведомленность практикующих врачей о симптоматике ЭМ позволит улучшить ее своевременную диагностику и реализацию эффективного лечения.

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

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

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

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

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

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

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

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

Список сокращений
АФС – антифосфолипидный синдром
ЭМ – эритромелалгия

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tang Z, Chen Z, Tang B, Jiang H. Primary erythromelalgia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10(1):127. DOI:10.1186/s13023-015-0347-1
2. Davis MD, O'Fallon WM, Rogers RS 3rd, Rooke TW. Natural History of Erythromelalgia: Presentation and Outcome in 168 Patients. *Arch Dermatol.* 2000;136(3):330-6. DOI:10.1001/archderm.136.3.330
3. Davis MD. Facial erythromelalgia? *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(5):e127. DOI:10.1016/j.jaad.2017.10.056
4. Rovensky J, Payer J. Erythromelalgia: Dictionary of Rheumatology. *Springer Vienna.* 2009;62. DOI:10.1007/978-3-211-79280-3_348
5. Dib-Hajj SD, Rush AM, Cummins TR, et al. Gain-of-function mutation in Nav1.7 in familial erythromelalgia induces bursting of sensory neurons. *Brain.* 2005;128(Pt. 8):1847-54. DOI:10.1093/brain/awh514
6. Mann N, King T, Murphy R. Review of primary and secondary erythromelalgia. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(5):477-82. DOI:10.1111/ced.13891
7. Cohen JS. Erythromelalgia: New theories and new therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(5 Pt. 1):841-7. DOI:10.1067/mjd.2000.109301
8. Farrar MA, Lee MJ, Howells J, et al. Burning pain: axonal dysfunction in erythromelalgia. *Pain.* 2017;158(5):900-11. DOI:10.1097/j.pain.0000000000000856
9. Meents JE, Bressan E, Sontag S, et al. The role of Nav1.7 in human nociceptors: insights from human induced pluripotent stem cell-derived sensory neurons of erythromelalgia patients. *Pain.* 2019;160(6):1327-41. DOI:10.1097/j.pain.0000000000001511
10. Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Соловьев С.К., Попкова Т.В. Системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром: вчера, сегодня, завтра. *Терапевтический архив.* 2023;95(5):365-74 [Nasonov E, Reshetnyak T, Solovyev S, Popkova T. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: past, present, future. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(5):365-74 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.05.202246
11. Buttaci CJ. Erythromelalgia: A Case Report and Literature Review. *Pain Med.* 2006;7(6):534-8. DOI:10.1111/j.1526-4637.2006.00240.x
12. Kurzrock R, Cohen PR. Erythromelalgia: Review of clinical characteristics and pathophysiology. *Am J Med.* 1991;91(4):416-22. DOI:10.1016/0002-9343(91)90160-y
13. Davis MD, Wilkins F, Rooke TW. Between Episodes of Erythromelalgia: A Spectrum of Colors. *Arch Dermatol.* 2006;142(8):1065. DOI:10.1001/archderm.142.8.1085
14. Asigo G, Parry SJ. Mental health and social sequelae of a rare condition: erythromelalgia. *Prog Neurol Psychiatry.* 2023;27(2):21-3. DOI:10.1002/pnp.788
15. Fan H, Yu W, Zhang Q, et al. Efficacy and safety of gabapentin 1800 mg treatment for post-herpetic neuralgia: a meta-analysis of

randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39(4):334-42. DOI:10.1111/jcpt.12167

16. Kanbay M, Kaya A, Bozalan R, et al. Gabapentin Induced Edema in A Geriatric Patient. *Clin Neuropharmacol.* 2006;29(3):186. DOI:10.1097/01.WNF.0000204279.09291.AC
17. Kahlon A, Gnanabakthan N, Dhillon A, Subedi D. A rare case of bilateral lower extremity edema due to low dose gabapentin therapy in a young male patient. *J Basic Clin Pharm.* 2015;6(4):117. DOI:10.4103/0976-0105.168053
18. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(3):CD007938. DOI:10.1002/14651858.CD007938.pub2
19. Wallace MS, Irving G, Cowles VE. Gabapentin Extended-Release Tablets for the Treatment of Patients with Postherpetic Neuralgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study. *Clin Drug Investig.* 2010;30(11):765-76. DOI:10.2165/11539520-000000000-00000
20. Parsons B, Tive L, Huang S. Gabapentin: a pooled analysis of adverse events from three clinical trials in patients with postherpetic neuralgia. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2004;2(3):157-62. DOI:10.1016/j.amjopharm.2004.09.004
21. Bidaki R, Sadeghi Z, Shafizadegan S, et al. Gabapentin induces edema, hyperesthesia and scaling in a depressed patient; a diagnostic challenge. *Adv Biomed Res.* 2016;5:1. DOI:10.4103/2277-9175.174955
22. Hou JL, Onajin O, Gangat N, et al. Erythromelalgia in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(3):715-7. DOI:10.1080/10428194.2016.1205740
23. Cummins TR, Dib-Hajj SD, Waxman SG. Electrophysiological Properties of Mutant Nav 1.7 Sodium Channels in a Painful Inherited Neuropathy. *J Neurosci.* 2004;24(38):8232-6. DOI:10.1523/JNEUROSCI.2695-04.2004
24. McDonnell A, Schulman B, Ali Z, et al. Inherited erythromelalgia due to mutations in SCN9A: natural history, clinical phenotype and somatosensory profile. *Brain.* 2016;139(Pt. 4):1052-65. DOI:10.1093/brain/aww007
25. Davis MD, Weenig RH, Genebriera J, et al. Histopathologic findings in primary erythromelalgia are nonspecific: Special studies show a decrease in small nerve fiber density. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(3):519-22. DOI:10.1016/j.jaad.2006.04.067
26. Kalgaard OM, Clausen OP, Mellbye OJ, et al. Nonspecific Capillary Proliferation and Vasculopathy Indicate Skin Hypoxia in Erythromelalgia. *Arch Dermatol.* 2011;147(3):309-14. DOI:10.1001/archdermatol.2010.337
27. Clarke JTR. Narrative Review: Fabry Disease. *Ann Intern Med.* 2007;146(6):425-33. DOI:10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00007
28. Skeik N, Rooke TW, Davis MD, et al. Severe case and literature review of primary erythromelalgia: Novel SCN9A gene mutation. *Vasc Med.* 2012;17(1):44-9. DOI:10.1177/1358863X11422584
29. Davis MD. Immersion foot associated with the overuse of ice, cold water, and fans: A distinctive clinical presentation complicating the syndrome of erythromelalgia. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(1):169-71. DOI:10.1016/j.jaad.2013.02.021
30. Davis MD, Sandroni P. Lidocaine Patch for Pain of Erythromelalgia. *Arch Dermatol.* 2002;138(1):17-9. DOI:10.1001/archderm.138.1.17
31. Gales A, Chaaban B, Husson H, et al. Lidocaine-medicated plaster for treating acute autonomic and sensory neuropathy with erythromelalgia-like presentations. *Rev Neurol (Paris).* 2016;172(6–7):399-400. DOI:10.1016/j.neurol.2016.03.004
32. Sandroni P, Davis MD. Combination Gel of 1% Amitriptyline and 0.5% Ketamine to Treat Refractory Erythromelalgia Pain: A New Treatment Option? *Arch Dermatol.* 2006;142(3):283-6. DOI:10.1001/archderm.142.3.283
33. Poterucha TJ, Weiss WT, Warndahl RA, et al. Topical amitriptyline combined with ketamine for the treatment of erythromelalgia: a retrospective study of 36 patients at Mayo Clinic. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(3):308-10.
34. Muhiddin KA, Gallen IW, Harries S, Pearce VR. The use of capsaicin cream in a case of erythromelalgia. *Postgrad Med J.* 1994;70(829):841-3. DOI:10.1136/pgmj.70.829.841
35. Kurzrock R, Cohen PR. Erythromelalgia and myeloproliferative disorders. *Arch Intern Med.* 1989;149(1):105-9.
36. Krishnan SG, Yesudian DP, Jayaraman M, et al. Erythromelalgia responding to aspirin. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 1996;62(3):204-5.
37. McGraw T, Kosek P. Erythromelalgia Pain Managed with Gabapentin. *Anesthesiology.* 1997;86(4):988-90. DOI:10.1097/00000542-199704000-00029
38. Natkunarajah J, Atherton D, Elmslie F, et al. Treatment with carbamazepine and gabapentin of a patient with primary erythermalgia (erythromelalgia) identified to have a mutation in the SCN9A gene, encoding a voltage-gated sodium channel. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(8):640-2. DOI:10.1111/j.1365-2230.2009.03355.x
39. Kalava K, Roberts C, Adair JD, Raman V. Response of Primary Erythromelalgia to Pregabalin Therapy. *J Clin Rheumatol.* 2013;19(5):284-5. DOI:10.1097/RHU.0b013e31829cf8a2
40. Kakizaki A, Fujimura T, Kambayashi Y, et al. Successful Treatment of Adult-Onset Erythromelalgia with Steroid Pulse and Pregabalin. *Case Rep Dermatol.* 2012;4(3):242-6. DOI:10.1159/000345377
41. DiCaudo DJ, Kelley LA. Alleviation of erythromelalgia with venlafaxine. *Arch Dermatol.* 2004;140(5):621-3. DOI:10.1001/archderm.140.5.621
42. Herskovitz S, Loh F, Berger AR, Kucherov M. Erythromelalgia: Association with hereditary sensory neuropathy and response to amitriptyline. *Neurology.* 1993;43(3 Pt. 1):621-2. DOI:10.1212/WNL.43.3_Part_1.621
43. Pagani-Estevez GL, Sandroni P, Davis MD, Watson JC. Erythromelalgia: Identification of a corticosteroid-responsive subset. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):506-11. DOI:10.1016/j.jaad.2016.08.048
44. Durosaro O, Davis MD, Hooten WM, Kerkvliet JL. Intervention for Erythromelalgia, a Chronic Pain Syndrome: Comprehensive Pain Rehabilitation Center, Mayo Clinic. *Arch Dermatol.* 2008;144(12):1578-83. DOI:10.1001/archdermatol.2008.515

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.12.2024

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203467

BY-NC-SA 4.0

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Вирусный перикардит сегодня: сложности диагностики и терапии на примере «типичного» клинического случая

З.Н. Сукмарова✉[1], Р.Г. Гулян[2], А.В. Торгашина[1], Т.С. Сухинина[2], Е.С. Аронова[1], О.А. Фомичева[2], О.В. Стукалова[2], Д.В. Певзнер[2], А.С. Старкова[1]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация
Согласно современным представлениям перикардит представляет собой более сложную патологию, чем было принято считать раньше. Представлен клинический случай пациента, у которого, как часто бывает, манифестировавшие симптомы перикардита приняты за корешковый синдром и острую респираторную вирусную инфекцию, поэтому адекватное лечение на начальном этапе не проводили. Это повлекло за собой гиперактивацию аутовоспаления, которая не купировалась колхицином, нестероидными противовоспалительными препаратами и потребовала применения больших доз глюкокортикостероидов. Однако на данном этапе, вероятно, из-за произошедшего разрушения кардиомиоцитов уже присоединилась активация аутоиммунного звена, что обусловило переход заболевания в рецидивирующую форму. Дальнейшее ведение было сопряжено с трудностями дифференциальной диагностики, принятием решений об использовании резервных препаратов – ингибиторов интерлейкина-1 и иммуноглобулина, борьбой с осложнениями. До достижения стойкой ремиссии прошло около 1,5 года, что стало возможным благодаря слаженной работе кардиологического и ревматологического центров.

Ключевые слова: вирусный перикардит, рецидивирующий перикардит, аутовоспаление, аутоиммунитет, деформация миокарда
Для цитирования: Сукмарова З.Н., Гулян Р.Г., Торгашина А.В., Сухинина Т.С., Аронова Е.С., Фомичева О.А., Стукалова О.В., Певзнер Д.В., Старкова А.С. Вирусный перикардит сегодня: сложности диагностики и терапии на примере «типичного» клинического случая. Терапевтический архив. 2025;97(12):1023–1030. DOI: 10.26442/00403660.2025.12.203467
© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

CASE REPORT

Viral pericarditis today: Challenges in diagnosis and therapy illustrated by a “typical” clinical case

Zulfiya N. Sukmarova✉[1], Rimma G. Gulyan[2], Anna V. Torgashina[1], Tatiana S. Sukhinina[2], Evgeniia S. Aronova[1], Olga A. Fomicheva[2], Olga V. Stukalova[2], Dmitry V. Pevzner[2], Anna S. Starkova[1]

[1]Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
[2]Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract
According to modern concepts, pericarditis is a more complex condition than was previously thought. A clinical case is presented in which, as often happens, the symptoms of pericarditis were mistaken for radicular syndrome and an acute respiratory viral infection; therefore, adequate treatment was not initially administered. It led to hyperactivation of autoinflammation, which colchicine and nonsteroidal anti-inflammatory drugs failed to control, and required high doses of glucocorticosteroids. However, at this stage, probably due to the destruction of cardiomyocytes, the activation of the autoimmune processes has already occurred, which resulted in the relapsing disease. Further management was associated with challenges in differential diagnosis, decision-making regarding the use of reserve drugs – interleukin-1 inhibitors and immunoglobulin – and the treatment of complications. It took about 1.5 years to achieve stable remission, made possible by the coordinated work of the cardiology and rheumatology centers.

Keywords: viral pericarditis, recurrent pericarditis, autoinflammation, autoimmunity, myocardial deformity
For citation: Sukmarova ZN, Gulyan RG, Torgashina AV, Sukhinina TS, Aronova ES, Fomicheva OA, Stukalova OV, Pevzner DV, Starkova AS. Viral pericarditis today: Challenges in diagnosis and therapy illustrated by a “typical” clinical case. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(12):1023–1030. DOI: 10.26442/00403660.2025.12.203467

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Сукмарова Зульфия Наилевна –** канд. мед. наук, врач-кардиолог, науч. сотр. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: suzulfia@gmail.com

Гулян Римма Гагиковна – врач-кардиолог, аспирант, лаборант-исследователь отд. неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Торгашина Анна Васильевна – канд. мед. наук, зав. лаб. редких ревматических заболеваний и болезни Шегрена ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Сухинина Татьяна Сергеевна – канд. мед. наук, врач-кардиолог, ст. науч. сотр. отд. неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Аронова Евгения Сергеевна – канд. мед. наук, врач-ревматолог, зав. дневным стационаром, науч. сотр. лаб. коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

✉**Zulfiya N. Sukmarova.** E-mail: suzulfia@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7858-7820

Rimma G. Gulyan. ORCID: 0000-0003-3629-6192

Anna V. Torgashina. ORCID: 0000-0001-8099-2107

Tatiana S. Sukhinina. ORCID: 0000-0002-5509-6623

Evgeniia S. Aronova. ORCID: 0000-0002-1833-5357

 https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203467

Введение

Ежегодная заболеваемость перикардитом, по данным до 2015 г., составила 27,7 случая на 100 тыс. человек, из которых у 15% наблюдали сопутствующий миокардит [1]. Период пандемии характеризовался дополнительным всплеском заболеваемости и открытием факта того, что среди пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), смертность при наличии перикардита увеличивается в 3 раза [2].

В настоящее время врачам разных специальностей приходится не только вспоминать о воспалительных заболеваниях миокарда и перикарда, но и интегрировать в их ведение современные представления о патогенезе, а также новые методы диагностики и лечения, которые развивались в течение более чем 10 лет после выхода последних рекомендаций. Мы представляем клинический случай вирусного рецидивирующего перикардита, который демонстрирует всю сложность лечебно-диагностического процесса при данном заболевании.

Клинический случай

Пациент М. 39 лет поступил в отделение неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» с жалобами на боль в левой половине грудной клетки, усиливающуюся на левом боку и животе, при глубоком вдохе. При физикальном обследовании выявлены повышение температуры тела до 38,5°С, артериальное давление 110–120/70–80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 100–110 в мин, ритм правильный, отсутствие клинических явлений недостаточности кровообращения, сатурация 98%, чистые кожные покровы и слизистые. При пальпации обнаружен один увеличенный подчелюстной лимфатический узел.

Анамнез заболевания

Наследственность по ревматологическим заболеваниям не отягощена. Пациент с детства страдал сезонным поллинозом. В детском возрасте перенес инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна–Барр.

Нынешнее ухудшение состояния отметил за 13 дней до госпитализации, когда появились першение в горле, фебрильная лихорадка с максимальным повышением температуры тела до 40,2°С. Самостоятельно принимал ибупрофен, парацетамол. На 4-е сутки от появления симптомов острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) манифестировала боль в левой половине грудной клетки, в связи с чем обратился за амбулаторной помощью. Экспресс-тест на COVID-19 был отрицательным. Назначен левофлоксацин без положительного эффекта. Боли в груди расценены как проявление межреберной невралгии. На 7-е сутки, в связи с сохраняющимися жалобами, госпитализирован в инфекционную больницу с диагнозом «острый тонзиллит неуточненный», где выявлены лейкоцитоз $10{,}7\times10^9$/л, повышение С-реактивного белка (СРБ) до 193,65 мг/л; по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) инфильтративных изменений в легких не выявлено. Проведена терапия цефтриаксоном с переходом на прием Амоксиклава/клавуланата при выписке. На 12-е сутки лихорадка и боль в груди сохранялись. Амбулаторно выполнена эхокардиография (ЭхоКГ), по данным которой выявлена жидкость в полости перикарда и плевральных полостях, впервые сформулирован диагноз «перикардит». Тесты на антистрептолизин-О (<50 МЕ/мл), ревматоидный фактор (<10 МЕ/мл), тест кала, проведенный методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), на энтеровирус были отрицательными.

Лабораторные исследования на момент госпитализации

В общем анализе крови (ОАК) при поступлении регистрировались нормоцитарная анемия легкой степени, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз, относительная лимфопения, в общем анализе мочи (ОАМ) – макрогематурия, протеинурия. В биохимическом анализе крови (БАК) отмечено повышение маркеров повреждения миокарда и воспаления (**табл. 1**).

Инструментальные исследования

На электрокардиограмме (ЭКГ) регистрировались синусовый ритм с ЧСС 103 уд/мин, косовосходящая элевация сегмента *ST* в I, II, III, aVF, aVL, V_{III}–V_V, нехарактерная для ишемии (**рис. 1**).

По данным ЭхоКГ камеры сердца не расширены, стенки их не утолщены, сократимость миокарда обоих желудочков удовлетворительная: фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) – 66%, диастолическая функция ЛЖ не нарушена, расчетное систолическое давление в легочной артерии – 28 мм рт. ст., признаки повышенного центрального венозного давления (+15–20 мм рт. ст.), нижняя полая вена (НПВ) расширена до 2,2/1,7 см, коллабирует <50%, визуализируется умеренное количество жидкости в перикарде (максимальная сепарация листков за задней стенкой ЛЖ и в области верхушки – 13 мм, за свободной стенкой правого желудочка – до 7 мм) с повышенной вариабельностью трансмитрального (на фоне дыхания вариабельность составила 19%) и транстрикуспидального кровотоков без признаков тампонады, а также небольшое количество жидкости в левой плевральной полости. КТ ОГК не выявила инфильтративных изменений легких, двусторонний гидроторакс с толщиной слоя жидкости в плевральной полости справа до 1,8 см и слева до 2,8 см, гидроперикард с толщиной слоя до 1,7 см и ателектаз нижних долей легких. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастным усилением гадолинием камеры

Информация об авторах / Information about the authors

Фомичева Ольга Аркадьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. ангиологии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Olga A. Fomicheva. ORCID: 0000-0002-0022-6152

Стукалова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, доц., ст. науч. сотр. лаб. магнитно-резонансной томографии отд. томографии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Olga V. Stukalova. ORCID: 0000-0001-8377-2388

Певзнер Дмитрий Вольфович – д-р мед. наук, рук. отд. неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

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

Старкова Анна Сергеевна – врач-ревматолог дневного стационара с антицитокиновым центром ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Anna S. Starkova. ORCID: 0000-0002-3173-773X

Таблица 1. **Лабораторные показатели пациента на момент поступления**

Table 1. **Patient's laboratory parameters at admission**

Показатель	Значение
ОАК	
Эритроциты (10^{12}/л)	**4,07**
Гемоглобин (г/дл)	**12,13**
Тромбоциты (10^9/л)	**517**
Лейкоциты (10^9/л)	**10,9**
Нейтрофилы (тыс./мкл)	**9,0**
Процент нейтрофилов	**82,9**
Процент лимфоцитов	**11,9**
БАК	
СРБ (мг/л)	**71**
Прокальцитонин (нг/мл)	**0,06**
Высокочувствительный тропонин Т (пг/мл)	**42,3**
Креатинкиназа	**776,00**
ОАМ	
Эритроциты неизмененные (эр/мкл)	**300**
Белок (г/л)	**0,17**
Лейкоциты (Лей/мкл)	3
Бактерии (в п/зр)	0
Гормоны	
ТТГ (мМЕ/л)	1,1
Т4 (пмоль/л)	19
Диагностика инфекций	
ПЦР-анализ на РНК COVID-19, качественное определение	отр.
ПЦР-анализ крови на вирус Эпштейна–Барр (вирус герпеса 4-го типа)	отр.
ПЦР-анализ крови на вирус герпеса 6-го типа	отр.
ПЦР-анализ крови на ЦМВ	отр.
Посев крови на стерильность	отр.
T-Spot.TB	отр.
Anti-HIV 1,2	отр.
Anti-HCV	отр.
Anti-HBsAg	отр.
Посев крови на стерильность	Отсутствие роста

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3: отр. – отрицательный результат. T-Spot.TB – диагностическая тест-система для использования *in vitro* в целях выявления в крови эффекторных Т-клеток, отвечающих на стимуляцию *Micobacterium tuberculosis*, ТТГ – тиреотропный гормон, Т4 – тироксин, Anti-HIV 1,2 – антитела к ВИЧ 1,2, Anti-HCV – HCV – антитела к вирусу гепатита С (hepatitis C virus – HCV), Anti-HBsAg – антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В (HBSAg). Жирным шрифтом выделены отклонения от референсных значений.

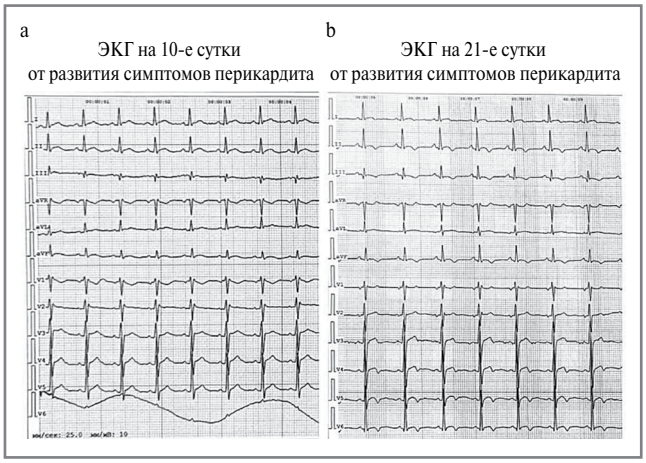


Рис. 1. **ЭКГ при поступлении (*a*) и на момент выписки (*b*) из кардиоцентра:** *a* – синусовый ритм, ЧСС 103 уд/мин, нормальное положение электрической оси сердца, неспецифическая элевация сегмента *ST* в большинстве отведений в отсутствие реципрокных изменений; *b* – синусовый ритм, ЧСС 80 уд/мин, появление отрицательного зубца *T* в отведениях I, II, aVL, aVF, V_{II}–V_{VI}.

Fig. 1. **Electrocardiogram at admission (*a*) and at discharge (*b*) from the cardiac center:** *a* – sinus rhythm with a heart rate of 103 bpm, the normal axis, nonspecific elevation of the *ST* segment in most leads with no reciprocal changes; *b* – sinus rhythm with a heart rate of 80 bpm, the occurrence of a negative *T* wave in leads I, II, aVL, aVF, and V_{II}–V_{VI}.

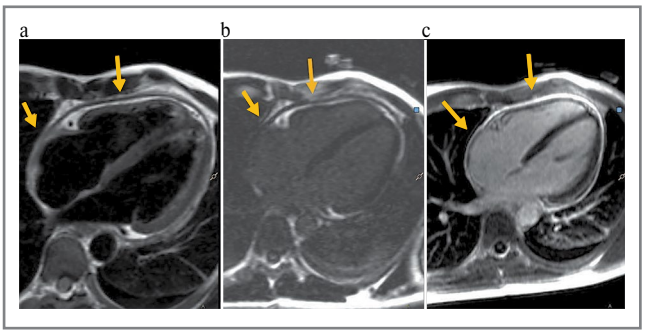


Рис. 2. **МРТ сердца на 10-е сутки госпитализации, 4-камерная длинная ось ЛЖ:** *a* – Т2-взвешенные изображения; *b, c* – отсроченное контрастирование до и после введения контрастного препарата. Стрелки указывают на листки перикарда, накапливающие контрастный препарат.

Fig. 2. **Cardiac MRI on Day 10 of hospitalization, 4-chamber long axis of the LV:** *a* – T2-weighted images; *b, c* – delayed contrast enhancement before and after contrast agent injection. The arrows indicate the leaflets of the pericardium that uptake the contrast agent.

сердца в размерах не увеличены, данных за отек миокарда и патологического накопления контрастного препарата в нем, как и нарушений сегментарной сократимости, не выявлено, листки перикарда утолщены (4–5 мм), накапливают контраст, жидкость в его полости не регистрируется, в левой плевральной полости толщина слоя экссудата – до 11 мм (**рис. 2**).

Поиск этиологии острого перикардита и дифференциальный диагноз

Для исключения инфекционного генеза полисерозита выполнены ПЦР-тесты на вирусные инфекции, туберкулез и посевы крови на стерильность (**см. табл. 1**). Для исклю-

 https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203467

Таблица 2. **Лабораторные исследования для исключения иммуновоспалительного заболевания**

Table 2. **Laboratory tests to rule out immune-inflammatory disease**

Показатель	Подозреваемое заболевание/состояние	Результат
Антинуклеарный фактор на клеточной линии HEp-2	Системная красная волчанка, дерматомиозит/полимиозит, системная склеродермия, синдром Шегрена и др.	отр.
Антитела класса IgG к двуспиральной (нативной) ДНК	Системная красная волчанка	отр.
Антитела к кардиолипину IgG и IgM	Антифосфолипидный синдром	отр.
Антитела к цитоплазме нейтрофилов класса IgA	Пурпура Шейнляйн–Геноха	отр.
Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду	Ревматоидный артрит на ранней стадии и серонегативные формы ревматоидного артрита	отр.
Гликозилированный ферритин	Гемофагоцитарный синдром/синдром макрофагальной активации, БСВ	28%. Снижен, но >критерия по Fautrel (2002 г.) <20%

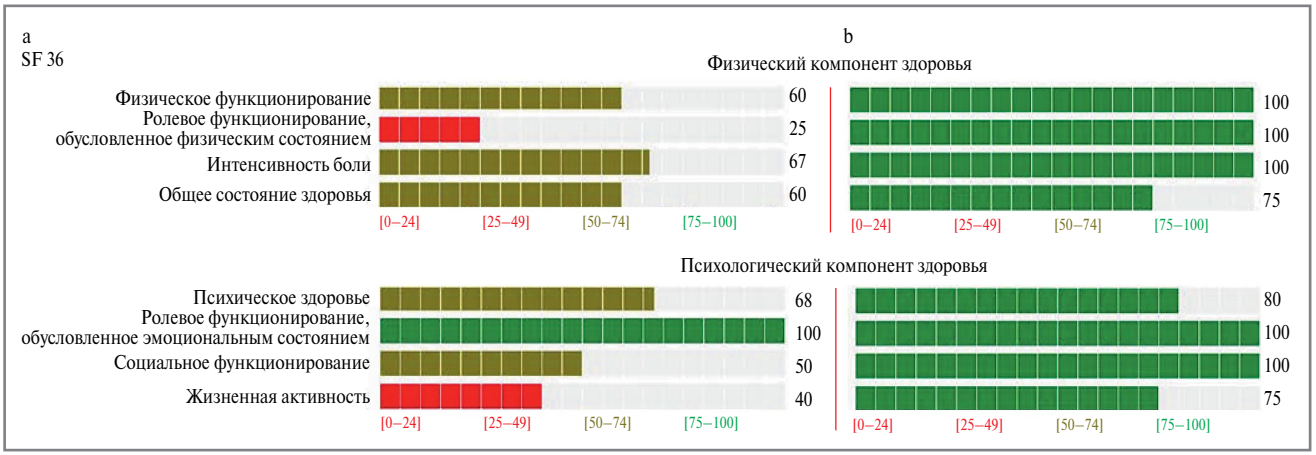


Рис. 3. **Оценка КЖ по опроснику SF 36 при поступлении (6 нед) в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (*a*) и на терапии (30 нед) после манифестации перикардита (*b*), %.**

Fig. 3. **Assessment of QoL using the SF 36 questionnaire at admission (6 weeks) to the Nasonova Research Institute of Rheumatology (*a*) and on therapy (30 weeks) after the pericarditis manifestation (*b*), %.**

чения новообразования проведены КТ ОГК, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза. Учитывая клиническую картину, данные обследования, не подтвердившие инфекционный и неопластический процесс, отсутствие эффекта на фоне терапии колхицином и ибупрофеном, лечащими врачами заподозрен аутоиммунный генез заболевания. Пациента обсуждали со специалистами ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Для верификации иммуновоспалительного заболевания проведены доступные лабораторные исследования, не выявившие отклонений (**табл. 2**).

Помимо прочих аутовоспалительных заболеваний в списке рабочих диагнозов была болезнь Стилла взрослых (БСВ). Формально число набранных критериев по Yamaguchi (1992 г.) соответствовало диагностической значимости (для установления диагноза требуются 2 «больших диагностических критерия» и как минимум 5 «малых»): присутствовали 2 «больших диагностических критерия» (пиретическая лихорадка более 39°C в течение недели, преходящий лейкоцитоз ≥10 000/мм^3 с нейтрофилезом ≥80%) и 3 «малых критерия» (дебют заболевания с боли в горле, отсутствие повышения ревматоидного и антинуклеарного факторов, лимфаденопатия). Согласно другим классификационным критериям, по Fautrel (2002 г.), достаточных критериев не набрано. По согласованию со специалистами ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», в отсутствие наиболее характерных для БСВ-симптомов, таких как артрит и преходящая сыпь, но при доминировании синдрома перикардита, что для классического течения БСВ нетипично, на данном этапе решено вести больного как пациента с перикардитом.

Проведение биопсии перикарда сочли нерациональным, в связи с чем специфическая этиология перикардита не установлена. Учитывая ассоциацию с вирусной инфекцией, выставлен диагноз «острый идиопатический перикардит».

Лечение острого перикардита

В стационаре назначены препараты 1-й линии терапии перикардита: ибупрофен 800 мг 3 раза в сутки и колхицин 0,5 мг 2 раза в сутки. На фоне проводимой противовоспалительной терапии в течение 5 дней продолжалось волнообразное повышение температуры тела (нормальная – в утренние часы, пиретическая лихорадка – после 14:00) с положительным эффектом от инфузии парацетамола 1000 мг. Отмечено нарастание СРБ (максимально – до 235,50 мг/л на 5-е сутки пребывания) при сохранении нормального уровня

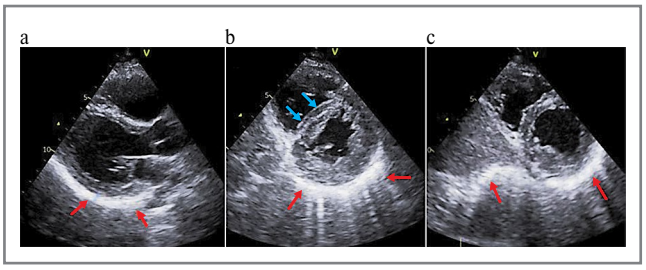


Рис. 4. **Стандартный протокол ЭхоКГ пациента на 6-й неделе после манифестации перикардита:** *a* – парастернальная позиция по длинной оси; *b* – парастернальная позиция по короткой оси; *c* – парастернальная позиция по короткой оси с выведением прилежащей плевры. Красными стрелками показаны утолщение, признаки уплотнения (гиперэхогенность) перикарда нижнебоковой, боковой области ЛЖ и плевры, синими стрелками – уплощение межпредсердной перегородки на фоне дыхания.

Fig. 4. **Standard echocardiogram protocol at Week 6 after pericarditis manifestation:** *a* – parasternal position along the long axis; *b* – parasternal position along the short axis; *c* – parasternal position along the short axis with visualization of the adjacent pleura. Red arrows show thickening, signs of compaction (hyperechogenicity) of the inferior lateral and lateral region of the LV pericardium and pleura; blue arrows show flattening of the interatrial septum during breathing phases.

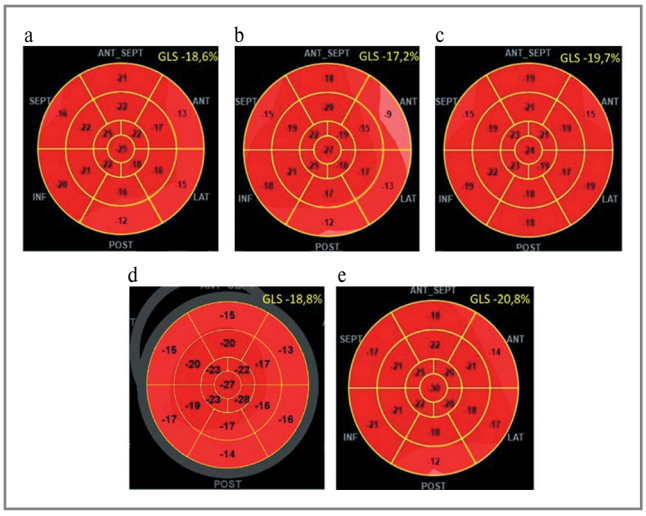


Рис. 5. **Параметры деформации ЛЖ по ЭхоКГ в динамике:** *a* – исходно; *b* – после рецидива перикардита (6-я неделя от манифестации); *c* – на фоне терапии; *d* – после второго рецидива; *e* – в настоящее время.

Fig. 5. **Parameters of LV deformity by echocardiography over time:** *a* – baseline; *b* – after pericarditis recurrence (6 weeks from manifestation); *c* – during therapy; *d* – after the second recurrence; e – current.

прокальцитонина и отсутствии лейкоцитоза. В ОАМ зарегистрировано нарастание гематурии до 757 эр/мкл и белка до 0,87 г/л. Проведенное ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря патологии не выявило. На 5-е сутки госпитализации (на 18-е сутки заболевания), учитывая высокий риск развития нефрита, индуцированного нестероидными противовоспалительными препаратами и в связи с отсутствием контроля симптомов, по согласованию с ревматологами, начата терапия 2-й линии глюкокортикостероидами – ГКС (метилпреднизолон 28 мг/сут) с постепенным отказом от ибупрофена. Отмечены снижение гематурии (до 20 эр/мкл) и полный регресс протеинурии, однако эпизоды субфебрилитета рецидивировали.

За время лечения в кардиологическом центре по данным ЭхоКГ в динамике нарушений систолической и диастолической функции не отмечено, артериальное давление составляло 110–120/70–80 мм рт. ст. Пациент выписан на 11-е сутки, когда боль в груди купировалась, зарегистрированы нормализация уровня высокочувствительного тропонина Т (3,6 пг/мл) и креатинкиназы (200 Ед/л), а также снижение СРБ до 19,80 мг/л. На контрольной ЭКГ регистрировался синусовый ритм с ЧСС 80 уд/мин, в заинтересованных отведениях сформировалась отрицательная фаза зубца Т (**см. рис. 1, *b***).

Терапия в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Учитывая затянувшееся течение, рефрактерность к терапии 1-й линии, потребность в высоких дозах стероидов и сохраняющуюся воспалительную активность, пациент направлен для дальнейшего наблюдения в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». При обращении через 2 нед после выписки из стационара сохранялись дискомфорт в груди и эпизоды субфебрилитета в вечернее время. Несмотря на купирование обострения, оценка качества жизни (КЖ) демонстрировала умеренные и выраженные нарушения физического и психического функционирования (**рис. 3**).

Признаки недостаточности кровоснабжения выявлялись при умеренных нагрузках, в частности тест с 6-минутной ходьбой фиксировал 210 м. В ОАК и БАК отклонений от нормы не выявлено, кроме СРБ 6 мг/л. На ЭхоКГ регистрировались утолщение перикарда до 4–5 мм, его гиперэхогенность в нижнебоковой, боковой области с большим количеством В-линий, переходом гиперэхогенности и утолщения на прилежащую плевру (**рис. 4**). Кроме того, регистрировались признаки начинающегося констриктивного процесса: отсутствие скольжения (адгезия) листков перикарда в нижнебоковой области, дыхательная вариабельность трансмитрального потока и смещение межжелудочковой перегородки, расширение до 21 мм и отсутствие физиологического коллабирования НПВ. По данным стрейна отмечено снижение локальных показателей в областях, граничащих с пораженными сегментами перикарда, что интерпретировано как следствие пограничного воспаления миокарда и спаек с перикардом (**рис. 5, *a***).

Ревматологической патологии, по данным осмотра и анализов, не выявлено. Через 1 нед на фоне постепенного уменьшения дозы ГКС произошло нарушение режима (пациент выполнял интенсивную физическую работу), что спровоцировало рецидив болей в груди и гипертермии. Доза метилпреднизолона эскалирована до 16 мг с положительным эффектом. На 9-е сутки после этого по ЭхоКГ зарегистрированы экссудация в полость перикарда (1–5 мм по периметру) и плевры (2–5 мм билатерально), снижение глобального стрейна (индекс глобальной продольной деформации – GLS=-17,2% по сравнению с предыдущими данными – GLS=-18,6%) при сохранной фракции выброса ЛЖ 57% (**рис. 5, *b***), а также отмечена тенденция к формированию еще одного признака констрикции перикарда, в частности амплитуда тканевого доплера с митрального кольца e'л/e'м уменьшилась до 11/10 мм/с (9 дней назад соответствующие параметры составляли 17/11 мм/с).

В связи с некупируемым стандартными препаратами клинически выраженным воспалением, развитием недостаточного эффекта колхицина и стероидной зависимости, кон-

https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203467

силиумом специалистов решено назначить ингибитор интерлейкина (ИЛ)-1 анакинру 100 мг/сут подкожно. Применение препарата по незарегистрированным (off-label) показаниям также одобрила комиссия по назначению генно-инженерных биологических препаратов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Пациент продолжал получать колхицин 0,5 мг/сут, метилпреднизолон, эплеренон 25 мг/сут и ивабрадин 10 мг/сут. В течение первой недели новой схемы боль в груди и преходящая гипертермия купировались полностью. На 2–3-й неделе беспокоили покраснение и болезненные инфильтраты в местах введения анакинры. Через 1 мес отмечено улучшение переносимости нагрузок, по ЭхоКГ регистрировались купирование экссудации, уменьшение признаков констрикции и физиологичное спадение НПВ на вдохе, однако сохранялись признаки наличия спаек перикарда. Через 3 мес пациент докладывал о кратковременном возвращении дискомфорта в груди на фоне переносимых ОРВИ, которые перестали беспокоить только к 4-му месяцу применения новой схемы. К этому времени удалось полностью отказаться от ГКС. ЭхоКГ демонстрировала нормализацию показателей стрейна (**рис. 5, *c***) и размеров НПВ, купирование дрожания межжелудочковой перегородки. Через 9 мес генно-инженерный препарат отменен по соответствующему протоколу, прием колхицина продолжен в профилактической дозе. Побочных эффектов в виде учащения инфекционных заболеваний или нейтропении не отмечено. Пациент отметил купирование одышки напряжений, нормализацию ЧСС, а также уменьшение аллергических реакций на цветение деревьев, которые беспокоили многие годы.

Через 7 нед после отмены ингибитора ИЛ-1 пациент заболел ОРВИ легкой степени и через неделю отметил возвращение знакомого дискомфорта в груди, но малой интенсивности, повышение температуры тела до 36,7°С. В анализах крови отмечено повышение общего иммуноглобулина (Ig) E, IgG к ядерному и капсидному антигенам вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловирусу (ЦМВ) и парвовирусу B-19, при отсутствии IgM, антител к структурам миокарда (**табл. 3**). ОАК, скорость оседания эритроцитов (3 мм/ч) и СРБ (1,73 мг/л) оставались в нормальных пределах.

По стандартному протоколу ЭхоКГ значимого ухудшения не выявлено, отмечено только снижение локального стрейна свободной стенки ЛЖ (**см. рис. 5, *d***). Решено временно возобновить терапию анакинрой и ибупрофеном, что дало положительный результат (**см. рис. 5, *e***). Кроме того, в связи с признаками активации аутоиммунного звена начата терапия внутривенным Ig. В настоящее время пациент получает курсовое лечение внутривенным Ig по профилактической схеме, разработанной перикардиальной командой ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». На этом фоне в целом чувствует себя здоровым человеком (**см. рис. 3, *b***), проходит более 570 м в тесте с 6-минутной ходьбой. Возобновил занятия спортом, избегая интенсивных нагрузок, в течение 1,5 лет перенес несколько ОРВИ и COVID-19 легкой степени. Во время двух эпизодов отмечал рецидив знакомых симптомов в области сердца, которые купировал в течение суток приемом колхицина и ибупрофена (по нашей рекомендации).

Таблица 3. **Анализы на общие Ig и антитела к кардиотропным вирусам и структурам миокарда**

Table 3. **Assays for total immunoglobulins and antibodies to cardiotropic viruses and myocardial structures**

Показатель	Результат	Референсные значения
IgE	137	(<100)
IgA	3,17	0,7–4
IgG	9,5	7–16
IgM	0,9	0,4–2,3
Антитела к вирусу Эпштейна–Барр IgG к ядерному антигену	17++	0–0,5
Антитела к вирусу Эпштейна–Барр IgG к капсидному антигену	28++	0–0,75
Антитела к вирусу Эпштейна–Барр IgM к капсидному антигену	0,2	отр.
Антитела к ЦМВ IgG	23,8	<6
Антитела к ЦМВ IgM	отр.	отр.
Антитела к парвовирусу B-19 IgG	2,4	<1,1
Антитела к парвовирусу B-19 IgM	отр.	отр.
Антитела к антигенам ядер кардиомиоцитов	отр.	отр.
Антитела к антигенам кардиомиоцитов	1/20	До 1/40
Антитела к антигенам эндотелия	1/160	До 1/40
Антитела к антигенам гладкой мускулатуры	1/160	До 1/40
Антитела к антигенам волокон проводящей системы сердца	1/160	До 1/40

Обсуждение

Несмотря на гораздо меньшую распространенность, уже до пандемии острый перикардит являлся причиной боли в груди у каждого двадцатого пациента, поступавшего в отделение неотложной помощи [3]. Нетипичный дебют, неспецифические симптомы, маскирующиеся под клинические проявления других заболеваний, нехарактерные ЭКГ-изменения и отсутствие выпота в полости перикарда в 40% случаев могут быть препятствием для своевременной постановки диагноза и начала адекватного лечения, что в свою очередь увеличивает риск развития осложнений и рецидивов [4]. У нашего пациента типичная перикардиальная боль появилась на 4-е сутки заболевания, на этапе амбулаторного лечения у терапевта. Ситуация расценена как межреберная невралгия, сопутствующая инфекционному заболеванию. ЭКГ, Эхо-КГ, специфическую терапию острого перикардита 1-й линии не проводили. Больного направили в инфекционную больницу, однако обоснованность назначенной антибиотикотерапии вызывает сомнения.

В развитых странах у 85–90% больных перикардитом предполагается вирусная природа, так как болезни часто предшествуют гриппоподобные или желудочно-кишечные симптомы [4]. Учитывая отсутствие эффекта от противовирусной терапии и недостатки биопсии, точной верификации причины перикардита в подобных случаях не требуется и условно его называют «идиопатическим». Интересно, что истинно идиопатический рецидивирующий перикардит (ИРП) является орфанным иммуновоспалительным заболеванием и относится по классификации к группе ревматологических аутовоспалительных синдромов (номер 251307 в перечне

Orphanet). Данное разночтение следует принимать во внимание, как и то, что последнее заболевание скорее встретится в практике ревматолога при дифференциальном диагнозе с БСВ, чем на приеме кардиолога. У представленного пациента наблюдался вирусный перикардит, что подтверждено как последовательностью развития симптомов, так и выявлением антител к целому ряду кардиотропных вирусов. Слово «идиопатический» в диагнозе использовано в отношении того, что мы не знаем, какой из вирусов явился провокатором воспаления, а какие – свидетелями.

Рецидивирование перикардита – одно из самых неблагоприятных исходов заболевания, являющееся причиной повторных госпитализаций, гемодинамически значимых осложнений и нарушения КЖ, особенно у молодых людей. До 30% пациентов с первым эпизодом острого перикардита столкнутся по крайней мере с одним, а 1/3–1/2 – с множественными рецидивами [5]. Склонность к рецидивирующему течению в большой степени предопределена особенностями врожденного и приобретенного иммунитета, как и у большинства иммуновоспалительных заболеваний [6]. Соответственно, схема терапии перикардита любой этиологии обязательно включает препараты, применяемые в ревматологии: нестероидные противовоспалительные препараты и ГКС, колхицин и иммуносупрессанты [2–4]. Увеличение риска развития неблагоприятного сценария происходит при поздней диагностике, применении неадекватных доз или длительности терапии, необоснованном или избыточном назначении ГКС.

Соответственно, при рецидивирующем течении пациент переходит в категорию скорее ревматологических больных, где существует понятие «ремиссия», но не «излечение», а оптимальное ведение определяется индивидуально в зависимости от выраженности местного и системного воспаления, активации того или иного звена иммунитета.

Дифференциальная диагностика перикардитов представляет определенную сложность. Требуется исключение большого спектра ревматических заболеваний, определяющих как дальнейшую тактику лечения, так и прогноз заболевания. В данном контексте дифференциальный диагноз с БСВ наиболее показателен, так как при ней некоторые клинико-лабораторные проявления, такие как нейтрофильный лейкоцитоз, повышение трансаминаз, высокая воспалительная активность, рецидивирующие эпизоды лихорадки, схожи с ИРП [7]. Важно помнить о том, что в дебюте БСВ пациент может иметь неполный набор критериев. Интерпретация такого важного клинического симптома, как боль в горле, также затруднительна, особенно когда она проводится ретроспективно. На начальных этапах заболевания наличие боли в горле часто трактуют в рамках ОРВИ, и только рецидивирующие атаки БСВ, сопровождающиеся характерной одинофагией, позволяют уточнить ее настоящую причину. В описываемом нами клиническом случае боли в горле в дебюте заболевания могли бы быть соотнесены как с ОРВИ с последующим развитием ИРП, так и с дебютом БСВ. В большинстве случаев БСВ перикардит является малосимптомным, редко осложняется развитием констрикции или тампонады, однако могут быть и исключения с более клинически манифестным поражением перикарда [8]. Своевременная верификация диагноза БСВ и ее адекватное лечение, которое при общности подходов все же отличается от терапии ИРП, позволяют избежать развития прогностически неблагоприятной хронической суставной формы течения заболевания и жизнеугрожающих осложнений – системного АА-амилоидоза и синдрома активации макрофагов, летальность при котором достигает 25% [9].

Приведенный клинический случай демонстрирует типичную картину развития рецидивов: первые – наиболее клинически тяжелые, но с затуханием выраженности последующих обострений. При этом каждый следующий приступ увеличивает риск развития осложнений, но парадоксальным образом переносится пациентом легче, сопровождается меньшим (или отсутствием, как в нашем случае) повышением СРБ, поэтому может недооцениваться врачами и не лечиться. Например, последний «холодный» рецидив у пациента удалось объективизировать только с помощью оценки деформации миокарда. На данном этапе в патогенезе, вероятно, доминировало аутоиммунное звено иммунитета, что подтверждалось повышенным титром антител. Антимиокардиальные антитела, которые регистрировались у пациента, используются для диагностики миокардита и обладают высокой специфичностью (81,6%) в сопоставлении с данными биопсии и прогностической ценностью (81,0%) даже при его латентной форме [10]. Авторы процитированной статьи отметили критерии наибольшей вероятности наличия миокардита, к которым отнесли анамнестическую триаду (острое начало, связь с инфекцией, давность менее года), а также системные иммунные проявления (в нашем случае – поллиноз). Кроме того, у пациента присутствовали и формальные критерии, описанные в рекомендациях по миокардиту: повышение тропонина, изменения ЭКГ, ухудшение сократимости миокарда. Высоковероятно, что у пациента имело место воспаление прилежащих к перикарду зон миокарда, так как между последними нет ограничения, а все воспалительные субстанции и клетки мигрируют в тканях. Это подтверждается выявлением нарушения параметров стрейна и не исключается невыявлением миокардита по МРТ, потому что даже в исследованиях клинически выраженного миокардита, когда по показаниям проводили биопсию, оставалось 17% случаев, когда визуализация с оценкой самых современных критериев Lake Louise «не видит» патологию [11].

В исследованиях ингибиторов ИЛ-1, таких как анакинра и рилонацепт, сопутствующее вовлечение миокарда при перикардите отмечено у части пациентов [6]. В многочисленных работах применение анакинры при перикардите приводило к быстрой положительной динамике симптомов, купированию стероидной зависимости, но в 70–90% случаев также регистрировались рецидивы после отмены или невозможность отмены препарата [6]. Ни одно из наблюдательных исследований не подтвердило 100% свободу от рецидива в различных изучаемых группах пациентов, что обусловливает необходимость длительного наблюдения пациентов с рецидивирующим перикардитом после клинического улучшения и невозможность схематичного подхода к лечению данного заболевания.

Клиническое мышление и коллегиальная работа позволили развернуть прогрессирующее осложненное течение перикардита у данного пациента в сторону благоприятного прогноза, что потребовало применения чувствительных параметров диагностики, комплексной терапии с включением таргетных препаратов, осторожной титрации каждого из компонентов, преодоления побочных эффектов лекарственных средств. Высоковероятно, что пациенту еще довольно длительное время придется активно наблюдаться и применять иммуномодуляторы.

Заключение

Согласно современным данным перикардит представляет собой более сложную патологию, чем было принято считать раньше. Эта сложность обусловлена тем, что ча-

сто он протекает не по алгоритму инфекционного заболевания, а по законам иммуновоспаления, где полное выздоровление может не наступить. Трудности диагностики самого заболевания и ранних признаков его осложнений, проблемы индивидуального подбора сочетанной терапии в течение более 2,5 лет у данного пациента служат примером необходимости мультидисциплинарного подхода к ведению перикардита.

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

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

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

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

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

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

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

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

Список сокращений

БАК – биохимический анализ крови
БСВ – болезнь Стилла взрослых
ГКС – глюкокортикостероиды
ИЛ – интерлейкин
ИРП – идиопатический рецидивирующий перикардит
КЖ – качество жизни
КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки
ЛЖ – левый желудочек
МРТ – магнитно-резонансная томография
НПВ – нижняя полая вена
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СРБ – С-реактивный белок
ЦМВ – цитомегаловирус
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиограмма, электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
COVID-19 – коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2
Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Malik AA, Lloyd JW, Anavekar NS, Luis SA. Acute and Complicated Inflammatory Pericarditis: A Guide to Contemporary Practice. *Mayo Clin Proc.* 2024;99(5):795-811. DOI:10.1016/j.mayocp.2024.01.012
2. Li P, Shi A, Lu X, et al. Incidence and Impact of Acute Pericarditis in Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(20):e028970. DOI:10.1161/JAHA.122.028970
3. Hagerty T, Kluge MA, LeWinter MM. Recurrent Pericarditis: a Stubborn Opponent Meets New Treatments in 2022. *Curr Cardiol Rep.* 2022;24(8):915-23. DOI:10.1007/s11886-022-01719-z
4. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2015;36(42):2921-94. DOI:10.1093/eurheartj/ehv318
5. Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchié A, et al. Management of Acute and Recurrent Pericarditis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(1):76-92. DOI:10.1016/j.jacc.2019.11.021
6. Насонов Е.Л., Сукмарова З.Н., Попкова Т.В., Белов Б.С. Проблемы иммунопатологии и перспективы фармакотерапии идиопатического рецидивирующего перикардита: применение ингибитора интерлейкина-1 (Анакинра). *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(1):47-61 [Nasonov EL, Sukmarova ZN, Popkova TV, Belov BS. Problems of immunopathology and prospects for pharmacotherapy of idiopathic recurrent pericarditis: Using an interleukin 1 inhibitor (Anakinra). *Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(1):47-61 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2022-47-61
7. Wang MY, Jia JC, Yang CD, Hu QY. Pathogenesis, disease course, and prognosis of adult-onset Still's disease: an update and review. *Chin Med J (Engl).* 2019;132(23):2856-84. DOI:10.1097/CM9.0000000000000538
8. Carrilho-Ferreira P, Silva D, de Jesus Silva M, et al. Adult-onset Still's disease and cardiac tamponade: a rare association. *Tex Heart Inst J.* 2015;42(3):277-80. DOI:10.14503/THIJ-14-4101
9. Bodard Q, Langlois V, Guilpain P, et al. Cardiac involvement in adult-onset Still's disease: Manifestations, treatments and outcomes in a retrospective study of 28 patients. *J Autoimmun.* 2021;116:102541. DOI:10.1016/j.jaut.2020.102541
10. Осипова Ю.В., Благова О.В., Недоступ А.В., и др. Значимость различных неинвазивных маркеров в диагностике латентного миокардита в сопоставлении с данными биопсии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2015;8(1):40-56 [Osipova YuV, Blagova OV, Nedostup AV, et al. Significance of different non-invasive markers in diagnosis of latent myocarditis in comparison with biopsy data. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2015;8(1):40-56 (in Russian)]. DOI:10.17116/kardio20158140-56
11. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(24):3158-76. DOI:10.1016/j.jacc.2018.09.072

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.12.2024

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203541

BY-NC-SA 4.0

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Роль убиквитин-протеасомной системы в развитии острого повреждения миокарда

Д.А. Кудлай[1,2], В.В. Тарасов[1], Е.А. Смолярчук[1], В.С. Шекин[3], К.А. Завадич[1], В.И. Корунас[1], И.Д. Крылова[1], А.В. Самородов✉[1,3]

[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;
[3]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Аннотация

Введение. Острое повреждение миокарда (ОПМ) – универсальный патологический процесс, осложняющий течение как кардиальных, так и экстракардиальных патологий. Однако понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе различных типов ОПМ, остается недостаточным. Одна из современных концепций развития ОПМ заключается в регуляции активности убиквитин-протеасомной системы (УПС), формирующей апоптоз и адаптационный ответ на повреждение, но паттерны ее активации в миокарде при различных клинических ситуациях малоизучены.

Цель. Оценка и сравнение экспрессии убиквитина и деубиквитинирующих ферментов USP28/USP40 у пациентов, перенесших ОПМ различной этиологии.

Материалы и методы. В рамках одноцентрового проспективного когортного исследования (РНФ-NSFC «Оценка роли деубиквитинирующих ферментов в ишемически-реперфузионном повреждении миокарда и разработка средств кардиопротекции», 2024–2026 гг.) на базе Клиники ФГБОУ ВО БГМУ в период 2024–2025 гг. проведен анализ 2 клинических случаев с оценкой и сравнением динамики активности УПС в зависимости от механизма повреждения миокарда.

Результаты. Разные причины развития ОПМ демонстрируют дифференцированное вовлечение компонентов УПС в патогенезе коронарогенного и некоронарогенного повреждения миокарда, ИГХ-окрашивание убиквитина при анализе клинических случаев демонстрирует сверхэкспрессию в перифокальной некротической зоне в сравнении с более отдаленными участками от некроза, умеренную цитоплазматическую и ядерную экспрессию в миокарде без острых ишемических повреждений.

Заключение. Определена перспективность дальнейшего изучения убиквитина и деубиквитинирующих ферментов (USP28, USP40) в качестве поиска потенциальных мишеней для дифференциальной диагностики и таргетной терапии ОПМ разной этиологии.

Ключевые слова: острое повреждение миокарда, убиквитин, убиквитин-протеасомная система, инфаркт миокарда, периоперационное повреждение миокарда

Для цитирования: Кудлай Д.А., Тарасов В.В., Смолярчук Е.А., Шекин В.С., Завадич К.А., Корунас В.И., Крылова И.Д., Самородов А.В. Роль убиквитин-протеасомной системы в развитии острого повреждения миокарда. Терапевтический архив. 2025;97(12):1031–1036. DOI: 10.26442/00403660.2025.12.203541

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Самородов Александр Владимирович** – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), гл. науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: AVSamorodov@gmail.com

✉**Aleksandr V. Samorodov.** E-mail: AVSamorodov@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9302-499X

Кудлай Дмитрий Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зам. декана по научно-технологическому развитию фак-та биоинженерии и биоинформатики, проф. каф. фармакогнозии и промышленной фармации фак-та фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Dmitry A. Kudlay. ORCID: 0000-0003-1878-4467

Тарасов Вадим Владимирович – д-р фарм. наук, проф. каф. фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

Vadim V. Tarasov. ORCID: 0000-0002-9394-7994

Смолярчук Елена Анатольевна – канд. мед. наук, доц., зав. каф. фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Elena A. Smolyarchuk. ORCID: 0000-0002-2615-7167

Шекин Влас Сергеевич – канд. мед. наук, зав. научно-морфологической лаб. ФГБОУ ВО БГМУ

Vlas S. Shchekin. ORCID: 0000-0003-2202-7071

Завадич Ксения Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Ksenia A. Zavadich. ORCID: 0000-0002-4792-7132

Корунас Владислав Игоревич – аспирант каф. фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

Vladislav I. Korunas. ORCID: 0000-0001-6809-5892

Крылова Ирина Дмитриевна – аспирант каф. фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

Irina D. Krylova. ORCID: 0000-0001-8979-9135

CASE REPORT

The role of the ubiquitin-proteasome system in the development of acute myocardial injury. Case report

Dmitry A. Kudlay[1,2], Vadim V. Tarasov[1], Elena A. Smolyarchuk[1], Vlas S. Shchekin[3], Ksenia A. Zavadich[1], Vladislav I. Korunas[1], Irina D. Krylova[1], Aleksandr V. Samorodov✉[1,3]

[1]Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
[2]Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;
[3]Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russia

Abstract

Background. Acute myocardial injury (AMI) is a universal pathological process that complicates both cardiac and non-cardiac pathologies. However, understanding of the molecular mechanisms underlying the various types of AMI remains insufficient. One of the current concepts for the development of AMI is the regulation of the ubiquitin-proteasome system (UPS), which mediates apoptosis and the adaptive response to injury. However, the patterns of its activation in the myocardium in various clinical situations remain poorly understood.

Aim. To evaluate and compare the expression of ubiquitin and the deubiquitinating enzymes USP28/USP40 in patients who have suffered acute myocardial injury of various etiologies.

Materials and methods. As part of a single-center prospective cohort study (RNF-NSFC "Assessment of the Role of Deubiquitinating Enzymes in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury and Development of Cardioprotective Agents", 2024–2026), three clinical cases were analyzed at the Clinic of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Ufa) during the period 2024–2025. The analysis assessed and compared the dynamics of UPS activity depending on the mechanism of myocardial injury.

Results. Different causes of acute myocardial infarction demonstrate differential involvement of UPS components in the pathogenesis of coronary and non-coronary myocardial injury. IHC staining of ubiquitin in clinical cases demonstrates overexpression in the perifocal necrotic zone compared to areas more distant from necrosis, and moderate cytoplasmic and nuclear expression in myocardium without acute ischemic injury.

Conclusion. The prospects for further study of ubiquitin and deubiquitinating enzymes (USP28, USP40) in the search for potential targets for differential diagnosis and targeted therapy of AMI of various etiologies have been determined.

Keywords: acute myocardial injury, ubiquitin, ubiquitin-proteasome system, myocardial infarction, perioperative myocardial injury
For citation: Kudlay DA, Tarasov VV, Smolyarchuk EA, Shchekin VS, Zavadich KA, Korunas VI, Krylova ID, Samorodov AV. The role of the ubiquitin-proteasome system in the development of acute myocardial injury. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(12):1031–1036. DOI: 10.26442/00403660.2025.12.203541

Введение

В 2018 г. современные дефиниции и классификация инфаркта миокарда (ИМ) дополнены результатами Четвертого международного консенсуса между европейскими и американскими кардиологами (Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction), однако разделение некоронарогенных инфарктов (ИМ 2-го типа) и повреждения миокарда остается весьма неоднозначным [1].

Острое повреждение миокарда (ОПМ) – типовой патологический процесс, который может быть индуцирован различными этиологическими факторами [2], включая экстракардиальную патологию (травмы, сепсис, гипоперфузию и т.д.) с развитием кардиомиопатии [1, 3]. Анализ клинических рекомендаций демонстрирует отсутствие единой концепции ОПМ, а традиционная диагностика, основанная на определении тропонина и инструментальных методах [4], не позволяет дифференцировать лежащие в его основе патофизиологические процессы.

Ключевым механизмом развития ОПМ, независимо от этиологии, считается активация убиквитин-протеасомной системы (УПС), регулирующей апоптоз и адаптационный ответ на повреждение [5, 6]. Несмотря на активное изучение роли УПС в экспериментальных моделях [7, 8], данные о ее регуляции при различных клинических вариантах ОПМ, в частности исследования, описывающие экспрессию убиквитина и деубиквитинирующих ферментов USP28 и USP40, остаются крайне ограниченными.

Изучение молекулярных механизмов убиквитинирования белков в кардиомиоцитах открывает перспективы для разработки стратегий диагностики ОПМ [7] в сложных клинических случаях и может быть использовано для ретроспективной оценки причины смерти у коморбидных пациентов.

Цель исследования – оценка и сравнение экспрессии убиквитина и деубиквитинирующих ферментов USP28/USP40 у пациентов, перенесших ОПМ различной этиологии.

Материалы и методы

В рамках одноцентрового проспективного когортного исследования (РНФ-NSFC «Оценка роли деубиквитинирующих ферментов в ишемически-реперфузионном повреждении миокарда и разработка средств кардиопротекции», 2024–2026 гг.) на базе Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России в период 2024–2025 гг. проведен анализ 2 клинических случаев с оценкой активности УПС в зависимости от механизма повреждения миокарда. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ (протокол №1 от 20.01.2024).

Диагностика и терапия проводились всем пациентам согласно актуальным клиническим рекомендациям. Помимо рутинных методов обследования [электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии, ультразвукового исследования, исследования общего анализа крови (ОАК), биохимического анализа крови (БАК), коагулограммы, тропонинового профиля], проводилась оценка содержания убиквитина в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов «Убиквитин» (Cloud-Clone Corp., КНР, референсные значения 4,5–13,0 нг/мл) [6, 9, 10]. Забор крови проводился в момент поступления пациентов в приемное отделение, а также через 1 ч после операции с использованием системы вакуумного забора крови BD Vacutainer® (Dickinson and Company, США).

В случае летального исхода проводили иммуногистохимическое (ИГХ) исследование аутопсийных образцов мио-

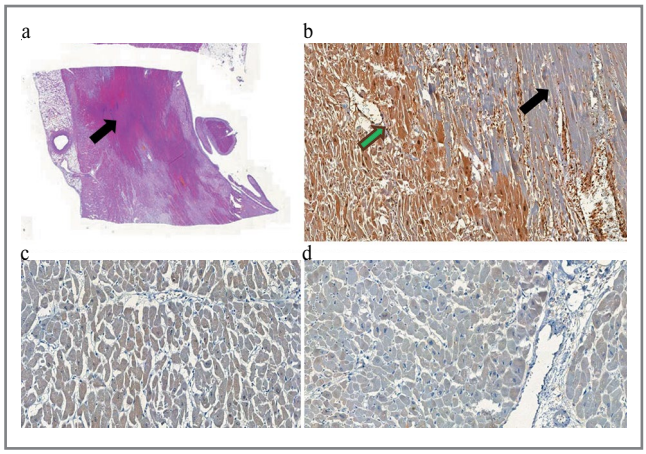


***Рис. 1.* Микрофото участка острого ИМ:** *a* – некроз кардиомиоцитов (черная стрелка) с демаркационной линией, окраска гематоксилин-эозином, ×5; *b* – в зоне некроза отсутствует окраска (черная стрелка), видна четкая линия разграничения сохранного миокарда (зеленая стрелка), ИГХ к Ubiquitin, ×200; *c* – потеря экспрессии к ферментам в зоне некроза и около нее, ИГХ к USP28, ×400; *d* – потеря экспрессии в цитоплазме кардиомиоцитов и ядрах клеток в зоне некроза и около нее, ИГХ к USP40, ×400.

***Fig. 1.* Micrograph of the site of acute myocardial infarction:** *a* – necrosis of cardiomyocytes (black arrow) with a demarcation line, hematoxylin-eosin staining, ×5; *b* – absent in the necrosis zone (black arrow), a clear line of demarcation of preserved myocardium (green arrow), IHC to Ubiquitin, ×200; *c* – loss of expression to enzymes in and around the necrosis zone, IHX to USP28, ×400; *d* – loss of expression in the cytoplasm of cardiomyocytes and cell nuclei in and around the necrosis zone, IHX to USP40, ×400.

карда. Препараты изымали в рамках патологоанатомического исследования и фиксировали в течение 48 ч в 10% забуференном нейтральном формалине, проводили стандартный гистотехнический цикл проводки и заливки в парафиновые блоки, нарезки на микротоме и окрашивания срезов гематоксилин-эозином («Биовитрум», РФ). Для оценки экспрессии убиквитина и деубиквитинирующих ферментов проводили ИГХ-окрашивание миокарда в аппарате Autosteiner 360 (Thermo Fisher Scientific, Великобритания). Применялись первичные антитела к desmin (clone SI18-00, Huabio, Китай), anti-ubiquitin (Cat#A19686, ABclonal, Китай), USP40 (HPA005821, Sigma-Aldrich, США), USP28 (HPA006778, Sigma-Aldrich, США) и система детекции Elabscience (2 step plus Poly-HRp anti Rabbit/mouse IgG with DAB solution, Китай). Стеклопрепараты оцифрованы на сканирующем микроскопе Pannoramic 250 (3DHISTECH Ltd., Венгрия).

Результаты

Клинический случай №1

Мужчина С., 58 лет, доставлен по скорой медицинской помощи в приемное отделение с жалобами на боли давящего характера за грудиной, с иррадиацией в левую руку.

Объективно: сознание ясное, по шкале Глазго 15 баллов. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, отмечается цианоз носогубного треугольника. Дыхание спонтанное, дыхательная недостаточность 2-й степени, частота дыхательных движений 25 в минуту, SpO_2 92% на воздухе. Гемодинамика стабильная, артериальное давление (АД) 80/60 мм рт. ст. Пульс 109 уд/мин, аритмичный.

Данные лабораторно-инструментальных исследований: ЭКГ: фибрилляция предсердий с частотой сокращений желудочков 109 уд/мин, очаговые изменения нижней стенки левого желудочка (ЛЖ). ОАК: гемоглобин (Hb) – 135 г/л, эритроциты (RBC) – $4{,}3\times10^9$/л, гематокрит (Ht) – 43%, лейкоциты (WBC) – $12{,}6\times10^9$/л, тромбоциты (PLT) – 187×10^9/л. БАК: мочевина – 9,75 мкмоль/л, K^+ – 5,0 ммоль/л, Na^+ – 144 ммоль/л, глюкоза – 7,7 ммоль/л, холестерин – 5,3 ммоль/л, билирубин – 16,4 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 16,2 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 23,9 Ед/л, тропонин I – 2,2 нг/мл, креатинфосфокиназа-МВ – 297,0 Ед/л. Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время – 30,9 с, протромбиновое время – 14,5 с, фибриноген – 6,9 г/л. Показатели кислотно-основного состояния крови: pH – 7,31, cLac – 2,4 ммоль/л, BE – 13 ммоль/л. Ub – 41,4 нг/мл. По шкале CHA2DS2VASc – 3 балла, по шкале HAS-BLED – 2 балла, по шкале GRACE – 186 баллов, SOFA – 14 баллов, SCAI C, по шкале Killip – класс IV.

Коронарография (КАГ): визуализируется окклюзия правой коронарной артерии (ПКА) в сегменте III. Катетером произведена аспирация тромботических масс из ПКА и многократные попытки транслюминальной баллонной ангиопластики без восстановления кровотока. Во время выполнения КАГ произошла остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия через 20 мин с эффектом, КАГ завершена, через 1 ч зафиксирована повторная остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия без эффекта, констатирована биологическая смерть. Ub интраоперационно – 59,1 нг/мл.

Результаты патологоанатомического вскрытия: сердце увеличено, размерами 20×16×12 см, массой 768 г. Толщина ЛЖ – 1,7 см, правого желудочка – 0,4 см, межжелудочковой перегородки – 0,9 см. Устье левой и ПКА несколько сужено за счет фиброзных бляшек. При продольном исследовании ход артерий извитой, вся стенка с атеросклеротическими изменениями в виде жировых полосок и фиброзных бляшек. В ПКА от устья в 4 см участок атеротромбоза. На разрезе миокарда по нижней стенке отмечается свежий участок желто-бурого цвета 2×2 см.

Микроскопически визуализируется некроз сердечной мышцы трансмурального характера с лейкодиапедезом. Сохранные участки кардиомиоцитов с волнообразным ходом, вакуольной и ячеистой дистрофией, липофусцином в цитоплазме и липосклерозом.

На основании анализа истории болезни, макро-, микроскопической картины выставлен патологоанатомический диагноз: ишемическая болезнь сердца, стенозирующий коронаросклероз (3-й степени, стеноз трех основных артерий 25–50%), атеротромбоз ПКА 4 см от устья. Острый ИМ нижней стенки 2×2 см. Осложнение основного заболевания: хроническая сердечная недостаточность, венозное полнокровие внутренних органов, острая ЛЖ-недостаточность с отеком легких и головного мозга. Сопутствующее заболевание: гипертоническая болезнь, концентрическая гипертрофия миокарда (масса 768 г, толщина стенки ЛЖ 1,7 см).

ИГХ-окрашивание срезов (**рис. 1**) к убиквитину пропадает в самой зоне некроза и сверхэкспрессируется в цитоплазме кардиомиоцитов и ядрах по периферии инфаркта, а также отмечается в эндотелиальных клетках, причем заметно снижение интенсивности экспрессии дальше от зоны некроза. Отмечается потеря экспрессии ферментов USP28 и USP40 в зоне некроза, около нее и даже по периферии гистологического среза.

https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203541

Клинический случай №2

Мужчина Х., 65 лет, поступил в приемное отделение с жалобами на боли в животе, слабость, тошноту. Из анамнеза: туберкулез легких 5 лет назад.

Объективно: состояние средней тяжести. Сознание ясное, по шкале Глазго 15 баллов. Кожные покровы и видимые слизистые розовые, влажные. Дыхание спонтанное, частота дыхательных движений – 20 в минуту, SpO_2 99% на воздухе. Аускультативно дыхание везикулярное, проводится по всем легочным полям, хрипов нет. Гемодинамика стабильная. АД 130/90 мм рт. ст. Пульс 92 уд/мин, аритмичный. Температура 38,0°С. Живот правильной формы, в акте дыхания не участвует. При пальпации напряжен, не вздут, резко болезненный. Перитонеальные знаки положительные.

Данные лабораторно-инструментальных исследований: ЭКГ: фибрилляция предсердий с частотой сокращений желудочков 109 уд/мин. ОАК: Hb – 167 г/л, RBC – $4{,}9\times10^9$/л, Ht – 53,2%, WBC – $7{,}1\times10^9$/л, PLT – 282×10^9/л. БАК: амилаза крови – 74 Ед/л, креатинин – 113 мкмоль/л, С-реактивный белок – 209,8 мг/л, мочевина – 6,3 мкмоль/л, K^+ – 4,62 ммоль/л, Na^+ – 137,4 ммоль/л, глюкоза – 4,32 ммоль/л, АЛТ – 4,2 Ед/л, АСТ – 11,5 Ед/л. Ub – 29,4 нг/мл. По шкале SOFA – 14 баллов, APACHE II – 34 балла, MPI – 22 балла. Рентген органов брюшной полости и малого таза: признаков кишечной непроходимости и свободного газа в брюшной полости не выявлено.

Интраоперационно в подпеченочном пространстве, в правом боковом канале и малом тазу обнаружено до 300 мл серозного выпота с фибрином. Экссудат эвакуирован. При ревизии обнаружено перфорационное отверстие диаметром 4 мм по передней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК). Дефект ушит. Брюшная полость санирована, дренирование подпеченочного пространства и малого таза.

В анестезиолого-реанимационном отделении: состояние крайне тяжелое. Через 1 ч после операции Ub – 35,5 нг/мл. Сознание – сопор, по шкале Глазго 9 баллов. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, влажные. При аускультации дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах, хрипов нет. Проводится искусственная вентиляция легких. Гемодинамика нестабильная. АД 80/64 мм рт. ст. Пульс 110 уд/мин, ритмичный. Живот при пальпации напряжен. Печень по краю реберной дуги. Желчный пузырь не пальпируется. Перистальтика не выслушивается. Температура 38,7°С. ОАК: Hb – 153 г/л, RBC – $4{,}63\times10^9$/л, Ht – 46,7%, WBC – 9×10^9/л, PLT – 161×10^9/л. БАК: амилаза крови – 1099 Ед/л, креатинин – 373 мкмоль/л, С-реактивный белок – 262,9 мг/л, мочевина – 15,4 мкмоль/л, K^+ – 6,2 ммоль/л, Na^+ – 134,7 ммоль/л, глюкоза – не определяется, АЛТ – 1031,9 Ед/л, АСТ – 2180,7 Ед/л, общий билирубин – 66 мкмоль/л, тропонин I – 1,5 нг/мл. Показатели кислотно-основного равновесия крови: pH – 6,95, cLac – 11,0 ммоль/л, BE – -17,3 ммоль/л. Коагулограмма: международное нормализованное отношение – 3,01, протромбиновое время – 34,5 с, активированное частичное тромбопластиновое время – 64,7 с, фибриноген – 5,3 г/л. Спустя сутки госпитализации зафиксирована остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия в полном объеме без эффекта, констатирована биологическая смерть.

Результаты патологоанатомического исследования: визуализируется ушитая язва ДПК с плотными краями, герметична, стенка грязно-зеленого цвета. Верхние сегменты легких плотно спаяны с плевральными листками, на разрезе ткань плотная, структуры легкого не прослеживаются.

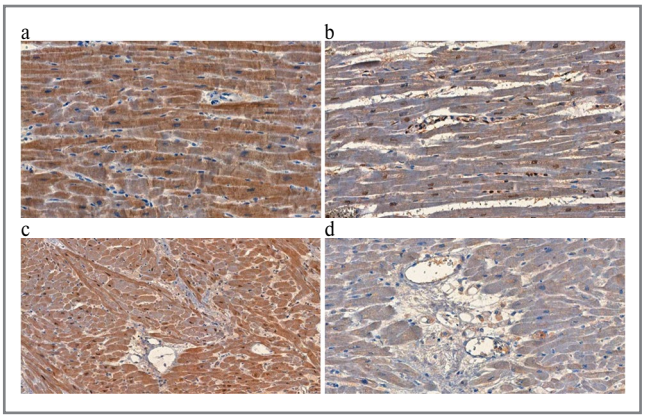


Рис. 2. **Микрофото миокарда:** *a* – интенсивное окрашивание десмина во всех кардиомиоцитах, вставочных дисках, ИГХ к desmin, ×630; *b* – умеренная цитоплазматическая и ядерная экспрессия кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток, ИГХ к Ubiquitin, ×630; *c* – выраженная экспрессия в цитоплазме кардиомиоцитов с участками снижения, общая ядерная экспрессия, ИГХ к USP28, ×400; *d* – экспрессия отмечается на крупных зернистых клетках периваскулярно и на зернах липофусцина в цитоплазме около ядра кардиомиоцитов, ИГХ к USP40, ×630.

Fig. 2. **Micrograph of the myocardium:** *a* – intense desmin staining in all cardiomyocytes, insertion discs, IHC to desmin, ×630; *b* – moderate cytoplasmic and nuclear expression of cardiomyocytes and endothelial cells, IHC to Ubiquitin, ×630; *c* – pronounced expression in the cytoplasm of cardiomyocytes with areas of decrease, total nuclear expression, IHC to USP28, ×400; *d* – expression is noted on large granular cells perivascularly and on lipofuscin grains in the cytoplasm near the nucleus of cardiomyocytes, IHC to USP40, ×630.

Сердце не увеличено, масса – 478 г. Устье коронарных артерий зияет, по интиме визуализируются жировые полоски. Миокард однородный, эластичный, на разрезе отмечается неравномерность кровенаполнения.

Микроскопическая картина: в ДПК язвенный дефект до мышечного слоя с формированием клеточного детрита; в легких гистологическая картина разнообразная – поля организации просвета альвеол с соединительной тканью и участками плоскоклеточной метаплазии, другие участки плотной фиброзной ткани, окруженные эпителиоидными и многоядерными клетками, внутриальвеолярный эритро-, лейкодиапедез с нарушением целостности межальвеолярной перегородки и формированием крупных полостей.

Патологоанатомический диагноз: язвенная болезнь ДПК, прободение язвы луковицы ДПК. Верхнесрединная лапаротомия, ушивание перфорации, санация, дренирование брюшной полости. Фоновое заболевание: цирротический туберкулез легких.

Осложнение основного заболевания: разлитой перитонит, воспалительная и эндогенная интоксикация. Очаговая геморрагическая и абсцедирующая пневмония. Респираторная недостаточность.

При ИГХ-окрашивании ткани миокарда (**рис. 2**) отмечается интенсивное окрашивание десмином с экспрессией на вставочных Z-дисках. Умеренная экспрессия убиквитина в цитоплазме и ядрах кардиомиоцитов противопоставляется выраженной экспрессии USP28, отмечается общая

ядерная экспрессия и очаги снижения фонового окрашивания цитоплазмы сердечных клеток. Наибольшее количество экспрессированных USP40 наблюдается на крупных зернистых клетках, вероятно, тучных клетках. Также визуализируется экспрессия в цитоплазме около ядра на липофуциновых гранулах.

Обсуждение

При сепсисе ОПМ носит название сепсис-индуцированной кардиомиопатии, однако универсальные диагностические критерии этого состояния отсутствуют [11]. Другой вариант ОПМ – периоперационное повреждение миокарда – часто не диагностируемое осложнение после некардиальных хирургических вмешательств, протекающее без типичных симптомов ишемии.

УПС играет важную роль в патогенезе ОПМ, участвуя в регуляции ряда клеточных событий, таких как антиоксидантный ответ, воспалительная реакция и апоптоз [4, 12–14]. Показано, что активность протеасом при сердечной недостаточности нарушается, а уровни убиквитинированных белков и убиквитин-положительных агрегатов в цитозоле повышаются [13].

Также в ряде исследований сообщается, что фармакологическое ингибирование генов УПС и активности протеасом предотвращает прогрессирование сердечной недостаточности [3, 12, 14, 15]. Однако существуют и обратные данные, демонстрирующие ухудшение течения сердечной недостаточности в условиях ингибирования активности протеасом [16, 17].

Убиквитин в норме определяется в некоторых жидкостях организма (плазме крови, моче и спинномозговой жидкости). В плазме крови человека содержание убиквитина колеблется в пределах 30–120 нг/мл, в сыворотке крови мыши – 16 нг/мл [9, 14, 18], его концентрация повышается при патологиях, таких как ишемическая болезнь сердца [9, 10, 12, 19]. В отличие от традиционных маркеров (тропонины и креатинфосфокиназа-МВ), не отражающих патофизиологические механизмы повреждения [20], оценка экспрессии убиквитина позволит детектировать ОПМ при неоднозначной клинической картине заболевания.

ИГХ-окрашивание убиквитина при анализе клинических случаев демонстрирует сверхэкспрессию в перифокальной некротической зоне в сравнении с более отдаленными участками от некроза, умеренную цитоплазматическую и ядерную экспрессию в миокарде без острых ишемических повреждений. Противопоставляется убиквитину фермент USP28, который, напротив, не экспрессируется в некротизированных участках и около них, имеет сверхэкспрессию в сохранном миокарде. Деубиквитинирующий фермент USP40 экспрессируется на крупных зернистых клетках, схожих с тучными клетками, в измененном миокарде и полностью пропадает при некротических изменениях и их окружении.

Заключение

Продемонстрирована дифференциация паттернов экспрессии УПС в зависимости от механизма повреждения миокарда. Несмотря на ограничения исследования, связанные с недостаточной выборкой, отсутствием статистического анализа, диктующие необходимость дополнительных исследований, представленные предварительные результаты подчеркивают перспективность дальнейшего изучения компонентов УПС в качестве потенциальных таргетных диагностических и терапевтических целей при повреждении миокарда.

Раскрытие конфликта 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 за счет средств гранта Российского научного фонда №24-45-00071 (грант-партнер NSFC №82361138563).

Funding source. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 24-45-00071 (NSFC partner grant No. 82361138563).

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ (протокол №1 от 20.01.2024). 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 of Bashkir State Medical University (Minutes No. 1, 20.01.2024). 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

АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
БАК – биохимический анализ крови
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ИГХ – иммуногистохимический
ИМ – инфаркт миокарда
КАГ – коронарография
ЛЖ – левый желудочек
ОАК – общий анализ крови
ОПМ – острое повреждение миокарда
ПКА – правая коронарная артерия
УПС – убиквитин-протеасомная система
ЭКГ – электрокардиография
BE (Base Excess) – дефицит или избыток оснований
cLac – лактат
Hb – гемоглобин
Ht – гематокрит
PLT – тромбоциты
RBC – эритроциты
Ub – убиквитин
WBC – лейкоциты

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Algoet M, Janssens S, Himmelreich U, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury and the influence of inflammation. *Trends Cardiovasc Med.* 2023;33(6):357-66. DOI:10.1016/j.tcm.2022.02.005
2. Аверков О.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., и др. Дифференцированный подход в диагностике, формулировке диагноза, ведении больных и статистическом учете инфаркта миокарда 2 типа (согласованная позиция). *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(6):7-21 [Averkov OV, Barbarash OL, Boytsov SA. Differentiated approach in diagnostics, diagnosis formulation, case management and statistical accounting of type 2 myocardial infarction (position paper). *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(6):7-21 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-6-7-21
3. Chen Y, Zhou D, Yao Y, et al. Monoubiquitination in homeostasis and cancer. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):5925. DOI:10.3390/ijms23115925
4. Kavsak PA, Belley-Cote EP, Whitlock RP, Lamy A. Cardiac troponin testing in cardiac surgery. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2023;21(11):729-31. DOI:10.1080/14779072.2023.2283123
5. Dalal S, Shook PL, Singh M, Singh K. Cardioprotective Potential of Exogenous Ubiquitin. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021;35(6):1227-32. DOI:10.1007/s10557-020-07042-5
6. Li Y, Reverter D. Molecular Mechanisms of DUBs Regulation in Signaling and Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):986. DOI:10.3390/ijms22030986
7. Ikeda F. Protein and nonprotein targets of ubiquitin modification. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2023;324(5):C1053-60. DOI:10.1152/ajpcell.00069.2023
8. Li D, Ma Q. Ubiquitin-specific protease: an emerging key player in cardiomyopathy. *Cell Commun Signal.* 2025;23(1):143. DOI:10.1186/s12964-025-02123-0
9. Makaros Y, Raiff A, Timms RT, et al. Ubiquitin-independent proteasomal degradation driven by C-degron pathways. *Mol Cell.* 2023;83(11):1921-35. DOI:10.1016/j.molcel.2023.04.023
10. Shook PL, Singh M, Singh K. Macrophages in the Inflammatory Phase Following Myocardial Infarction: Role of Exogenous Ubiquitin. *Biology (Basel).* 2023;12(9):1258. DOI:10.3390/biology12091258
11. Диль С.В., Кирилин В.В., Иванов Н.М., Рябов В.В. Диагностика и лечение сепсис-индуцированной кардиомиопатии с использованием гемосорбционной терапии. Клинический случай. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(7):5355 [Dil SV, Kirilin VV, Ivanov NM, Ryabov VV. Diagnosis and treatment of sepsis-induced cardiomyopathy using hemosorption therapy: a case report. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(7):5355 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5355 EDN:HHPBKK
12. Cai J, Qian X, Qi Q, et al. Extracellular ubiquitin inhibits the apoptosis of hepatoma cells via the involvement of macrophages. *Transl Cancer Res.* 2020;9(4):2855-64. DOI:10.21037/tcr.2020.03.12
13. Guo X, Liu L, Zhang Q, et al. E2F7 Transcriptionally Inhibits Microrna-199b Expression to Promote Usp47, Thereby Enhancing Colon Cancer Tumor Stem Cell Activity and Promoting the Occurrence of Colon Cancer. *Front Oncol.* 2021;10:565449. DOI:10.3389/fonc.2020.565449
14. Cai J, Zhang Q, Qian X, et al. Extracellular ubiquitin promotes hepatoma metastasis by mediating M2 macrophage polarization via the activation of the CXCR4/ERK signaling pathway. *Ann Transl Med.* 2020;8(15):929. DOI:10.21037/atm-20-1054
15. Chen S, Liu Y, Zhou H. Advances in the development ubiquitin-specific peptidase (USP) inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4546. DOI:10.3390/ijms22094546
16. Семенюта В.В., Максимов Н.И., Анисимов С.В., и др. Динамика креатинфосфокиназы МВ в контексте реперфузионного повреждения миокарда. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(10):4954 [Semenyuta VV, Maksimov NI, Anisimov SV. Changes of creatine phosphokinase mb levels in the context of myocardial reperfusion injury. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(10):4954 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-4954
17. Lai KP, Chen J, Tse W. Role of deubiquitinases in human cancers: potential targeted therapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2548. DOI:10.3390/ijms21072548
18. Затейщиков Д.А., Фаворова О.О., Чумакова О.С. Молекулярная кардиология: от расшифровки генетической природы и механизмов развития заболевания до внедрения в клиническую практику. *Терапевтический архив.* 2022;94(4):463-6 [Zateyshchikov DA, Favorova OO, Chumakova OS. Molecular cardiology: from decoding the genetic nature and mechanisms of the diseases development to the introduction into the clinic. *Terapevticheskii arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(4):463-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.04.201467
19. Lu X, Yang B, Qi R, et al. Targeting WWP1 ameliorates cardiac ischemic injury by suppressing KLF15-ubiquitination mediated myocardial inflammation. *Theranostics.* 2023;13(1):417-37. DOI:10.7150/thno.77694
20. Окишева Е.А., Трушина О.Ю. Биомаркеры острого коронарного синдрома: от истоков до наших дней. *Терапевтический архив.* 2024;96(9):914-8 [Okisheva EA, Trushina OIu. Biomarkers in acute coronary syndromes: from the origins to the present. *Terapevticheskii arkhiv (Ter. Arkh.).* 2024;96(9):914-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.09.202854

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.10.2025

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203481

BY-NC-SA 4.0

ОБЗОР

Место пробиотиков в клинической практике: фокус на комбинацию *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12)

А.В. Горелов[✉1,2], Р.С. Козлов[3], И.В. Андреева[3], А.А. Арова[4], И.А. Бавыкина[5], М.С. Григорович[6], Е.В. Довгань[7], К.Д. Ермоленко[8], О.В. Зайцева[2], С.М. Захаренко[8], В.В. Зеленская[9], С.К. Зырянов[10,11], Н.А. Ильенкова[12], М.А. Качковский[13], Т.А. Когут[14], Е.Г. Кондюрина[9], В.В. Краснов[15], Э.Э. Локшина[2], В.Ф. Приворотский[16], М.Н. Репецкая[17], М.Ф. Рзянкина[18], С.Н. Серикова[19,20], О.У. Стецюк[3], Д.В. Усенко[1], Л.В. Ханипова[21], А.М. Шабалов[22], М.А. Шевяков[23], Л.В. Яковлева[24]

[1]ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;
[3]ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия;
[4]ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;
[5]ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия;
[6]ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия;
[7]ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», Смоленск, Россия;
[8]ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА», Санкт-Петербург, Россия;
[9]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;
[10]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;
[11]ГБУЗ «Городская клиническая больница №24» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
[12]ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия;
[13]ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия;
[14]ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;
[15]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;
[16]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия;
[17]ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера», Пермь, Россия;
[18]ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия;
[19]ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;
[20]ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия;
[21]ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия;
[22]ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;
[23]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
[24]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Аннотация

В настоящее время пробиотики широко применяются в клинической практике для профилактики и лечения большого количества заболеваний. Цель нашего обзора – осветить наиболее значимые, на наш взгляд, клинические исследования, касающиеся применения пробиотиков для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи, клостридиальной диареи и псевдомембранозного колита. Также в статье приведены результаты исследований, подтверждающих эффективность пробиотиков при эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. Особое внимание в обзоре уделено лекарственному препарату Линекс® Форте, содержащему в своем составе комбинацию пробиотических бактерий *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12).

Ключевые слова: пробиотики, микробиом, микрофлора, желудочно-кишечный тракт, *Lactobacillus, Bifidobacterium*

Для цитирования: Горелов А.В., Козлов Р.С., Андреева И.В., Арова А.А., Бавыкина И.А., Григорович М.С., Довгань Е.В., Ермоленко К.Д., Зайцева О.В., Захаренко С.М., Зеленская В.В., Зырянов С.К., Ильенкова Н.А., Качковский М.А., Когут Т.А., Кондюрина Е.Г., Краснов В.В., Локшина Э.Э., Приворотский В.Ф., Репецкая М.Н., Рзянкина М.Ф., Серикова С.Н., Стецюк О.У., Усенко Д.В., Ханипова Л.В., Шабалов А.М., Шевяков М.А., Яковлева Л.В. Место пробиотиков в клинической практике: фокус на комбинацию *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12). Терапевтический архив. 2025;97(12):1037–1043. DOI: 10.26442/00403660.2025.12.203481

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Горелов Александр Васильевич –** акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: agorelov_05@mail.ru

✉**Aleksandr V. Gorelov.** E-mail: agorelov_05@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9257-0171

Козлов Роман Сергеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор ФГБОУ ВО СГМУ, гл. внештатный специалист Минздрава России по клинической микробиологии и антимикробной резистентности

Roman S. Kozlov. ORCID: 0000-0001-8728-1113

Андреева Ирина Вениаминовна – нач. отд. по разработке клинических рекомендаций ФГБОУ ВО СГМУ

Irina V. Andreeva. ORCID: 0000-0001-7916-1488

Арова Анна Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Anna A. Arova. ORCID: 0000-0002-5008-5335

Бавыкина Ирина Анатольевна – доцент каф. факультетской и паллиативной педиатрии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко»

Irina A. Bavykina. ORCID: 0000-0003-1062-7280

Григорович Марина Сергеевна – зав. каф. семейной медицины и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ»

Marina S. Grigorovich. ORCID: 0000-0002-2485-396X

REVIEW

Probiotics' position in clinical practice: focus on the combination of *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12). A review

Aleksandr V. Gorelov[✉1,2], Roman S. Kozlov[3], Irina V. Andreeva[3], Anna A. Arova[4], Irina A. Bavykina[5], Marina S. Grigorovich[6], Evgenii V. Dovgan[7], Konstantin D. Ermolenko[8], Olga V. Zaytseva[2], Sergey M. Zakharenko[8], Vera V. Zelenskaia[9], Sergey K. Zyryanov[10,11], Natalya A. Ilyenkova[12], Mikhail A. Kachkovskii[13], Tatiana A. Kogut[14], Elena G. Kondyurina[9], Victor V. Krasnov[15], Evelina E. Lokshina[2], Valerij F. Privorotsky[16], Marina N. Repetskaya[17], Marina F. Rzyankina[18], Svetlana N. Serikova[19,20], Olga U. Stetsiouk[3], Denis V. Usenko[1], Lyudmila V. Khanipova[21], Aleksandr M. Shabalov[22], Mikhail A. Shevyakov[23], Ludmila V. Yakovleva[24]

[1]Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;
[2]Russian University of Medicine, Moscow, Russia;
[3]Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia;
[4]Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;
[5]Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;
[6]Kirov State Medical University, Kirov, Russia;
[7]Smolensk Regional Clinical Hospital, Smolensk, Russia;
[8]Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia;
[9]Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;
[10]Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia;
[11]City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia;
[12]Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;
[13]Medical University „Reaviz", Samara, Russia;
[14]Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;
[15]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;
[16]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[17]Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia;
[18]Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;
[19]Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;
[20]Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia;
[21]Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;
[22]Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;
[23]Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[24]Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russia

Abstract
Probiotics are currently widely used in clinical practice to prevent and treat a wide range of diseases. The purpose of our review is to highlight what we consider to be the most significant clinical studies on the use of probiotics for preventing antibiotic-associated diarrhea, clostridial diarrhea and pseudomembranous colitis. The article also presents the results of studies confirming the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. The review focuses on Linex® Forte, medicinal product containing the combination of *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12).

Keywords: probiotics, microbiome, microflora, gastrointestinal tract, *Lactobacillus, Bifidobacterium*
For citation: Gorelov AV, Kozlov RS, Andreeva IV, Arova AA, Bavykina IA, Grigorovich MS, Dovgan EV, Ermolenko KD, Zaytseva OV, Zakharenko SM, Zelenskaia VV, Zyryanov SK, Ilyenkova NA, Kachkovskii MA, Kogut TA, Kondyurina EG, Krasnov VV, Lokshina EE, Privorotsky VF, Repetskaya MN, Rzyankina MF, Serikova SN, Stetsiouk OU, Usenko DV, Khanipova LV, Shabalov AM, Shevyakov MA, Yakovleva LV. Probiotics' position in clinical practice: focus on the combination of *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12). A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(12):1037–1043. DOI: 10.26442/00403660.2025.12.203481

Введение

В настоящее время пробиотики активно используются не только для поддержания здоровья микробиоты кишечника, но и для профилактики и лечения целого ряда заболеваний – от метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа до злокачественных новообразований [1–3]. Согласно определению Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединенных Наций (Food and Agriculture Organization – FAO) и Всемирной организации здравоохранения пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на здоровье организма-хозяина [1].

Пробиотики – представители нормальной микрофлоры человека, продуцируют молочную кислоту (бифидобакте-

Информация об авторах / Information about the authors

Довгань Евгений Валерьевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием клинической фармакологии ОГБУЗ СОКБ, гл. внештат. специалист – клинический фармаколог Минздрава Смоленской области

Evgenii V. Dovgan. ORCID: 0000-0002-2655-6192

Ермоленко Константин Дмитриевич – д-р мед. наук, зам. ген. дир. по науке ФГБУ «ФНКЦИБ ФМБА»

Konstantin D. Ermolenko. ORCID: 0000-0002-1730-8576

Зайцева Ольга Витальевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Olga V. Zaytseva. ORCID: 0000-0003-3426-3426

Захаренко Сергей Михайлович – и. о. зам. ген. дир. по общим вопросам ФГБУ «ФНКЦИБ ФМБА»

Sergey M. Zakharenko. ORCID: 0000-0001-8666-6118

рии и лактобактерии) [4, 5]. При этом лактобактерии считаются факультативными анаэробами (т.е. могут переносить небольшое количество кислорода во внешней среде, но лучше растут без кислорода), бифидобактерии – облигатными анаэробами (т.е. вообще не переносят кислород). Среди других микроорганизмов можно отметить дрожжевые грибы *Saccharomyces boulardii* (не относятся к представителям нормальной микробиоты кишечника человека) [4, 5].

Следует отметить, что положительное влияние пробиотиков на желудочно-кишечный тракт реализуется из-за ингибирования адгезии патогенных бактерий к эпителиоцитам кишечника, продукции веществ, обладающих противомикробной активностью (бактериоцинов), поддержания нормального уровня короткоцепочечных жирных кислот, уменьшения количества провоспалительных цитокинов в кишечнике, уменьшения проницаемости кишечной стенки, регуляции иммунного ответа, а также усиления степени всасывания электролитов в кишечнике [5].

Линекс® Форте

Пробиотик Линекс® Форте – один из немногих пробиотиков, зарегистрированных в России как лекарственный препарат, включает комбинацию пробиотических бактерий – *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12).

LA-5 представляет собой грамположительную неспорообразующую анаэробную палочковидную бактерию, это естественный обитатель кишечника человека. Отличительная особенность LA-5 – ее устойчивость к воздействию кислоты и желчи, что способствует ее выживанию и размножению в кишечнике человека [6]. Также установлено, что LA-5 может ферментировать глюкозу, фруктозу, лактозу и сахарозу с образованием DL-молочной кислоты, что делает кишечную среду менее благоприятной для роста потенциально патогенных микроорганизмов [7]. LA-5 обладает способностью к адгезии к клеткам кишечного эпителия, что, в свою очередь, затрудняет адгезию и инвазию патогенных микроорганизмов [8].

Информация об авторах / Information about the authors

Зеленская Вера Викторовна – проф. каф. педиатрии фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ	**Vera V. Zelenskaia.** ORCID: 0000-0003-0344-9412
Зырянов Сергей Кенсаринович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, зам. глав. врача по терапии ГБУЗ «ГКБ №24», гл. внештат. специалист-эксперт по клинической фармакологии Росздравнадзора по Центральному федеральному округу	**Sergey K. Zyryanov.** ORCID: 0000-0002-6348-6867
Ильенкова Наталья Анатольевна – зав. каф. детских болезней ФГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»	**Natalya A. Ilyenkova.** ORCID: 0000-0001-8058-7806
Качковский Михаил Аркадьевич – проф. каф. внутренних болезней ЧУОО ВО «Медицинский университет „Реавиз“»	**Mikhail A. Kachkovskii.** ORCID: 0000-0002-3628-5146
Когут Татьяна Александровна – доц. каф. педиатрии Института непрерывного профессионального образования ФГБОУ ВО ЯГМУ	**Tatiana A. Kogut.** ORCID: 0000-0001-6214-6994
Кондюрина Елена Геннадьевна – зав. каф. педиатрии фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ	**Elena G. Kondyurina.** ORCID: 0000-0003-3250-3107
Краснов Виктор Валентинович – зав. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО ПИМУ	**Victor V. Krasnov.** ORCID: 0000-0001-5353-4960
Локшина Эвелина Эдуардовна – проф. каф. педиатрии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»	**Evelina E. Lokshina.** ORCID: 0000-0001-6006-7846
Приворотский Валерий Феликсович – д-р мед. наук, проф. каф. детских болезней ФГБОУ ВО СПбГПМУ	**Valerij F. Privorotsky.** ORCID: 0000-0003-3758-7370
Репецкая Марина Николаевна – зав. каф. детских болезней и детских инфекций ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера»	**Marina N. Repetskaya.** ORCID: 0000-0002-2001-4296
Рзянкина Марина Федоровна – проректор по лечебной работе и социальному партнерству, зав. каф. поликлинической педиатрии с курсом детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО ДВГМУ	**Marina F. Rzyankina.** ORCID: 0000-0001-6186-509X
Серикова Светлана Николаевна – проф. каф. хирургии №3 ФГБОУ ВО КубГМУ, зав. гастроэнтерологическим центром ГБУЗ «ККБ №2»	**Svetlana N. Serikova.** ORCID: 0000-0003-2397-4839
Стецюк Ольга Ульяновна – ст. науч. сотр. ФГБОУ ВО СГМУ	**Olga U. Stetsiouk.** ORCID: 0000-0002-7316-9187
Усенко Денис Валериевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. клинического отд. инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии»	**Denis V. Usenko.** ORCID: 0000-0001-5232-7337
Ханипова Людмила Вячеславовна – доц. каф. инфекционных болезней, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ»	**Lyudmila V. Khanipova.** ORCID: 0000-0002-8795-4186
Шабалов Александр Михайлович – канд. мед. наук, доц., ст. преп. каф. детских болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»	**Aleksandr M. Shabalov.** ORCID: 0000-0001-8788-7895
Шевяков Михаил Александрович – проф. каф. клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»	**Mikhail A. Shevyakov.** ORCID: 0000-0002-1440-3017
Яковлева Людмила Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ	**Ludmila V. Yakovleva.** ORCID: 0000-0001-7362-2685

https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203481

LA-5 – один из наиболее изученных штаммов пробиотических лактобактерий, которому посвящены порядка 150 научных публикаций, 60 из них описывают результаты клинических исследований. Необходимо отметить, что этот штамм имеет статус QPS (Qualified Presumption of Safety – квалифицированная презумпция безопасности) – статус безопасности пробиотиков, утвержденный Европейским агентством по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority – EFSA) [9].

BB-12 – это грамположительная неспорообразующая анаэробная неподвижная палочковидная бактерия, продуцирующая молочную кислоту, типичный представитель микробиоты желудочно-кишечного тракта человека [10]. В настоящее время этот штамм повсеместно используется в детских смесях, диетических и кисломолочных продуктах, что обусловлено его высокой ферментативной активностью, а также устойчивостью к воздействию кислорода, соляной кислоты и желчи [10]. Также, по данным ряда исследований, BB-12 обладает очень высокой по сравнению с другими бифидобактериями способностью к адгезии к клеткам кишечного эпителия [11, 12]. Еще одна важная особенность BB-12 – способность ингибировать рост целого ряда патогенных микроорганизмов. Так, в работе F. Martins и соавт. (2009 г.) установлено, что BB-12 *in vitro* проявляет антагонизм в отношении *Bacillus cereus, Clostridioides difficile, Clostridium perfringens* тип A, *Escherichia coli* ATCC4328, *Enterococcus faecalis, Listeria monocytogenes, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella enterica* серовар *Typhimurium, Salmonella enterica* серовар *Typhi, Shigella flexneri, Shigella sonnei* и *Candida albicans* [13].

Штамму BB-12 посвящены более 300 научных публикаций, что делает его одним из наиболее изученных представителей пробиотических бифидобактерий. Также этот штамм имеет сертификат QPS и сертификат GRAS (Generally Recognized as Safe, в целом признаны безопасными), утверждаемый Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) [14].

Применение пробиотиков в клинической практике

Профилактика ААД

Применение антибактериальных препаратов (АБП) может сопровождаться целым рядом нежелательных явлений (НЯ), в том числе нарушением состава кишечной микробиоты, что, в свою очередь, может проявляться болями в животе, метеоризмом и диареей. По данным различных исследований, частота развития антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) в зависимости от класса используемых АБП, особенностей пациента и действия предрасполагающих факторов может варьировать от 5 до 35% [15]. При этом ААД может протекать как в легкой форме, не требующей назначения лекарственной терапии, так и в виде псевдомембранозного колита (ПМК) – заболевания, которое представляет серьезную угрозу здоровью и даже жизни человека.

Один из методов профилактики ААД – использование пробиотиков. В настоящее время опубликовано достаточное количество работ, подтверждающих высокую эффективность определенных штаммов пробиотиков для профилактики ААД [16]. Важно подчеркнуть, что наиболее выраженный профилактический эффект пробиотиков отмечается при как можно более раннем их назначении – не позднее 48 ч от начала антибиотикотерапии (АБТ) [17].

В крупном метаанализе 42 рандомизированных контролируемых исследований (11 305 пациентов) показано, что применение пробиотиков (бифидо- и лактобактерии, *S. boulardii*) у взрослых пациентов позволяет уменьшить риск возникновения ААД по сравнению с плацебо [отношение риска (ОР) 0,63, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,54–0,73] [18]. Субанализ позволил установить, что профилактический эффект пробиотиков наиболее выражен у пациентов со средним (11–30%) и высоким риском (31% и выше) развития ААД [18]. Также авторы работы отмечают, что на фоне применения пробиотиков не зафиксировано серьезных НЯ.

Эффективность комбинации LA-5 и BB-12 для профилактики ААД изучалась в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 343 взрослых пациентов [19]. Продолжительность АБТ составляла 7 дней, при этом пробиотики назначались в течение 7–14 дней одновременно с приемом антибиотика и 7 дней после окончания курса АБТ. Установлено, что у пациентов, получавших комбинацию LA-5 и BB-12, частота ААД составляла 10,8%, а в группе плацебо — 15,6% (p=0,19) [19]. Необходимо отметить, что пробиотики позволяли уменьшить длительность диареи в 2 раза по сравнению с плацебо (p=0,01). Наряду с этим показано, что на фоне применения пробиотиков доля случаев тяжелой диареи составляла 31,6%, в то время как при приеме плацебо в 96% случаев диарею расценивали как тяжелую (p<0,001) [19]. Таким образом, комбинация пробиотиков LA-5 и BB-12 достоверно уменьшает продолжительность ААД и ее тяжесть у взрослых пациентов.

Высокая эффективность комбинации LA-5 и BB-12 в качестве средства для профилактики ААД подтверждена в метаанализе, выполненном отечественными учеными в 2023 г. [20]. В рамках этого исследования 2 эксперта независимо друг от друга отобрали и проанализировли 278 публикаций. В итоговый анализ включили данные 7 исследований с участием 1052 пациентов, в которых оценивали эффективность пробиотиков, содержащих в том числе комбинацию штаммов LA-5 и BB-12, для профилактики ААД, а также в схемах эрадикации *H. pylori*. Прием комбинации LA-5 и BB-12 по сравнению с плацебо снижал риск ААД на 46% (ОР 0,54, 95% ДИ 0,33–0,91) [20]. Таким образом, результаты свидетельствуют о том, что комбинация штаммов LA-5 и BB-12 позволяет снизить риск развития ААД.

Профилактика КД и ПМК

ПМК – тяжелое неспецифическое воспалительное заболевание толстой кишки, возникающее вследствие повреждения эпителия и снижения кровотока в слизистой оболочке, характерным признаком которого служат фибринозные наложения на слизистой оболочке толстой кишки [21].

Хорошо изученным бактериальным возбудителем ПМК является грамположительная облигатно-анаэробная спорообразующая бацилла *Clostridioides difficile* [21]. В настоящее время описаны как нетоксигенные штаммы *C. difficile*, не вызывающие воспаления кишечника, так и токсигенные, продуцирующие токсины типов A и B и способные привести к развитию ПМК. Другие клостридии (например, *C. perfringens*) вызывают ААД и колит значительно реже [15].

По данным литературы, в течение последних 10–15 лет во всем мире отмечается драматический рост распространенности клостридиальной диареи (КД), и в настоящее время *C. difficile* занимает значимое место в структуре возбудителей ААД у госпитализированных пациентов [22]. По данным ученых из Санкт-Петербурга, у 34,4% госпитализированных пациентов с ААД в кале выявлялись токсины A и/или B *C. difficile* [23]. Схожие данные о высокой частоте клостридиальной инфекции у госпитализированных пациентов с ААД получены в работе К.Д. Ермоленко и соавт. (2024 г.) [24]. Так, клостридиальная инфекция подтвержде-

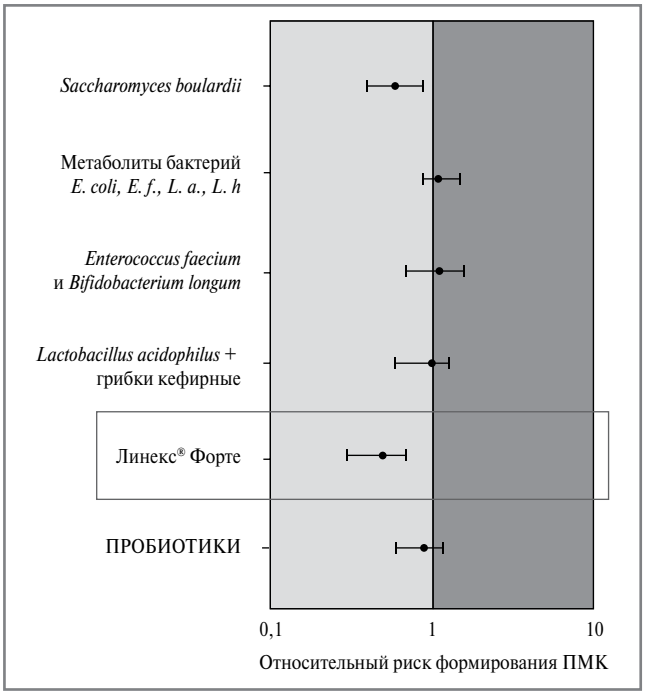


Рис. 1. **Риск развития ПМК в зависимости от фармакотерапии, предшествовавшей возникновению клостридиальной инфекции [24].**

Fig. 1. **Risk of developing pseudomembranous colitis depending on the pharmacotherapy preceding the onset of clostridial infection [24].**

на методом иммуноферментного анализа у 202 (45,91%) пациентов, методом иммунохроматографии – у 149 (33,86%), эндоскопически – в 203 (46,14%) случаях [24].

Один из наиболее значимых факторов риска развития КД и ПМК – прием АБП [21]. При этом у пенициллинов широкого спектра действия, цефалоспоринов, линкозамидов и фторхинолонов риск развития КД выше по сравнению с другими классами АБП [25]. Однако необходимо помнить, что КД и ПМК могут возникать даже при использовании ванкомицина и метронидазола – препаратов, которые применяются для лечения этих заболеваний [21].

Учитывая широкую распространенность КД среди пациентов с ААД, очень важно разработать подход к ее профилактике. Один из вариантов профилактики КД и ПМК – применение пробиотиков. В связи с этим особый интерес представляют результаты исследования К.Д. Ермоленко и соавт. (2024 г.) [24]. В рамках их научной работы проведено комплексное обследование 440 пациентов с клостридиальной инфекцией в возрасте 18–96 лет (средний возраст – 37,3±7,6 года). Критерии включения в исследование – наличие ААД (3 эпизода жидкого стула и более в течение 2 дней и более, которые развились на фоне начала антибактериальной терапии или до 4-й недели после ее отмены) и токсины *C. difficile* в кале (методом иммуноферментного анализа и иммунохроматографии). При отсутствии лабораторного подтверждения диагноз клостридиальной инфекции устанавливали на основании характерных изменений при эндоскопическом исследовании сигмовидной кишки в соответствии с критериями J. Bartlett (2002 г.) [26]. Также проанализированы лекарственные препараты, которые пациенты получали перед развитием ААД. Оказалось, что риск развития ПМК наиболее высок у пациентов, получавших фторхинолоны и цефалоспорины, а применение пробиотиков, наоборот, сопровождалось уменьшением риска развития ПМК. Наиболее выраженный и статистически значимый протективный эффект выявлен при применении препарата Линекс® Форте по 1 капсуле 1 раз в сутки в течение не менее 7 сут (ОР 0,5 [0,3; 0,7]; p=0,009) (**рис. 1**).

Применение *S. boulardii* также приводило к снижению риска развития ПМК, однако уступало по эффективности комбинации штаммов LA-5 и BB-12 (ОР 0,6 [0,4; 0,8]; p=0,013). Прием этих пробиотиков был более эффективен (ОР 0,5 [0,3; 0,7]; p=0,002), если их назначали одновременно с приемом 1-й дозы АБП [24].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют сделать вывод об эффективности пробиотиков, и в частности комбинации штаммов LA-5 и BB-12, в качестве средства профилактики КД и ПМК у пациентов, получающих антибактериальную терапию.

Пробиотики в схемах ЭТ Helicobacter pylori

В настоящее время разработаны эффективные схемы эрадикации *H. pylori*, в состав которых входят ингибиторы протонной помпы в комбинации с 2 антибиотиками и/или препаратами висмута, назначаемые в течение 10–14 сут [27]. К сожалению, такие режимы терапии нередко сопровождаются развитием НЯ. Так, по данным крупномасштабного исследования (27 стран, 22 492 пациента), 37% пациентов, получающих висмутсодержащую квадротерапию, испытывают НЯ [28]. При этом наиболее частые НЯ – диарея, нарушения вкуса, тошнота и боль в животе.

Следует подчеркнуть, что у пациентов, получающих эрадикационную терапию (ЭТ) *H. pylori* и испытывающих НЯ, приверженность терапии (комплаентность) значительно ниже, чем у пациентов, не испытывающих таких реакций [29]. Например, в исследовании M. Hafeez (2021 г.) установлено, что если при проведении ЭТ не возникало НЯ, то комплаентность достигала 99,1%, при этом в группе больных, испытывавших НЯ, величина этого показателя составляла лишь 64,4% (p<0,001) [29]. Также в исследовании выявлена высокая частота (54%) развития НЯ при проведении ЭТ *H. pylori*.

Таким образом, высокая частота развития НЯ при проведении ЭТ и влияние переносимости лечения на комплаентность требуют поиска подходов, которые позволили бы улучшить переносимость такой терапии. Один из подходов – назначение пробиотиков.

Крупное исследование, включавшее результаты 28 уникальных метаанализов (534 рандомизированных контролируемых исследования – РКИ), показало, что добавление определенных штаммов пробиотиков к стандартной ЭТ *H. pylori* сопровождалось снижением риска развития побочных эффектов на 46% (ОР 0,54, 95% ДИ 0,42–0,70) [30].

Аналогичные данные получены в сетевом метаанализе, включавшем в себя результаты 91 РКИ (13 680 пациентов) [31]. В группе пациентов, получавших, помимо стандартной ЭТ, пробиотики, риск развития побочных эффектов достоверно ниже, включая боль в животе (ОР 0,68, 95% ДИ 0,54–0,86), нарушение вкуса (ОР 0,64, 95% ДИ 0,53–0,78), диарею (ОР 0,49, 95% ДИ 0,40–0,61), боль в эпигастрии / вздутие живота (ОР 0,65, 95% ДИ 0,65–0,88), головную боль / головокружение (ОР 0,46, 95% ДИ 0,29–0,74)/(ОР 0,65, 95% ДИ 0,55–0,77) и тошноту/рвоту (ОР 0,69, 95% ДИ 0,56–0,83) [31].

В 2023 г. опубликован метаанализ, выполненный отечественными учеными, в котором показано, что при проведении эрадикации *H. pylori* комбинация штаммов LA-5 и BB-12 уменьшает риск развития любых НЯ на 70% по сравнению с контрольной группой (ОР 0,30, 95% ДИ 0,2–0,46; p<0,00001). Кроме того, анализ результатов трех РКИ по-

зволил установить, что прием пробиотических штаммов LA-5 и BB-12 в дополнение к стандартной ЭТ сопровождался снижением риска развития диареи на 65% (ОР 0,35, 95% ДИ 0,19–0,65; *p*=0,00008) [20]. Помимо снижения риска возникновения НЯ, добавление комбинации штаммов LA-5 и BB-12 к стандартной ЭТ приводило к статистически значимому увеличению шансов на успешную эрадикацию *H. pylori* (ОШ 2,42, 95% ДИ 1,34–4,34; *p*=0,003) [20].

Благодаря перечисленным положительным эффектам ряд штаммов пробиотических микроорганизмов включен в отечественные и зарубежные рекомендации по лечению *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Например, в новой версии Маастрихт VI / Флорентийском консенсусе (2022 г.) приводится утверждение о том, что некоторые пробиотики (лактобактерии, бифидобактерии и *S. boulardii*) могут оказывать благоприятное воздействие на ЭТ *H. pylori* за счет снижения риска развития побочных эффектов, связанных с АБП [27].

Положительные эффекты пробиотиков при проведении эрадикации *H. pylori* отмечены также в рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO) по пробиотикам и пребиотикам [32].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям «Гастрит и дуоденит» (2024 г.) пациентам с гастритом с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* и показаниями для проведения ЭТ возможно назначение доказавших свою эффективность штаммоспецифичных пробиотиков для снижения частоты НЯ, в том числе ААД [33]. Среди рекомендуемых для включения в схемы ЭТ пробиотиков присутствуют *S. boulardii* и комбинация штаммов LA-5 и BB-12 [33].

Влияние статуса регистрации пробиотиков на их применение в клинической практике

Рынок пробиотиков в России представлен как лекарственными препаратами, так и биологически активными добавками (БАД). При этом большинство пробиотиков зарегистрированы в качестве БАД.

Следует учитывать, что, с точки зрения законодательства, между лекарственными препаратами и БАД есть значительные различия. Так, обращение лекарственных препаратов регулируется Министерством здравоохранения (надзорную деятельность осуществляет Росздравнадзор), требуется обязательное лицензирование их производства и реализации, а также проводится контроль показателей качества. В то же время обращение БАД, равно как и пищевых продуктов, регулируется Роспотребнадзором [34].

Еще одно значимое отличие – необходимость оценки клинической эффективности и безопасности лекарственных препаратов (например, в рамках клинических исследований), при этом для БАД оценка клинической эффективности не обязательна.

Государственное регулирование, контроль и надзор охватывают все этапы жизненного цикла лекарственного препарата, обеспечивая всесторонний мониторинг эффективности, безопасности и качества конечного продукта. Напротив, производители БАД не должны контролировать показатели качества, обязательные для лекарственного препарата. Важно помнить, что обязательным элементом информирования потребителей является дисклеймер «Не является лекарством», что подчеркивает невозможность применения БАД в качестве альтернативы лекарственным препаратам в силу отсутствия доказательной базы такого использования и, соответственно, отсутствия результатов оценки профиля эффективности БАД [34].

Заключение

Резюмируя изложенное, можно сделать вывод, что лекарственный препарат Линекс® Форте доказал свою высокую эффективность и широко применяется в клинической практике для профилактики ААД, КД и ПМК. Также этот пробиотик значимо снижает частоту развития НЯ при проведении эрадикации *H. pylori* и повышает ее эффективность. Важно подчеркнуть, что пробиотические штаммы LA-5 и BB-12 входят в отечественные и зарубежные клинические рекомендации по лечению и профилактике широкого круга заболеваний.

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 «Сандоз».

Disclosure of interest. The authors declare no personal, professional, or financial relationships that could be regarded as a conflict of interest for this study. The independence of the scientific assessment, data interpretation, and manuscript writing was maintained at all stages of work, including the stage of financing by the company Sandoz AG.

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 «Сандоз». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The paper was prepared with the financial support of the company Sandoz AG. The sponsor was not involved in the data collection and analysis and the interpretation of results. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

Список сокращений

ААД – антибиотик-ассоциированная диарея
АБП – антибактериальный препарат
АБТ – антибиотикотерапия
БАД – биологически активная добавка
ДИ – доверительный интервал
КД – клостридиальная диарея
НЯ – нежелательное явление
ОР – отношение риска
ПМК – псевдомембранозный колит
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
ЭТ – эрадикационная терапия
BB-12 – *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*
LA-5 – *Lactobacillus acidophilus*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kim SK, Guevarra RB, Kim YT, et al. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *J Microbiol Biotechnol.* 2019;29(9):1335-40. DOI:10.4014/jmb.1906.06064
2. Liong MT. Roles of probiotics and prebiotics in colon cancer prevention: Postulated mechanisms and in-vivo evidence. *Int J Mol Sci.* 2008;9(5):854-63. DOI:10.3390/ijms9050854
3. Mohd Fuad AS, Amran NA, Nasruddin NS, et al. The Mechanisms of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics in Oral Cancer Management. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2023;15:1298-311. DOI:10.1007/s12602-022-09985-7
4. Holzapfel WH, Haberer P, Geisen R, et al. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2 Suppl.):365S-373S. DOI:10.1093/ajcn/73.2.365s
5. Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *Am Fam Physician.* 2017;96(3):170-8.
6. Gao H, Li X, Chen X, et al. The Functional Roles of Lactobacillus acidophilus in Different Physiological and Pathological Processes. *J Microbiol Biotechnol.* 2022;32(10):1226-33. DOI:10.4014/jmb.2205.05041
7. Claesson MJ, van Sinderen D, O'Toole PW. The genus Lactobacillus – a genomic basis for understanding its diversity. *FEMS Microbiol Lett.* 2007;269(1):22-8. DOI:10.1111/j.1574-6968.2006.00596.x
8. Singh VP, Sharma J, Babu S, et al. Role of probiotics in health and disease: a review. *J Pak Med Assoc.* 2013;63(2):253-7.
9. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Statement on the update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 3: Suitability of taxonomic units notified to EFSA until September 2015. *EFSA Journal.* 2015;13(12):4331. DOI:10.2903/j.efsa.2015.4331
10. Jungersen M, Wind A, Johansen E, et al. The Science behind the Probiotic Strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12((R)). *Microorganisms.* 2014;2(2):92-110. DOI:10.3390/microorganisms2020092
11. He F, Ouwehan AC, Hashimoto H, et al. Adhesion of Bifidobacterium spp. to human intestinal mucus. *Microbiol Immunol.* 2001;45(3):259-62. DOI:10.1111/j.1348-0421.2001.tb02615.x
12. Juntunen M, Kirjavainen PV, Ouwehand AC, et al. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8(2):293-6. DOI:10.1128/CDLI.8.2.293-296.2001
13. Martins FS, Silva AA, Vieira AT, et al. Comparative study of Bifidobacterium animalis, Escherichia coli, Lactobacillus casei and Saccharomyces boulardii probiotic properties. *Arch Microbiol.* 2009;191(8):623-30. DOI:10.1007/s00203-009-0491-x
14. Food and Drug Administration. GRAS Notice Inventory > Agency Response Letter GRAS Notice No GRN 000049. 2002.
15. Selvaraj V, Alsamman MA. Antibiotic-Associated Diarrhea Beyond C. Difficile: A Scoping Review. *Brown J Hosp Med.* 2023;2(1):39745. DOI:10.56305/001c.39745
16. Zhang SW, Zhi X, Wang MY, Shen DL. [A prospective randomized controlled study on probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants and young children]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2024;26(10):1108-14 (in Chinese). DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2401129
17. Zhang L, Zeng X, Guo D, et al. Early use of probiotics might prevent antibiotic-associated diarrhea in elderly (>65 years): a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):562. DOI:10.1186/s12877-022-03257-3
18. Long B, Gottlieb M. Probiotics for Preventing Antibiotic-Associated Diarrhea. *Am Fam Physician.* 2021;104(6):Online.
19. Chatterjee S, Kar P, Das T, et al. Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of Lactobacillus acidophilus LA-5 and Bifidobacterium BB-12 for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *J Assoc Physicians India.* 2013;61(10):708-12.
20. Горелов А.В., Андреева И.В., Захаренко С.М., Синопальников А.И. Применение пробиотиков, содержащих комбинацию штаммов Lactobacillus acidophilus LA-5 и Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12: метаанализ эффективности для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи и в схемах эрадикационной терапии Helicobacter pylori. *Терапия.* 2023;10:74-82 [Gorelov AV, Andreeva IV, Zakharenko SM, Sinopalnikov AI. The use of probiotics containing a combination of lactobacillus acidophilus LA-5 and bifidobacterium animalis subsp. Lactis BB-12 strains: meta-analysis of efficacy in the prevention of antibiotic-associated diarrhea and in helicobacter pylori eradication therapy. *Terapiia.* 2023;10:74-82 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2023.10.74-82
21. Czepiel J, Drozdz M, Pituch H, et al. Clostridium difficile infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(7):1211-21. DOI:10.1007/s10096-019-03539-6
22. Liu C, Monaghan T, Yadegar A, et al. Insights into the Evolving Epidemiology of Clostridioides difficile Infection and Treatment: A Global Perspective. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(7):1141. DOI:10.3390/antibiotics12071141
23. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Антибиотик-ассоциированная диарея в условиях стационара: частота встречаемости и вопросы профилактики. *Медицинский алфавит.* 2021;20:35-7 [Uspenskiy YuP, Baryshnikova NV. Antibiotic-associated diarrhea in hospital: frequency and prophylaxis. *Meditsinskii Alfavit.* 2021;20:35-7 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2021-20-35-37
24. Ермоленко К.Д., Потапова Т.В., Силав К.В., и др. Прогнозирование течения антибиотико-ассоциированной диареи, вызванной Clostridioides difficile, на основе клинико-лабораторных характеристик заболевания. *Терапевтический архив.* 2024;96(11):1042-8 [Ermolenko KD, Potapova TV, Silav KV, et al. Prediction of the course of antibiotic-associated diarrhea caused by Clostridioides difficile based on clinical and laboratory characteristics of the disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2024;96(11):1042-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.11.203040
25. Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(3):287-8. DOI:10.1056/NEJMc1506004
26. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med.* 2002;346(5):334-9. DOI:10.1056/NEJMcp011603
27. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022;gutjnl-2022-327745. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327745
28. Nyssen OP, Perez-Aisa A, Tepes B, et al. Adverse Event Profile During the Treatment of Helicobacter pylori: A Real-World Experience of 22,000 Patients From the European Registry on H. pylori Management (Hp-EuReg). *Am J Gastroenterol.* 2021;116(6):1220-9. DOI:10.14309/ajg.0000000000001246
29. Hafeez M, Qureshi ZA, Khattak AL, et al. Helicobacter Pylori Eradication Therapy: Still a Challenge. *Cureus.* 2021;13(5):e14872. DOI:10.7759/cureus.14872
30. Yang Z, Zhou Y, Han Z, et al. The effects of probiotics supplementation on Helicobacter pylori standard treatment: an umbrella review of systematic reviews with meta-analyses. *Sci Rep.* 2024;14(1):10069. DOI:10.1038/s41598-024-59399-4
31. Tanashat M, Abuelazm M, Abouzid M, et al. Efficacy of probiotics regimens for Helicobacter pylori eradication: A systematic review, pairwise, and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN.* 2025;65:424-44. DOI:10.1016/j.clnesp.2024.11.016
32. Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. *Probiotics and Prebiotics.* 2023;52.
33. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. Ассоциация «Эндоскопическое общество „РЭндО“». Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Межрегиональная общественная организация «Научное сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека». Клинические рекомендации. Гастрит и дуоденит. 2024 [Rossiiskaia gastroenterologicheskaia assotsiatsiia. Assotsiatsiia „Endoskopicheskoe obshchestvo „REndO“. Mezhregionalnaia assotsiatsiia po klinicheskoi mikrobiologii i antimikrobnoi khimioterapii. Mezhregionalnaia obshchestvennaia organizatsiia „Nauchnoe soobshchestvo po sodeistviiu klinicheskomu izucheniiu mikrobioma cheloveka“. Klinicheskie rekomendatsii. Gastrit i duodenit. 2024 (in Russian)].
34. Немятых О.Д., Зырянов С.К., Абрицов А.В. Лекарственные средства и биологически активные добавки: что и когда мы можем назначить нашему пациенту. *Клинический разбор в общей медицине.* 2023;4:85-93 [Nemyatyh OD, Zyryanov SK, Abricov AV. Drugs and dietary supplements: what can we prescribe to patient and when. *Klinicheskii Razbor v Obshchei Meditsine.* 2023;4:85-93 (in Russian)]. DOI:10.47407/kr2023.4.7.00292

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.09.2025

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203454

BY-NC-SA 4.0

Проблемы интерпретации клинических результатов переливания крови в XIX в.

М.С. Сергеева, Т.В. Литвинова, Н.Н. Крылов✉

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

Аннотация

В XIX в. гемотрансфузии выполняли по широким показаниям, что затрудняет попытки унификации и стандартизации номенклатуры использовавшихся ранее терминов и понятий для определения состава групп больных. Мы собрали и описали 833 случая внутривенного введения крови с лечебной целью и сопоставили ранее заявленные результаты с современной гипотетической моделью вероятного благоприятного совпадения пар «донор – реципиент» по основным иммунологическим характеристикам крови, а также изучили критерии, лежавшие в основе врачебных заключений об эффективности процедуры.

Ключевые слова: история медицины, гемотрансфузия, эффективность, осложнения

Для цитирования: Сергеева М.С., Литвинова Т.В., Крылов Н.Н. Проблемы интерпретации клинических результатов переливания крови в XIX в. Терапевтический архив. 2025;97(12):1044–1049. DOI: 10.26442/00403660.2025.12.203454

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Problems of interpretation of clinical results of blood transfusion in the 19th century

Maria S. Sergeeva, Tatiana V. Litvinova, Nickolas N. Krylov✉

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

Abstract

In the 19th century, blood transfusions were performed according to broad indications, which makes it difficult to unify and standardize the nomenclature of previously used terms and concepts to determine the composition of patient groups. We collected and described 833 cases of intravenous blood injection for therapeutic purposes and compared the previously stated results with a modern hypothetical model of a likely favorable match of donor-recipient pairs according to the main immunological characteristics of blood, as well as studied the criteria underlying medical conclusions on the effectiveness of the procedure.

Keywords: history of medicine, hemotransfusion, efficacy, complications

For citation: Sergeeva MS, Litvinova TV, Krylov NN. Problems of interpretation of clinical results of blood transfusion in the 19th century. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(12):1044–1049. DOI: 10.26442/00403660.2025.12.203454

Увлечение новым методом лечения, приведшее к активному и временами лишенному критической оценки использованию гемотрансфузии в клинической практике в XIX в., характеризовалось великим венским хирургом T. Billroth (1829–1894) не иначе как «эпидемией массового психического расстройства» во врачебном сообществе [1]. Хотя авторы более поздних по хронологии аналитических исследований старались учитывать результаты предшественников, дополнять собственными и вновь опубликованными клиническими данными, в оценке эффективности одних и тех же описанных случаев существовали неоднозначные и порой совершенно противоположные мнения. В течение XIX в. наблюдалось несколько волн интереса к применению внутривенного введения крови (**рис. 1**). Лишь в конце столетия ему на смену приходит использование физиологического раствора в целях кровезамещения [2].

Мы поставили цель определить, как в отсутствие представлений об иммунологических характеристиках (группе крови, резус-факторе) переливаемых сред и необходимости подбора пар «донор – реципиент» врачам XIX в. удавалось судить о приемлемой эффективности переливания крови и какие критерии для этого они использовали.

Мы выявили более 10 работ, посвященных сбору, обобщению и статистической обработке результатов переливаний, выполненных с XVII в. до 70-х гг. XIX в. Первый обзор опубликованных случаев переливания крови, представленный в 1859 г. английским хирургом J. Soden, содержал несистемное описание 36 случаев кровотечения из матки, при которых применяли гемотрансфузию. H. Routhe, описавший 48 случаев переливания крови, писал, что был вынужден так поступить, чтобы «прийти к определенному результату относительно ее целесообразности и показаний к применению», поскольку в практической деятельности врачам необходимы доказательства, «сделанные на основе анализа обширного набора случаев, касающихся человека» [3]. В 1867 г. опубликованные ранее сведения обобщены в статистиче-

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Крылов Николай Николаевич –** д-р мед. наук, проф., Институт социальных наук. E-mail: nnkrylov01@yandex.ru

Сергеева Мария Сергеевна – канд. ист. наук, доц., Институт социальных наук

Литвинова Татьяна Валерьевна – студентка

✉**Nickolas N. Krylov.** E-mail: nnkrylov01@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0078-9171

Maria S. Sergeeva. ORCID: 0000-0002-2027-4020

Tatiana V. Litvinova. ORCID: 0009-0006-5376-4487

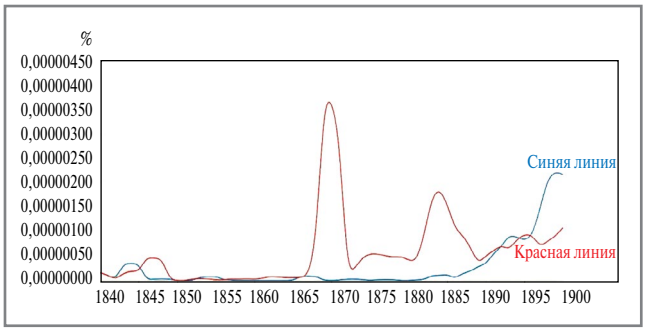


Рис. 1. **Динамика частоты упоминаний словосочетания blood transfusion (красная линия) и saline transfusion (синяя линия) в медицинских текстах XIX в. (по данным поискового онлайн-сервиса Ngram Viewer).**

Fig. 1. **The trend for frequency of references to the phrases "blood transfusion" (red line) and "saline transfusion" (blue line) in medical texts of the nineteenth century (according to the online search service Ngram Viewer).**

ском исследовании L. Landois, включающем 99 клинических наблюдений врачей разных стран [4]. Поскольку в 11 из них, по его рассуждению, «вообще нельзя было ожидать успеха», он ограничил рамки своего обзора 88 случаями. Эти сведения он распределил по исходу операции: 65 (73%) случаев гемотрансфузии, с его точки зрения, закончились благоприятно для пациентов, 20 – привели к смерти больных, результат 3 процедур показался ему сомнительным. «Приведенные цифры однозначно говорят в пользу трансфузии, – уверяет L. Landois. – Однако статистика дала бы гораздо более блестящий результат, если бы [*врачи, выполнявшие ее. – Прим. авт.*] не желали прибегнуть к операции, которая при должной осторожности почти безвредна, очень часто лишь в последний отчаянный момент» [4].

В 1868 г. L. von Belina-Swiontkowski опубликовал исследование, в котором собрано 155 наблюдений, снабженных его собственными комментариями о причинах гибели больных [5], впервые выделив переливание дефибринированной крови в отдельную группу в 29 (18,7%) из описанных случаев. Благоприятный результат получен в 48,4% случаев, в 49,7% лечение закончилось летальным исходом, в 1,9% отмечено лишь кратковременное улучшение состояния. Дефибринированную донорскую кровь получали путем ее взбивания или перемешивания венчиком для снижения риска тромбообразования при переливании. Благоприятный результат переливания дефибринированной крови наблюдали у 27,6%, умерли 62%, у 10,4% пациентов отмечена лишь временная стабилизация состояния [5]. Объясняя высокую частоту смертельных исходов, L. von Belina-Swiontkowski указал на крайне тяжелое исходное состояние больных: «…В ряде случаев основное заболевание уже нельзя было облегчить, либо возникали новые кровотечения и неожиданные осложнения, с которыми невозможно было справиться эффективно» [5]. Кроме того, он считал, что отсутствие установленной единой методологии, рекомендованного технического оснащения, жестких и однозначных показаний к применению также повлияло на итоговые результаты. «Операция так часто носит характер импровизации, техника еще не установлена, а ее исполнение представляет настолько существенные различия, что используется не менее 17 специальных аппаратов... и во многих случаях кровь должна была быть загрязнена» [5].

Немецкий врач F. Gesellius ввел новый критерий классификации и разделил донорскую кровь на три категории: домашних животных (обычно овец, редко собак и ослов), цельная и дефибринированная человеческая. В итоге им изучено 280 переливаний, из которых в 261 случае донором выступал человек, в 19 – животные. Переливание цельной человеческой крови было «не смертельно» в 54,1% случаев, а дефибринированной – в 31,3%, что в целом для обеих групп составило 44,1%. Больше половины – 56% – больных умерли. При этом F. Gesellius сделал особый акцент на опасности переливания дефибринированной крови. По его данным, 68,7% пациентов, которым переливали дефибринированную кровь, скончались, что значительно выше, чем при использовании цельной крови (45,9%) [6]. На этом фоне удивительно выглядят результаты переливания животной крови, которую он считал оптимальной в лечении болезней человека. Летальность после переливания крови ягнят, по F. Gesellius, составляла всего 10,2%, а вероятность выздоровления или временной стабилизации состояния достигала 42,1 и 47,4% соответственно [6].

В 1875 г. L. Landois обобщил 478 случаев переливания крови (347 – взятой у людей и 131 – у животных), из которых 58,2% отмечены как успешные, неблагоприятные результаты получены у 37,4%, у 3,2% пациентов проявились неоднозначные или сомнительные последствия лечения, в 0,8% наблюдениях, по его мнению, априори нельзя было ожидать успеха из-за крайне тяжелого состояния пациента (агония), в 2 (0,4%) наблюдениях наступила смерть из-за особенностей основной хирургической операции. При вливании человеческой крови 40,2% благоприятных, 50,6% – неблагоприятных, 7,8% – сомнительных результатов, у 1% (5 пациентов) успеха не получили из-за крайне тяжелого состояния пациента (агония), в 0,4% (2) случаях смерть наступила из-за осложнений операции переливания крови [7]. При вливании животной крови «исцеление или постоянное улучшение» отмечено у 35,9%, «временное улучшение и сомнительный успех» – у 13,7%, отсутствие улучшения и смерть зарегистрированы у 48,9%, еще 1,5% исходов (2 истории болезни, представленные в таблицах), утеряны при проведении расчетов. Оценивая результат ксенотрансфузии, L. Landois пишет, что «к случаям, отмеченным в разделе „Излечение и постоянное улучшение", следует относиться с большой осторожностью, поскольку зачастую они не наблюдались достаточно долго, чтобы подтвердить окончательный успех» [7]. Таким образом, мы можем утверждать, что по мере приобретения обобщенного опыта и увеличения количества специальных публикаций в XIX в. констатировали постепенное возрастание эффективности метода в целом, а ксенотрансфузия утратила восторженную оценку.

L. Landois разделял все переливания крови по показаниям, выделяя следующие группы: травматические кровотечения (25 больных), послеродовые кровотечения (108), маточные кровотечения при злокачественных заболеваниях (17), кровотечения из желудочно-кишечного тракта (18), спонтанные кровотечения «вследствие нарушений кроветворения» (20), геморрагии на фоне «выраженной слабости, анемии, хлороза, лейкоза» (38), асфиксия новорожденных (6), отравления (18), раневые лихорадки, пиемия, септицемия, послеродовые горячки (29), различные хронические заболевания (68). Но специального сравнительного анализа результатов лечения больных между отдельными группами он не проводил, по-видимому, из-за их неоднородности и малой численности. Тем не менее самую большую группу составили больные анемией на фоне хронических заболеваний, столь актуальной в наши дни [8].

https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203454

Таблица 1. **Результаты переливаний крови, выполненных исследователями в XIX в., абс. (%)**
Table 1. **Results of blood transfusions performed by researchers in the 19th century, *n* (%)**

Автор исследования (год)	Успешный результат	Временное улучшение	Без эффекта	Безуспешно	Всего
L. Landois (1867 г.)	75 (75,8)	–	3 (3,0)	21 (21,2)	99 (100)
L. von Bellina- Swiontkowski (1869 г.)	75 (48,4)	3 (1,9)	–	77 (49,7)	155 (100)
L. Landois (1875 г.)	281 (58,8)	12 (2,5)	3 (0,6)	182 (38,1)	478 (100)
J. Eckert (1876 г.)	176 (47,4)	27 (7,3)	–	168 (45,3)	371 (100)
P. Ore (1876 г.)	247 (46,2)	35 (6,5)	49 (9,2)	204 (38,2)	535 (100)
Л.С. Шайкевич (1876 г.)	186 (35,3)	63 (12)	–	278 (52,7)	527 (100)
Наши данные	304 (36,5)	136 (16,3)	97 (11,6)	296 (35,5)	833 (100)

В 1876 г. J. Eckert, пытаясь подтвердить выводы F. Gesellius, использовал тот же принцип классификации данных. В 62 из 371 проанализированного им клинического случая выполнено переливание крови животных, выздоровление и временное улучшение после которого наблюдалось более чем у 80% пациентов (38,7 и 43,6% соответственно). Результаты переливания дефибринированной человеческой крови оказались менее успешными: почти 60% из 147 случаев закончились смертью больных. Чтобы доказать эффективность ксеногемотрансфузии, J. Eckert подразделил все успешные результаты на: «успешные, закончившиеся выздоровлением пациентов» и «временно успешные», в которых пациенты умерли, но в ближайшее время непосредственно после переливания чувствовали незначительное улучшение. Наиболее очевидными признаками его были: возвращение сознания, восстановление естественного цвета кожи, учащение пульса. В то же время результаты наблюдений за вливаниями дефибринированной крови он категорично разделил лишь на «успешные» и «неуспешные». Таким образом, автор не скрывал свою предвзятость и субъективность оценок.

P. Ore, напротив, пытался объективно оценить достоверность выводов F. Gesellius. Его выборка включала значительно большее число клинических случаев (535), и все результаты, независимо от вида используемой крови, распределены на 4 категории: «успешный», «временное улучшение», «стабильное состояние», которое мы трактуем как отсутствие ярко выраженного клинического эффекта переливания, и «безуспешный, или смерть пациента». При сравнении результатов переливания животной и человеческой крови P. Ore получил следующие результаты: успешно (41,5 и 48,1% соответственно), временное улучшение (13,0 и 4,0% соответственно), без результата (28,6 и 1,3% соответственно), смерть (16,9 и 46,6% соответственно) [9]. Таким образом, данные P. Ore говорят о наличии меньшего количества спорных для оценки эффективности результатов при переливании дефибринированной крови, хотя вероятность успешного результата аллотрансфузии незначительно выше, чем при ксенотрансфузии. Тем не менее вероятность смерти в результате такой процедуры оказалась в 3 раза выше.

Исследование Л.С. Шайкевича было направлено на определение показаний, при которых использование гемотрансфузии наиболее эффективно. Дополнив сведения L. Landois обширными российскими данными, он изучил 527 наблюдений переливания крови, из которых 186 (35,3%) закончились успешно для больных, 278 (52,7%) – без успеха, в 63 (12%) наблюдалось лишь временное улучшение [10]. Все клинические случаи он распределил на 5 общих групп в зависимости от показаний к гемотрансфузии: острые и хронические анемии, отравления, инфекционные болезни и различные заболевания. Чаще всего, по его данным, кровь переливали при лечении острой анемии в результате кровотечения (40,4%) и при хронических анемиях, возникавших на фоне разных общих заболеваний (26,3%) [10].

При проведении собственного статистического анализа (**табл. 1**) мы сопоставили факты, представленные в разных по хронологии исследованиях, между собой и с первичными данными из авторских публикаций указанных врачей. В результате выявлены следующие факты, не позволяющие считать обзорные данные XIX в. исчерпывающе достоверными: во-первых, многократный учет одних и тех же отдельных больных в разных публикациях как разных пациентов, во-вторых, разная оценка результатов гемотрансфузии среди различных аналитиков и несовпадение резюмирующих суждений с мнением автора публикации, в третьих, неверное указание вида переливаемой крови. Современный контроль правдоподобия данных полуторавековой давности затрудняется также широкой вариативностью написания фамилий лечащих врачей в статистических обзорах разных авторов.

Удвоение или тиражирование одного и того же случая в итоговом отчете могло происходить вследствие разных причин, одна из наиболее распространенных – неправильное написание имен и фамилий авторов сообщения. Часто такая проблема возникала в связи с их переводом с национального (английский, французский, немецкий, итальянский, датский, русский и др.) на иностранные языки. Поскольку данные собирали из разноязычных международных журналов и монографий, то при переводе на язык аналитика иногда происходило искажение фамилии из-за принятых в то время грамматических норм. В связи с этим один и тот же случай, описанный в разных журналах, мог быть зафиксирован в различных статистических таблицах дважды под разными фамилиями. Другие частые причины для независимого повторного учета одних и тех же данных: разделение повторных переливаний одному и тому же пациенту на несколько независимых клинических случаев; фиксация переливаний, выполненных несколькими врачами совместно, как несколько независимых операций; учет одного и того же клинического случая, описанного в разных журналах, за разные годы и очень часто на разных национальных языках, в качестве независимых.

Не менее важна для интерпретации результатов проблема использованного вида переливаемой крови, например при неудачном опыте переливания крови доктором Schiltz при холере. Фиксируя это наблюдение в своих таблицах, P. Ore указывает дату 1874 г., а в комментариях к

описанию этого случая фигурирует уже 1867 г. При этом он не указывает вид и способ обработки донорской крови ни в таблице, ни в описании к ней, также как не дает ссылок и на первоисточник информации [9]. F. Gesellius, J. Eckert и Л.С. Шайкевич, описывая этот случай переливания крови при холере, относят его к 1867 г. Однако F. Gesellius и J. Eckert считают, что доктор Schiltz переливал дефибринированную кровь, а Л.С. Шайкевич зафиксировал использование цельной крови [6, 10, 11]. В качестве первоисточника Л.С. Шайкевич указывает публикацию в журнале Deutsche Klinik (1867), в котором представлена статья доктора Schiltz из Кельна о переливании дефибринированной крови. В другой таблице Ore также есть случай переливания крови Schiltz в 1874 г. при анемии и снова без пояснений относительно вида донорской крови и источника информации [9]. В таблицах J. Eckert и Л.С. Шайкевича дана ссылка на статью в журнале Berliner Klinische Wochenschrift (1874), где опубликована статья E. Ponfick о переливании животной крови, но нет статьи самого Schiltz [10, 11].

В результате после устранения всех установленных нами ошибок мы выявили всего 833 оригинальных случая переливания крови, сведения о которых мы считаем достоверными. При этом можно отметить следующие искажения точности информации: во-первых, исследователи не были ни единодушны, ни беспристрастны в оценке и интерпретации результатов. Очень часто они утверждали, что тот или иной метод гемотрансфузии (крови человека или животных, цельной или дефибринированной крови) более эффективен в сравнении с другими в лечении большинства заболеваний, особенно в тех случаях, когда иные терапевтические средства оказывались бессильны [9]. Для того чтобы оценить, какими принципами руководствовались врачи в принятии решения об эффективности и безопасности клинического применения переливания крови, мы выявили и изучили 3 категории описаний со спорными результатами переливания: ситуации, в которых врачи по-разному трактуют исход операции, наблюдения, в которых, несмотря на смерть пациента, переливание считалось успешным, результаты, в которых выздоровление пациента, по нашему мнению, не могло быть напрямую связано с процедурой гемотрансфузии.

Примером спорной трактовки врачами результатов переливания может служить случай аллотрансфузии дефибринированной крови молодой женщине с частыми обильными маточными кровотечениями, которой не помогало лечение тонизирующими средствами. Пациентка хорошо перенесла операцию, однако через несколько часов последовало возбуждение, жажда, озноб и смерть. Множественные петехии на поверхности большинства органов, по мнению лечащего врача, относились исключительно к признакам анемии. В анализах крови не отмечено изменений ни во фракциях белка, ни в содержании фибрина. Исходя из этих данных, врач пришел к выводу, что «ни одно явление на трупе не могло заставить поверить при первом же осмотре, что переливание крови стало причиной смерти» [9]. На вскрытии не обнаружены признаки смерти от осложнений переливания (воздушная эмболия, тромбоэмболия сосудов легких). Анализируя данный случай, P. Ore принял позицию врача, утверждая, что «патологоанатомическое исследование трупа не выявило каких-либо повреждений, которые можно было бы отнести на счет переливания» [9]. P. Ore положительно оценивал этот пример, исходя из бурного, но кратковременного улучшения состояния пациентки в первые минуты после операции. Такая оценка, с точки зрения врача, оправдана крайне тяжелым и запущенным состоянием пациентки, в котором не следовало ожидать быстрого эффекта от переливания малого объема крови. «Важно, что переливание крови если и не предотвратило смерть, то, по крайней мере, не стало ее причиной», – заключает P. Ore. F. Gesellius, а вслед за ним J. Eckert, напротив, считают данный случай смертельным, опираясь на итоговый исход операции. Однако открытая приверженность этих авторов ксенотрансфузии заставляет сомневаться в объективности такого мнения и беспристрастном отношении к оценке конкурентных методик.

Иногда, несмотря на смерть пациента, переливание считалось успешным. Это иллюстрирует следующее наблюдение. В 1868 г. E. Albanese провел переливание крови после ампутации бедра по поводу «пиемии и септицемии» у мужчины, страдавшего саркомой с распадом и воспалением. Успех первого вливания «100 г цельной человеческой крови», в результате которого пациент чувствовал себя хорошо, говорил и дышал свободно, вдохновил врачей продолжить процедуру и перелить «еще 120 г крови». Однако спустя 2 дня возникли лихорадка и озноб, на 3-й день наступила смерть [9]. При вскрытии, кроме метастатических абсцессов, в обоих легких обнаружен гнойный тромбофлебит магистральных вен.

Анализ приведенных историй болезни показывает, что необъективными могут быть не только мнение аналитиков, но и оценки лечащих врачей, часто находящихся в плену своих ожиданий. Так, L. Landois в 1875 г., указывая на чрезмерное увлечение врачей переливанием крови, писал, что «некоторые, кажется, страдают манией трансфузии, как будто они хотят дополнить поговорку: „Что не лечит железо, лечит огонь“ словами: „Что не лечит огонь, лечит переливание“» [7]. Более того, в поведении лечащих врачей в случае неудачного исхода операции можно выделить несколько тенденций. С одной стороны, они могли и не придавать частные негативные случаи публичной огласке. В подтверждение этого варианта L. von Bellina-Swiontkowski ссылался на опубликованное венским профессором H. Brown «частное сообщение» о смерти донора и реципиента во время публичной демонстрации переливания крови доктором Mathieu в Париже в 1863 г., которое так и не опубликовано официально самим автором [5, 12]. С другой стороны, врачи часто пытались объяснить смерть пациентов не самой процедурой переливания, эффективность которой при общем истощении подтверждалась якобы улучшением их состояния в первые минуты после операции, но внешними причинами: серьезностью основного заболевания, тяжелым состоянием больных, поздними сроками выполнения операции, качеством использованной донорской крови. Так, многие врачи считали дефибринированную кровь неподходящей, антифизиологической, поскольку «ее непосредственные параметры изменены в момент взбивания и не соответствуют той жидкости, которая в нормальных условиях находится в организме» [9]. Однако, как показал опыт того времени, цельная кровь также часто оказывалась малоэффективной, а позитивный эффект от ее применения – кратковременным. Это свидетельствует о наличии других факторов, влияющих на результат, но еще не известных врачам XIX в.

К тем случаям, когда выздоровление пациента не могло быть напрямую связано с процедурой гемотрансфузии, мы относим исцеления больных цингой, липеманией (меланхолией с бредом), туберкулезом и другими заболеваниями [9]. Выздоровление больных цингой, скорее всего, обусловлено возвращением аппетита и их регулярным питанием в госпитале. Лечащие врачи отмечали, что после трансфузий пациенты чувствовали себя «счастливыми,

https://doi.org/10.26442/00403660.2025.12.203454

здоровыми, сильными» и голодными, что позволяло делать вывод о высокой степени эффективности крови в лечении цинги [9]. Оцениваемые позитивно результаты лечения переливанием крови животных больным липеманией (депрессией) и туберкулезом также спорные [13]. Одно из объяснений причин исцеления больных липеманией – убеждение, что эритроциты доноров (ягнят) способны замещать в кровотоке пациента недостающие красные кровяные тельца, тем самым улучшая снабжение мозга кислородом. P. Ore обоснованно сомневался в правильности этого заявления, указывая на «пропагандистский тон» сообщения. Исследования XX в. исключили межвидовую трансплантацию эритроцитов в лечении психических заболеваний [14]. В случае лечения туберкулеза даже лечащие врачи, несмотря на временное улучшение состояния пациентов, сомневались в возможности их полного исцеления. Так E. Küster, пытавшийся лечить больных туберкулезом вливанием животной крови, отмечал, что «достигнутое странное улучшение общего состояния продолжалось не более 8–12 сут; затем все симптомы болезни постепенно возобновились, и через 2–3 нед пациент вернулся к прежнему состоянию». Повторные переливания также не привели к закреплению положительного эффекта. «У меня сложилось впечатление, – писал E. Küster, – что они скорее ухудшили состояние» больного [15]. Опираясь на современные данные, можно утверждать, что пациенты в XIX в. поправлялись во многом не благодаря, а вопреки переливанию крови [16].

Использование гемотрансфузии как панацеи усугублялось эмпирическим подбором доноров при аллотрансфузии до начала XX в. Для построения модели вероятности случайного совпадения основных иммунологических характеристик в паре «донор – реципиент» мы произвели расчеты исходя из распространенности групп крови и резус-фактора среди населения России и некоторых европейских стран в 2024 г. [17]. Эти данные взяты для удобства, поскольку таковых нет ни для России, ни для других стран Европы XIX в. По нашим данным, в XXI в. в России вероятность того, что случайные пары донора и реципиента идеально совпадут, варьирует от 9,78% – [для A(II) Rh(+)] до 0,014% [для AB(IV) Rh(-)]. Если мы суммируем все благоприятные вероятности, то получим величину 22,7% (**табл. 2**). Таким образом, каждое пятое аллогенное переливание сегодня случайным образом будет благоприятным. Для других стран, в которых активно использовали гемотрансфузии в XIX в., этот показатель составит 25–29%. По-видимому, реальные показатели в XIX в., скорее всего, отличались бы от сегодняшних в ту или иную сторону. Однако предложенная модель позволяет указать порядок вероятности развития посттрансфузионных реакций несовместимости на уровне 70–80% при заданных условиях. Даже в условиях XXI в. частота анафилактических реакций на препараты крови составляет 1 на 20 000–50 000 человек [18], при переливании тромбоцитов – 0,3–6%, при переливании плазмы – 1–3% [19]. Эти данные позволяют усомниться в столь высокой частоте обобщенного показателя эффективности гемотрансфузии в XIX в. 35–72% (**см. табл. 1**). С нашей точки зрения, каждое переливание крови в XIX в. было инновацией, теоретическая база которой опиралась на элементарные знания по физиологии и примитивные технологии. Кроме описанных при аутопсии тромбоза, воздушной эмболии, воспалительных реакций (местных и системных), врачи наблюдали у выживших после переливания крови развитие лихорадки, потери сознания, олигурии или анурии, появление скудной мочи цвета печной сажи, но считали такие издержки приемлемой платой за гипотетическую вероятность спасения

Таблица 2. **Сопоставление групп крови и резус-фактора в паре «донор – реципиент» по данным на 2024 г., %**

Table 2. **Comparison of blood groups and Rh factor in the "donor–recipient" pairs as of 2024, %**

Страна	Вероятность полного совпадения пары	Вероятность частичного совпадения пары	Суммарная вероятность благоприятного исхода	Вероятность полного несовпадения
Германия	27,68	27,82	55,50	44,50
Великобритания	29,10	27,73	56,83	43,17
Италия	29,67	28,05	57,72	42,28
США	28,35	27,62	55,97	44,03
Франция	29,41	27,38	56,79	43,21
Бельгия	28,42	27,48	55,90	44,10
Австрия	25,27	27,60	52,87	47,13
Россия	22,74	27,46	50,20	49,80

жизни. Очевидное несоответствие нашей гипотезы данным, обнаруженным в позапрошлом веке в клинических отчетах по частоте осложнений, можно объяснить, помимо отсутствия однозначных принятых большинством медицинского сообщества критериев оценки результатов операции переливания крови, еще и невозможностью объективного учета объема реально перелитой больному крови (часто значительно меньше заявленной).

Заключение

Основной критерий, положенный исследователями в оценку эффективности гемотрансфузии в XIX в., – изменение состояния больных во время и непосредственно после процедуры. Физиолог P. Panum утверждал, что эти работы могли быть надежным источником информации, если бы собранные в них случаи заболеваний «были однородны и систематизированы по показаниям для выполнения переливания» [20]. Врачи оценивали состояние пациента по следующим параметрам: температура тела, аппетит, качество и количество сна, пульс, наличие патологических выделений (рвота, диарея, темная моча). При улучшении состояния больных непосредственно после процедуры случай чаще всего описывали как удачный, приписывая успех исключительно гемотрансфузии и не учитывая влияния других факторов. Если сразу после переливания наблюдалось повышение аппетита, озноб, возбуждение, повышение активности или долгий сон, в большинстве случаев врачи считали переливание эффективным, вне зависимости от последующего исхода болезни. Неэффективными считались лишь те случаи переливания крови, когда пациент умирал непосредственно во время манипуляции или вскоре после нее.

Переливание крови в XIX в. было, по сути, клиническим экспериментом, не включенным в общие терапевтические или хирургические схемы лечения, поэтому чаще всего применялось последним по порядку, после того как общепризнанные методики не смогли оказать значимого позитивного влияния на состояние пациента (в том числе и при общих, психических заболеваниях, специфической и

неспецифической инфекции). На этом основании в представлении врачей существовал моральный, логический и этиологический разрыв между летальным исходом в каждом конкретном случае и эффективностью самого метода гемотрансфузии в целом. Любое позитивное изменение в состоянии пациента позволяло врачам рассчитывать на благоприятный исход у других больных с менее тяжелым состоянием и при использовании на ранних стадиях болезни. Не менее значимо при оценке эффективности и время наступления смерти. Врачебное наблюдение за пациентами в целом не превышало 2–3 нед, а чаще ограничивалось несколькими днями или часами после проведения процедуры. Поэтому врачи относили непосредственно к итогу операции только самые ранние ее последствия. Отсроченные побочные явления переливания через несколько суток после процедуры для них не были обусловлены гемотрансфузией со всей очевидностью и рассматривались как осложнения основного заболевания. Важным для врачей при оценке результата переливания был и их профессиональный статус, поэтому медики, скорее всего, не афишировали и не публиковали негативные результаты, считая их прогнозируемым и неизбежным результатом болезни. Реальная частота анафилактических реакций на внутривенное введение крови, по-видимому, превышала заявленную в публикациях XIX в.

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. М.С. Сергеева – концептуализация, методология, курация данных, написание – первоначальный вариант, рецензирование и редактирование; Т.В. Литвинова – курация данных, методология, написание – первоначальный вариант; Н.Н. Крылов – концептуализация, написание – рецензирование и редактирование, надзор, управление проектом.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. M.S. Sergeeva – conceptualization, methodology, data curation, writing – original draft, reviewing and editing. T.V. Litvinova – data curation, methodology, writing – original draft. N.N. Krylov – conceptualization, writing – reviewing and editing, supervision, project administration..

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.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сергеева М.С. Гемотрансфузия: историко-медицинский аспект (1873–1874). *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко.* 2022;1-2:154-9 [Sergeeva MS. Hemotransfusion: historical and medical aspect (1873–1874). *Byulleten Nacionalnogo Nauchno-issledovatelskogo Instituta Obshhestvennogo Zdorovya im. N.A. Semashko.* 2022;1-2:154-9 (in Russian)]. DOI:10.25742/NRIPH.2022.01.019
2. Сергеева М.С., Крылов Н.Н. Создание в XIX веке солевых препаратов для внутривенного введения. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2024;87(8):30-7 [Sergeeva MS, Krylov NN. Creation of salt preparations for intravenous administration in the XIX century. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya.* 2024;87(8):30-7 (in Russian)]. DOI:10.30906/0869-2092-2024-87-8-30-37
3. Routhe HF. Remarks, statistical and general, on transfusion of blood. *The Medical Times: a Journal of Medical Science, Literature, Criticism, and News.* 1849;20:114-7.
4. Landois L. Die Transfusion des Blutes in ihrer geschichtlichen Entwicklung und gegenwärtigen Bedeutung. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 1867;(30):465-68.
5. von Belina-Swiontkowski L. Die Transfusion des Blutes in physiologischer und medicinischer Beziehung. Heidelberg. 1869.
6. Gesellius F. Die Transfusion des Blutes. Eine historische, kritische und physiologische Studie. Saint Petersburg: Leipzig, 1873.
7. Landois L. Die Transfusion des Blutes: Versuch Einer Physiologischen Begründung nach Eigenen Experimental-Untersuchungen. Mit Berücksichtigung der Geschichte, der Indicationen, der Operativen Technik und der Statistik. Leipcig. 1875.
8. Миронова О.Ю., Панферов А.С. Анемия хронических заболеваний: современное состояние проблемы и перспективы. *Терапевтический архив.* 2022;94(12):1349-54 [Mironova OYu, Panferov AS. Anemia of chronic diseases: current state of the problem and prospects. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(12):1349-54 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.12.201984
9. Ore P.C. Etudes historiques et physiologiques sur la transfusion du sang. Edite par Paris, J.B. Bailliere et Fils, 1876.
10. Шайкевич Л.С. О показания к операции переливания крови. М.: Унив. тип. Катков, 1876 [Shaikevich LS. About indications for blood transfusion surgery. Moscow: Univ. type. Katkov, 1876 (in Russian)].
11. Eckert JF. Objective Studie über die Transfusion des Blutes und deren Verwerthbarkeit auf dem Schlachtfelde. Wien: Moritz Perles, 1876 (in German).
12. Braun G. Ueber die Transfusion bei Anämischen. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 1863;20:306-7;21:323-7.
13. Ranney MH. The Medical Treatment of Insanity. *Atlanta Med Surg J.* 1857;3(1):28-33.
14. Arnold Z, Pescor MJ. Multiple transfusions for schizophrenia. *Arch NeurPsych.* 1944;52(2):131-4. DOI:10.1001/archneurpsyc.1944.02290320046006
15. Küster E. Ueber die directe arterielle Thierblut Transfusion. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Dritter Congress, abgehalten zu Berlin. Berlin. 1874:II:90-109.
16. Maxfield L, Daley ShF, Crane JS. Vitamin C Deficiency. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29630239/ Accessed: 24.10.2024.
17. Blood Type by Country 2024. Available at: https://worldpopulationreview.com/country-rankings/blood-type-by-country Accessed: 24.10.2024.
18. Savage WJ. Allergic Transfusion Reactions. Transfusion Medicine and Hemostasis: Clinical and Laboratory Aspects. 2nd ed. London, UK: Newnes, 2013. DOI:10.1016/B978-0-12-397164-7.00060-4
19. Wang Y, Sun W, Wang X, et al. Comparison of transfusion reactions in children and adults: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69:e29842. DOI:10.1002/pbc.29842
20. Panum PL. Til Orientering i Transfusionsspörgsmälet. *Nordiskt Medicinski Arkiv.* 1875;7(3):1-82.

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.10.2024

OMNIDOCTOR.RU