



RNMOT

RNMOT.ORG

WWW.THERAPY-JOURNAL.RU

ТЕРАПИЯ

THERAPY

В НОМЕРЕ:

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

«ЖУРНАЛ «ТЕРАПИЯ» ПОЛЬЗУЕТСЯ НЕИЗМЕННОЙ ПОПУЛЯРНОСТЬЮ У МЕДИЦИНСКОГО СООБЩЕСТВА ЗА ОБСТОЯТЕЛЬНУЮ ПРОРАБОТКУ И ОСВЕЩЕНИЕ САМЫХ АКТУАЛЬНЫХ ВОПРОСОВ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ, МАКСИМАЛЬНУЮ ПРИБЛИЖЕННОСТЬ ПУБЛИКУЕМЫХ МАТЕРИАЛОВ К ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ. И В ЭТОМ НОМЕРЕ МЫ ПОСТАРАЛИСЬ МАКСИМАЛЬНО СЛЕДОВАТЬ ЭТОМУ ПРИНЦИПУ».

Л.В. ТАРАСОВА,

д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»,
руководитель Республиканского гастроэнтерологического центра БУ «Республиканская клиническая больница»,
главный внештатный терапевт,
гастроэнтеролог Минздрава Чувашской Республики,
член Президиума РНМОТ

- ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- НЕФРОЛОГИЯ
- ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
- ПУЛЬМОНОЛОГИЯ
- КАРДИОЛОГИЯ
- РЕВМАТОЛОГИЯ
- ОНКОЛОГИЯ

MAIN ISSUE:

GASTROENTEROLOGY

«"THERAPY" JOURNAL IS OF CONSTANT POPULARITY AMONG MEDICAL COMMUNITY DUE TO ITS THOROUGH STUDY AND COVERAGE OF THE MOST ACTUAL ISSUES OF CLINICAL MEDICINE, AND THE MAXIMUM PROXIMITY OF PUBLISHED MATERIALS TO MEDICAL PRACTICE, AND IN THIS ISSUE WE TRIED TO FOLLOW THIS PRINCIPLE AS MUCH AS POSSIBLE».

TARASOVA L.

MD, head of the Department of hospital therapy of I.N. Ulyanov Chuvash State University, head of the Republican Gastroenterologic Center of Republican Clinical Hospital, chief freelance therapist, gastroenterologist of the Ministry of Healthcare of the Chuvash Republic, member of the Presidium of RSMS

- INFECTIOUS DISEASES
- NEPHROLOGY
- ENDOCRINOLOGY
- PULMONOLOGY
- CARDIOLOGY
- RHEUMATOLOGY
- ONCOLOGY



Ремаксол®

для печени –
время для жизни



 **Полисан**

Дает такое ценное время

Ремаксол - инфузионный гепатотропный препарат
для терапии нарушений функции печени различного генеза

- Способствует:
01. Купированию синдромов цитолиза и холестаза
 02. Сохранению детоксикационной и белково-синтетической функций печени
 03. Снижению воспалительного синдрома
 04. Включен в ЖНВЛП

Рег. номер ЛП-№(002562)-(РГ-РУ)
На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения.



Ремаксол
инструкция



ТЕРАПИЯ

rnmot.org

www.therapy-journal.ru

07 THERAPY

2023

«Терапия»

научно-практический рецензируемый журнал

Выходит 10 раз в год
Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

ПИ № ФС77-85288 от 10 мая 2023 г.
www.therapy-journal.ru

Учредитель журнала:

Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов» (RNMOT)
E-mail: info@rnmot.org

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных ВАК
Индексируется в EBSCO
Двухлетний импакт-фактор РИНЦ 2021: 0,488
Двухлетний импакт-фактор по ядру РИНЦ 2021: 0,241

Издатель:

ООО «Бионика Медиа Инновации»

Председатель Совета директоров:
Красивская И.Г.

Генеральный директор:
Горяинова О.О.

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

117485 Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
Тел. (факс): (495) 786-25-59
Заведующая редакцией: Абрамова С.В.
e-mail: abramova@bionika-media.ru

Дизайн-макет: Ларин А.И.
Арт-директор: Людина М.А.
Отдел дизайна и верстки:
Полякова М.И.

Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа Инновации»
Тел. (495) 786-25-57
Руководитель департамента продаж рекламы в медицинской прессе: Дилеклева Н.И.

Подписка и распространение:

Тел.: (495) 786-25-41
E-mail: subscription@bionika-media.ru

Формат 60x90 1/8. Усл. печ. л. 30
Отпечатано в ООО «Салон оперативной печати»
300041, г. Тула, ул. Соффера, дом 6,
литера Д, офис 2.16/эт.2
Тираж 15 000 экз.
Сдано в печать – 30.09.2023
Цена договорная

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Терапия» допускается только с письменного разрешения издателя ООО «Бионика Медиа Инновации»

Главный редактор

Мартынов Анатолий Иванович
д.м.н., проф., академик РАН, президент RNMOT

Заместитель главного редактора

Малявин Андрей Георгиевич
д.м.н., проф., генеральный секретарь RNMOT

Ответственный за выпуск номера

Л.В. Тарасова, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АЛЛЕРГОЛОГИЯ / ИММУНОЛОГИЯ

Болшева Л.З. (Владикавказ), д.м.н., проф.
Ильина Н.И. (Москва), д.м.н., проф.
Калужин О.В. (Москва), д.м.н., проф.

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Воевода М.И. (Новосибирск), д.м.н., проф., академ. РАН
Задноченко В.С. (Москва), д.м.н., проф.
Ребров А.П. (Саратов), д.м.н., проф.
Сайфутдинов Р.И. (Оренбург), д.м.н., проф.
Ткачева О.Н. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Халзегова А.Б. (Москва), д.м.н., проф.
Чесникова А.И. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
Ягода А.В. (Ставрополь), д.м.н., проф.

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ / ДИЕТОЛОГИЯ

Лазебник Л.Б. (Москва), д.м.н., проф.
Ливзан М.А. (Омск), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Маев И.В. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Никонов Е.Л. (Москва), д.м.н., проф.
Тарасова Л.В. (Чебоксары), д.м.н., проф.

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Горелов А.В. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Малеев В.В. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Малинникова Е.Ю. (Москва), д.м.н., проф.
Плоскирева А.А. (Москва), д.м.н., проф., проф. РАН

КАРДИОЛОГИЯ

Адашева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.
Арутюнов Г.П. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Боева О. И. (Москва), д.м.н., проф.
Зегейшников Д.А. (Москва), д.м.н., проф.
Кобалава Ж.Д. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Кокорин В.А. (Москва), д.м.н., проф.
Ломажин Н.В. (Москва), д.м.н., проф.
Палеев Ф.Н. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Шевченко А.О. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Якушин С.С. (Рязань), д.м.н., проф.

НЕВРОЛОГИЯ

Мартынов М.Ю. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Пирадов М.А. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Шмырев В.И. (Москва), д.м.н., проф.
Федин А.И. (Москва), д.м.н., проф.

НЕФРОЛОГИЯ

Батюшин М.М. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
Сигитова О.Н. (Казань), д.м.н., проф.
Терентьев В.П. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
Шилков Е.М. (Москва), д.м.н., проф.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Зайратьянц О.В. (Москва), д.м.н., проф.
Кактурский Л.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА / РЕАБИЛИТАЦИЯ

Бойцов С.А. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Драпкина О.М. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Разумов А.Н. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Расулова М.А. (Москва), д.м.н., проф.

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Будневский А.В. (Воронеж), д.м.н., проф.
Визель А.А. (Москва), д.м.н., проф.
Зыков К.А. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Невзорова В.А. (Владивосток), д.м.н., проф.

РЕВМАТОЛОГИЯ

Лила А.М. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Мазуров В.И. (С-Петербург), д.м.н., проф., академ. Р/
Насонов Е.Л. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Верткин А.Л. (Москва), д.м.н., проф.
Зыринов С.К. (Москва), д.м.н., проф.
Сычев Д.А. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Демидова Т.Ю. (Москва), д.м.н., проф.
Мельниченко Г.А. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Миргумян А.М. (Москва), д.м.н., проф.



PHMOT

THERAPY

rnmot.org

www.therapy-journal.ru

07 ТЕРАПИЯ

2023

Therapy

peer-reviewed scientific and practical magazine

Issued 10 times a year
Registered by the Federal service for supervision of communications, information technologies and mass media (Roskomnadzor)
PI No. FS77-85288 from May 10, 2023
www.therapy-journal.ru

Settler of the magazine:

All-Russian public organization «Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine» (RSMSIM)
E-mail: info@rnmot.org

Magazine is included in the list of publications recommended by the Higher Attestation Commission Indexed in EBSCO
Two-year impact factor for the RSCI 2021: 0,488
Two-year impact factor for the RSCI 2021 core: 0,241

Publisher «Bionics Media Innovations LLC»
Chairman of the board of directors:
Krasivskaya I.G.

General director:
Goryainova O.O.

EDITORIAL ADDRESS:
117485, Moscow, 30/1, build. 2 Obrucheva Str.
Tel (fax): +7 (495) 786-25-59
Head of the editorial office: Abramova S.V.
e-mail: abramova@bionika-media.ru

Design market: Larin A.I.

Art director: Lyndina M.A.

Design and makeup department:
Polyakova M.I.

Advertising:

Bionics Media Innovations LLC
Tel.: +7 (495) 786-25-57
Head of the advertising sales department in the medical press: Divlekeeva N.I.

Subscription and distribution:

Tel (fax): +7 (495) 786-25-41
E-mail: subscription@bionika-media.ru

Format: 60 x 90 1/8: 30
Conventional printed sheets:
Printed in LLC «Salon of operative printing»
300041, Tula region, Tula, Solfer str.,
house 6, litter D, office 2.16/П.2
Federation Issue 15,000 copies.
Put to print – 30.09.2023
Contract price

Reprinting and any reproduction of materials and illustrations in printed or electronic form from the Therapy magazine is allowed only with written permission of «Bionika Media» LLC publisher

Editor in Chief

Anatoly I. Martynov

MD, prof., academician of RAS, President RSMSIM

Deputy Chief editor

Andrey G. Malyavin

MD, prof., secretary general of RSMSIM

Issue manager

Tarasova L.V., MD, prof.

EDITORIAL TEAM

ALLERGOLOGY / IMMUNOLOGY

Bolieva L.Z. (Vladikavkaz), MD, prof.
Ilyina N.I. (Moscow), MD, prof.
Kalyuzhin O.V. (Moscow), MD, prof.

INTERNAL MEDICINE

Voevoda M.I. (Novosibirsk), MD, prof., academ. of RAS
Zadionchenko V.S., (Moscow), MD, prof.
Rebrov A.P. (Saratov), MD, prof.
Sayfutdinov R.I. (Orenburg), MD, prof.
Tkacheva O.N. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS
Khadzegova A.B. (Moscow), MD, prof.
Chesnikova A.I. (Rostov-on-Don), MD, prof.
Yagoda A.V. (Stavropol), MD, prof.

GASTROENTEROLOGY / NUTRITION

Lazebnik L.B. (Moscow), MD, prof.
Livzan M.A. (Omsk), MD, prof., corr. member of RAS
Mayev I.V. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Nikonov E.L. (Moscow), MD, prof.
Tarasova L.V. (Cheboksary), MD, prof.

INFECTIOUS DISEASES

Gorelov A.V. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Maleev V.V. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Malinnikova E.Yu. (Moscow), MD, prof.
Ploskireva A.A. (Moscow), MD, prof., prof. of RAS

CARDIOLOGY

Adasheva T.V. (Moscow), MD, prof.
Arutyunov G.P. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS
Boeva O.I. (Moscow), MD, prof.
Zateyshchikov D.A. (Moscow), MD, prof.
Kobalava J.D. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS
Kokorin V.A. (Moscow), MD, prof.
Lomakin N.V. (Moscow), MD, prof.
Paleev F.N. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS
Shevchenko A.O. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS
Yakushin S.S. (Ryazan), MD, prof.

NEUROLOGY

Martynov M.Yu. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS
Piradov M.A. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Shmyrev V.I. (Moscow), MD, prof.
Fedin A.I. (Moscow), MD, prof.

NEPHROLOGY

Batyushin M.M. (Rostov-on-Don), MD, prof.
Sigitova O.N. (Kazan), MD, prof.
Terentyev V.P. (Rostov-on-Don), MD, prof.
Shilov E.M. (Moscow), MD, prof.

ANATOMICAL PATHOLOGY

Zairatyants O.V. (Moscow), MD, prof.
Kaktursky L.V. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS

PREVENTIVE MEDICINE / REHABILITATION

Boytsov S.A. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Drapkina O.M. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Razumov A.N. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Rassulova M.A. (Moscow), MD, prof.

PULMONOLOGY

Avdeev S.N. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Budnevsky A.V. (Voronezh), MD, prof.
Vizel A.A. (Moscow), MD, prof.
Zykov K.A. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS
Nevezorova V.A. (Vladivostok), MD, prof.

RHEUMATOLOGY

Lila A.M. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS
Mazurov V.I. (St. Petersburg), MD, prof., academ. of RAS
Nasonov E.L. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS

CLINICAL PHARMACOLOGY

Vyortkin A.L. (Moscow), MD, prof.
Zyryanov S.K. (Moscow), MD, prof.
Sychev D.A. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS

ENDOCRINOLOGY

Demidova T.Yu. (Moscow), MD, prof.
Melnichenko G.A. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Mkrtumyan A.M. (Moscow), MD, prof.



RNMOT

ТЕРАПИЯ

rnmot.org

www.therapy-journal.ru

07 THERAPY

2023

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Боровкова Н.Ю. (Нижний Новгород), д.м.н., проф.
 Бош Ф. (Нидерланды), MD
 Васюк Ю.А. (Москва), д.м.н., проф.
 Волкова Н.И. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
 Гендлин Г.Е. (Москва), д.м.н., проф.
 Еремина Е.Ю. (Саранск), д.м.н., проф.
 Келлер Х.П. (Швейцария), MD
 Кок А. (ЮАР), MD
 Корбелло К. (Испания), MD
 Куняева Т.А. (Саранск), д.м.н., проф.
 Кухарж Е.Й. (Польша), MD
 Лович Б. (Сербия), MD
 Лович Д. (Сербия), MD
 Марцевич С.Ю. (Москва), д.м.н., проф.
 Михин В.П. (Курск), д.м.н., проф.
 Монтано Н. (Италия), MD
 Нечаева Г.И. (Омск), д.м.н., проф.
 Осипова И.В. (Барнаул), д.м.н., проф.
 Полунина Т.Е. (Москва), д.м.н., проф.
 Пуйоль Р. (Испания), MD
 Симоненко В.Б. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
 Стаценко М.Е. (Волгоград), д.м.н., проф.
 Стрюк Р.И. (Москва), д.м.н., проф.
 Талибов О.Б. (Москва), к.м.н., доцент
 Трофимов В.И. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.
 Тюрин В.П. (Москва), д.м.н., проф.
 Уметов М.А. (Нальчик), д.м.н., проф.
 Унал С. (Турция), MD
 Хохлов А.Д. (Ярославль), д.м.н., проф.
 Хойс Р. (Словения), MD
 Шапошник И.И. (Челябинск), д.м.н., проф.
 Штройли Р. (Швейцария), MD

EDITORIAL REVIEW BOARD

Borovkova N.Yu. (Nizhny Novgorod), MD, prof.
 Bosch F. (Netherlands), MD
 Vasyuk Yu.A. (Moscow), MD, prof.
 Volkova N.I. (Rostov-on-Don), MD, prof.
 Gendlin G.E. (Moscow), MD, prof.
 Eremina E.Yu. (Saransk), MD, prof.
 Keller H.P. (Switzerland), MD
 Kok A. (South Africa), MD
 Corbello K. (Spain), MD
 Kunyaeva T.A. (Saransk), MD, prof.
 Kuharz E.Y. (Poland), MD
 Lovich B. (Serbia), MD
 Lovich D. (Serbia), MD
 Martsevich S.Yu. (Moscow), MD, prof.
 Mikhin V.P. (Kursk), MD, prof.
 Montano N. (Italy), MD
 Nechaeva G.I. (Omsk), MD, prof.
 Osipova I.V. (Barnaul), MD, prof.
 Polunina T.E. (Moscow), MD, prof.
 Puyol R. (Spain), MD
 Simonenko V.B. (Moscow), MD, prof.,
 corresponding member of RAS
 Stryuk R.I. (Moscow), MD, prof.
 Statsenko M.E. (Volgograd), MD, prof.
 Talibov O.B. (Moscow), PhD, associate prof.
 Trofimov V.I. (St. Petersburg), MD, prof.
 Tyurin V.P. (Moscow), MD, prof.
 Umetov M.A. (Nalchik), MD, prof.
 Unal S. (Turkey), MD
 Khokhlov A.D. (Yaroslavl), MD, prof.
 Hoys R. (Slovenia), MD
 Shaposhnik I.I. (Chelyabinsk), MD, prof.
 Shtroili R. (Switzerland), MD

Уважаемые коллеги!



Одним из самых больших профессиональных сообществ в медицине является сообщество врачей-терапевтов. Именно врачи первичного звена (терапевт, врач общей практики) осуществляют важнейшую миссию оказания первичной медико-санитарной помощи, включающую мероприятия по профилактике, диагностике, лечению различных заболеваний и состояний, медицинской реабилитации, формированию здорового образа жизни, в том числе снижению уровня факторов риска патологий внутренних органов.

В настоящее время отмечается высокая потребность не просто во врачах первичного звена, а в грамотных врачах-терапевтах, готовых непрерывно обучаться, повышать свои профессиональные компетенции, осваивать новые механизмы здоровьесбережения населения, тесно взаимодействовать с фельдшерско-акушерским и медсестринским сообществом, коллективом страховых медицин-

ских представителей, врачей-профилактологов и узких специалистов. Эффективная работа такого медицинского симбиоза позволяет проводить и ежегодно наращивать темпы важнейших программ своевременного выявления и корректировки заболеваний: профилактического медицинского осмотра, диспансеризации определенных групп взрослого населения, углубленной диспансеризации граждан, перенесших новую коронавирусную инфекцию, и диспансерного наблюдения.

Очень важным подспорьем в получении необходимых знаний для специалистов служат профессиональные издания, содержащие тематические обзоры, лекции, результаты исследований, описание клинических случаев, алгоритмы, помогающие проводить дифференциально-диагностический поиск среди широкого разнообразия заболеваний внутренних органов. Одной из перспективных и доступных опций повышения компетентности врача терапевтической специальности является и наш журнал.

В этом номере представлены публикации ученых и практикующих врачей из различных субъектов Российской Федерации, которые будут интересны и полезны всему терапевтическому сообществу, позволят расширить врачебный кругозор, обменяться мнениями, проанализировать собственный опыт, не допустить ошибок при работе с пациентами.

И хочу напомнить, что совсем скоро (Москва, 20-22 ноября) традиционно откроется XVIII Научный конгресс терапевтов (НКТ), ежегодно проводимый под эгидой Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). Приглашаем всех вас, уважаемые читатели, на столь значимое для всего медицинского сообщества мероприятие!

Л.В. ТАРАСОВА,

*д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии
ФГБОУ ВО «Чувашский государственный
университет им. И.Н. Ульянова»,
руководитель Республиканского
гастроэнтерологического центра
БУ «Республиканская клиническая больница»,
главный внештатный терапевт,
гастроэнтеролог Минздрава
Чувашской Республики,
член Президиума РНМОТ*

ОРГАНИЗАТОР



РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ
МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО
ТЕРАПЕВТОВ

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



МОСКВА, 20-22 НОЯБРЯ 2023 ГОДА

18 НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

МВЦ «Крокус Экспо»
Павильон 3, Зал 20, этаж 4

РЕГИСТРАЦИЯ



<https://congress.rnmot.org/congress2023-main.html>

Мероприятие подано на аккредитацию в
Координационный совет МЗ РФ по развитию
непрерывного медицинского образования (НМО)

Официальная электронная почта 18-го НКТ:
congress@rnmot.org

РЕКЛАМА



СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

(гастроэнтерология, инфекционные заболевания, нефрология, ревматология, кардиология, онкология)

- 8 И.Г. Бакулин, А.Г. Сушилова, А.В. Жарков
Эффективность включения скрининга хронического атрофического гастрита и инфекции *Helicobacter pylori* в программы диспансеризации
- 17 С.Н. Лагутина, П.А. Чижков, А.А. Зуйкова, И.С. Добрынина, В.Н. Попов
Клинико-диагностическое значение кишечной микрофлоры в развитии неспецифического язвенного колита
- 22 О.Л. Арямкина, И.Ю. Добрынина, А.Ю. Биек, А.Р. Сайтов, Л.В. Тарасова, А.В. Запевалов, П.В. Гришмановский, О.Н. Гришмановская
Возможности диагностики неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболически ассоциированной коморбидной патологией
- 32 Ю.В. Медведев, И.Г. Бакулин
Клинико-лабораторные методы для оценки стадии фиброза при хронических заболеваниях печени
- 46 Л.Г. Гирфанова, О.В. Хлынова
Холестероз желчного пузыря и клинико-диагностическая характеристика пациентов с различной массой тела
- 56 В.И. Мазуров, С.А. Сайганов, Р.А. Башкинов, К.В. Сапожников, И.З. Гайдукова, Д.Г. Толкачева, Н.А. Саблева, О.В. Инамова, М.С. Петрова, А.Ю. Цинзерлинг
Влияние уратснижающей терапии на течение хронической болезни почек у пациентов с остеоартритом и бессимптомной гиперурикемией
- 72 А.С. Абызов, В.А. Кичигин, О.А. Савватеева
Пандемия COVID-19 и состояние функции почек
- 81 В.Н. Мухамадиева, Н.Г. Шамсутдинова, Д.И. Абдулганиева, Р.З. Абдракипов, Р.Г. Мухина, Е.В. Дьякова, Е.В. Сухорукова
Особенности течения COVID-19 у пациентов с различными ревматическими заболеваниями
- 90 А.М. Лила, Е.А. Стребкова, Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина, Н.Г. Кашеварова
Применение препарата Алфлутоп® в реальной клинической практике: результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования
- 102 О.В. Димитриева, Л.В. Тарасова, В.Е. Бабочкин, Н.А. Трофимов
Лабораторные маркеры риска развития тромбозов легочной артерии у пациентов со злокачественными новообразованиями

ОБЗОРЫ

(гастроэнтерология, эндокринология)

- 110 Д.И. Абдулганиева, А.А. Алексеева
Использование системных кортикостероидов в терапии воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы)
- 120 Ю.Л. Федорченко, Н.В. Корнеева, М.В. Мартынюк, И.В. Тагрыт
Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных сахарным диабетом (обзор литературы и собственных исследований)
- 130 В.А. Приходько, С.В. Оковитый, А.Н. Куликов
Глифлозины при неалкогольной жировой болезни печени: перспективы применения за границами диабета, кардио- и нефропротекции

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

(gastroenterology, infectious diseases, nephrology, rheumatology, cardiology, oncology)

- 8 Bakulin I.G., Sushilova A.G., Zharkov A.V.
The efficacy of inclusion of chronic atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection screening in health survey programs
- 17 Lagutina S.N., Chizhkov P.A., Zuykova A.A., Dobrynina I.S., Popov V.N.
Clinical and diagnostic importance of intestinal microbiota in the development of non-specific ulcerative colitis
- 22 Aryamkina O.L., Dobrynina I.Yu., Biek A.Yu., Saitov A.R., Tarasova L.V., Zapevalov A.V., Grishmanovsky P.V., Grishmanovskaya O.N.
Possibilities for diagnostics of non-alcoholic fatty liver disease in patients with metabolically associated comorbid pathology
- 32 Medvedev Yu.V., Bakulin I.G.
Clinical and laboratory methods for estimation the stage of fibrosis in case of chronic liver diseases
- 46 Girfanova L.G., Khlynova O.V.
Cholesterosis of the gallbladder and clinical and diagnostical characteristics of patients with different body weight
- 56 Mazurov V.I., Sayganov S.A., Bashkinov R.A., Sapozhnikov K.V., Gaydukova I.Z., Tolkacheva D.G., Sableva N.A., Inamova O.V., Petrova M.S., Zinserling A.Yu.
Effect of urate-lowering therapy on the progression of chronic kidney disease in patients with osteoarthritis and asymptomatic hyperuricemia
- 72 Abysov A.S., Kichigin V.A., Savvateeva O.A.
COVID-19 pandemic and the state of kidney function
- 81 Mukhamadieva V.N., Shamsutdinova N.G., Abduganieva D.I., Abdrakipov R.Z., Mukhina R.G., Dyakova E.V., Sukhorukova E.V.
Peculiarities of COVID-19 clinical course in patients with various rheumatic diseases
- 90 Lila A.M., Strebkova E.A., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G.
The use of Alflutop® in real clinical practice: Results of a multicenter prospective observational study
- 102 Dimitrieva O.V., Tarasova L.V., Babokin V.E., Trofimov N.A.
Laboratory markers for the risk of pulmonary embolism development in patients with malignant neoplasms

REVIEWS

(gastroenterology, endocrinology)

- 110 Abduganieva D.I., Alekseeva A.A.
Use of systemic corticosteroids in therapy of intestinal inflammatory diseases (Literature review)
- 120 Fedorchenko Yu.L., Korneeva N.V., Martynuk M.V., Tagryt I.V.
Diseases of the upper gastrointestinal tract in patients with diabetes mellitus (Literature review and own research)
- 130 Prikhodko V.A., Okovity S.V., Kulikov A.N.
Gliflozins in non-alcoholic fatty liver disease: Perspectives of use outside diabetes, cardiac and nephroprotection

- 142 Е.А. Шестакова, А.А. Лазарева, Н.В. Мазурин, К.А. Комшилова, Е.В. Ершова
Телемедицинские технологии в лечении ожирения как способ реализации междисциплинарного подхода

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

(гастроэнтерология, кардиология)

- 152 Р.Г. Сайфутдинов, Р.Р. Мухамадиева, Т.В. Дворянкина, Р.Р. Сайфутдинов, Ю.С. Трефилова, Т.В. Сайфутдинова
Эозинофильный колит: дифференциальная диагностика и собственное наблюдение
- 160 Л.В. Тарасова, Н.Ю. Кучерова
Случай атеротромботического варианта ишемического инсульта у пациента с болезнью Крона

ЛЕКЦИИ & ДОКЛАДЫ

(гастроэнтерология, пульмонология)

- 168 Н.В. Бакулина, И.В. Савилова, Е.А. Лутаенко, Д.Б. Цурцумия
Перспективы использования нанотехнологий в эрадикации *Helicobacter pylori*
- 176 Д.Ю. Костенко
Уравнение обострения ХОБЛ: что мы знаем о переменных? Обзор литературы

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

(гастроэнтерология, пульмонология)

- 184 А.А. Газданова, Н.И. Ленкова, О.В. Рязанцева, С.А. Соловьева
Кожные проявления при патологии органов пищеварения и синдроме мальабсорбции в общеврачебной практике
- 194 И.В. Лещенко, А.Г. Малявин, А.А. Зайцев, Н.А. Эсаулова
Острый бронхит: основные акценты

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(гастроэнтерология, кардиология, пульмонология)

- 202 Л.В. Тарасова, Ю.В. Цыганова
Терапия неалкогольного стеатоза печени как важный фактор профилактики осложнений неалкогольной жировой болезни печени
- 208 А.И. Тарзимова
Влияние длительной антиаритмической терапии на прогрессирование фибрилляции предсердий от пароксизмальной к постоянной форме
- 214 П.Р. Камчатнов, С.В. Приказчиков, З.Х. Осмаева, А.В. Чугунов
Повышение эффективности восстановительного лечения пациента, перенесшего ишемический инсульт
- 226 О.А. Мубаракшина, М.Н. Сомова, Г.А. Батищева
Патогенетические подходы к комбинированной фармакотерапии кашлевого синдрома

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РНМОТ

- 234 Дайджест межрегиональных научно-практических мероприятий под эгидой или при соучастии РНМОТ (сентябрь 2023 г.)

- 142 Shestakova E.A., Lazareva A.A., Mazurina N.V., Komshilova K.A., Ershova E.V.
Telemedical technologies in the treatment of obesity as a way of interdisciplinary approach implementation

CLINICAL CASE

(gastroenterology, cardiology)

- 152 Saifutdinov R.G., Mukhamadiev R.R., Dvoryankina T.V., Saifutdinov R.R., Trefilova Yu.S., Saifutdinova T.V.
Eosinophilic colitis: Differential diagnosis and own observation
- 160 Tarasova L.V., Kucherova N.Yu.
A case of atherotrombotic variant of ischemic stroke in Crohn's disease patient

LECTURES & REPORTS

(gastroenterology, pulmonology)

- 168 Bakulina N.V., Savilova I.V., Lutaenko E.A., Tsurtsunia D.B.
Perspectives for the use of nanotechnologies in *Helicobacter pylori* eradication
- 176 Kostenko D.Yu.
The COPD exacerbations equation: What do we know about variables? (Literature review)

HELPING PRACTICING PHYSICIAN

(gastroenterology, rheumatology, pulmonology)

- 184 Gazdanova A.A., Lenkova N.I., Ryazantseva O.V., Solovieva S.A.
SKIN Disorders in the pathology of the digestive organs and malabsorption syndrome in general medical practice
- 194 Leschenko I.V., Malyavin A.G., Zaitsev A.A., Esaulova N.A.
Acute bronchitis: Main accents

ACTUAL ISSUES OF PHARMACOTHERAPY AND PREVENTIVE TREATMENT

(gastroenterology, cardiology, pulmonology)

- 202 Tarasova L.V., Tsyganova Yu.V.
Therapy of non-alcoholic liver steatosis as an important factor in the prevention of complications of non-alcoholic fatty liver disease
- 208 Tarzimanova A.I.
Impact of long-term antiarrhythmic therapy on the progression of atrial fibrillation from paroxysmal to permanent form
- 214 Kamchatnov P.R., Prikazchikov S.V., Osmaeva Z.Kh., Chugunov A.V.
Improving the effectiveness of rehabilitation treatment of a patient who has suffered an ischemic stroke
- 226 Mubarakshina O.A., Somova M.N., Batishchev G.A.
Pathogenetic approaches to combined pharmacotherapy of cough syndrome

ACTIVITIES OF RSMSIM

- 234 Digest of interregional scientific and practical events under the aegis or with the participation of RSMSIM (September 2023)

©И.Г. Бакулин, А.Г. Сушилова, А.В. Жарков, 2023

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ СКРИНИНГА ХРОНИЧЕСКОГО АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА И ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* В ПРОГРАММЫ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ

И.Г. БАКУЛИН, А.Г. СУШИЛОВА, А.В. ЖАРКОВ

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



Аннотация. Хронический атрофический гастрит (ХАГ) является предраковым состоянием слизистой оболочки желудка (СОЖ). При этом наиболее частая причина ХАГ – *H. pylori*.

Цель – оценить эффективность включения скрининга ХАГ и инфекции *H. pylori* в диспансеризацию взрослого населения для выявления рака желудка на ранних стадиях.

Материал и методы. В исследование были включены 1705 человек в возрасте 21–81 год, которым выполнялось определение в сыворотке крови пепсиногена-I (ПГ-I), ПГ-II, гастрин-17 (Г-17) и антител IgG к *H. pylori*. Лицам с серологическими признаками атрофии была проведена ЭГДС с биопсией СОЖ по OLGA. Для определения *H. pylori* в биоптатах применялась окраска с помощью гематоксилина и эозина и по Романовскому-Гимзе.

Результаты. Полученные данные с учетом выполненных методов обследования (серологический метод, морфологический метод оценки СОЖ, расчетный) указывают, что распространенность ХАГ среди взрослого населения составляет 5,3%. В результате скрининга были выявлены: 1 случай (2,1% среди пациентов с ХАГ) дисплазии высокой степени, 1 (2,1%) – дисплазии низкой степени, 2 (4,2%) – ХАГ со злокачественными новообразованиями желудка, в том числе 1 случай с нейроэндокринной опухолью 1-го типа и 1 – с аденокарциномой *in situ*. У всех этих 4 пациентов были обнаружены серологические и морфологические признаки ХАГ. Серологические маркеры инфекции *H. pylori* (антитела IgG) были найдены в 59,2% (1010 из 1705) случаев, при этом в 59,6% (56 из 94) – среди лиц с лабораторными критериями ХАГ, в 47,9% (23 из 48) – при наличии гистологических признаков ХАГ. Наибольший уровень антител IgG (EIU) отмечался в среднем (Me=72; 25–104), пожилым (Me=39; 10–91) и старческом возрасте (Me=117; 101–132).

Заключение. Скрининг ХАГ и инфекции *H. pylori* с определением ПГ-I, ПГ-II, Г-17 и антител IgG к *H. pylori* с последующей гистологической верификацией служит эффективным вариантом программы скрининга предраковых заболеваний желудка и рака желудка в рамках диспансеризации взрослого населения России. Целевой возрастной группой программы скрининга являются лица старше 45 лет.

Ключевые слова: хронический атрофический гастрит, рак желудка, скрининг.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: И.Г. Бакулин, А.Г. Сушилова, А.В. Жарков. Эффективность включения скрининга хронического атрофического гастрита и инфекции *Helicobacter pylori* в программы диспансеризации. Терапия. 2023; 9(7): 8–14.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.8-14>

THE EFFICACY OF INCLUSION OF CHRONIC ATROPHIC GASTRITIS AND *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION SCREENING IN HEALTH SURVEY PROGRAMS

BAKULIN I.G., SUSHILOVA A.G., ZHARKOV A.V.

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg

Abstract. Chronic atrophic gastritis (CAG) is the preneoplastic condition of gastric mucosa (GM). At the same time, the most frequent cause of HG is *H. pylori* infection.

The aim: to evaluate the efficacy of including the screening of CAG and *H. pylori* infection in the adult dispensarization to identify stomach cancer in early stages.

Material and methods. The study included 1705 persons aged 21–81 years, whom were performed analyses of pepsinogen-I (PG-I), PG-II, gastrin-17 (M-17) and IgG antibodies to *H. pylori* in the blood serum. Persons with serological features of atrophy underwent the procedure of EGDS with GM biopsy according to OLGA standards. For *H. pylori* detection in biopsy samples, painting with hematoxylin and eosin by Romanovsky–Gymza was made.

Results. Obtained data, taking into account the methods of examination (serological method, morphological method of GM evaluation, calculation method) indicates that the prevalence of CAG among the adult population is 5,3%. As a result of the screening, the following cases were identified: 1 case (2,1% among CAG patients) of high degree dysplasia, 1 case (2,1%) – low-degree dysplasia, 2 cases (4,2%) – CAG with malignant stomach neoplasms, including 1 case of type 1 neuroendocrine tumor and 1 – with adenocarcinoma in situ. In all these 4 patients serological and morphological features of CAG were found. Serological markers of *H. pylori* infection (IgG antibodies) were found in 59,2% (1010 of 1705) cases, while 59,6% (56 of 94) – among individuals with laboratory criteria of CAG, in 47,9% (23 of 48) – in case of the presence of CAG histological signs. Maximal level of IgG (EIU) antibodies was fixed in middle (Me=72; 25–104), elderly (Me=39; 10–91) and senile age (ME=117; 101–132).

Conclusion. Screening of CAG and *H. pylori* infection with PG-I, PG-II, M-17 and IgG antibodies to *H. pylori* detection, followed by histological verification, serves as an effective version of screening program of stomach precancerous diseases and gastric cancer in the framework of the health survey of adult population of Russia. Target age group of the screening program are persons over 45 years.

Key words: chronic atrophic gastritis, stomach cancer, screening.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Bakulin I.G., Sushilova A.G., Zharkov A.V. The efficacy of inclusion of chronic atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection screening in health survey programs. *Therapy*. 2023; 9(7): 8–14.

Therapy. 2023; 9(7): 8–14.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.8-14>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак желудка (РЖ) занимает пятое место по смертности от онкологических заболеваний в мире [1]. В России большая часть злокачественных новообразований желудка выявляется на поздних стадиях (III, IV), суммарно составляя 61,9% случаев [2]. Частота выявления РЖ на I–II стадиях с 2010 по 2020 увеличилась лишь на 10,4% [2]. В 2020 г. в России удельный вес РЖ, обнаруженного на ранних стадиях, равнялся 36,7%, при этом по уровню летальности заболевание оказалось на шестом месте среди злокачественных новообразований [2].

Несмотря на приведенные показатели, Россия считается страной с промежуточным риском РЖ, поэтому экономическая эффективность рутинного эндоскопического скрининга этого заболевания ставится под сомнение [3]. В настоящее время такой метод используется только в странах с высоким риском РЖ (Япония, Корея и др.) [4].

Проведенные в России эпидемиологические исследования на основе 13С-уреазного дыхательного теста (n=19 875) показали, что распространенность инфекции *H. pylori* в популяции составляет 38,8% [5]. Инфицированность *H. pylori* среди врачей в России достигла 59%, при этом у лиц в

возрасте до 30 лет показатель инфицированности составил 45,2%, в возрасте 51–60 лет – 65,2% [6]. Среди пациентов гастроэнтерологического профиля в Санкт-Петербурге инфицированность *H. pylori* равняется 39,5% [7].

Консенсусом Маастрихт VI признано, что *H. pylori* всегда вызывает хронический гастрит, осложнениями которого могут быть язвенная болезнь, аденокарцинома желудка и MALT-лимфома желудка [3]. Метаанализ проспективных исследований продемонстрировал высокую связь между хроническим атрофическим гастритом (III, IV стадиями по OLGA/OLGIM) и риском РЖ [8]. В консенсусе подчеркивается, что эрадикация *H. pylori* на более ранних стадиях, до развития тяжелой атрофии, вносит больший вклад в канцеропревенцию [3]. Кроме того, обращается внимание, что после успешной эрадикации *H. pylori* пациенты с тяжелой атрофией слизистой желудка остаются в группе риска по РЖ и требуют регулярного диспансерного наблюдения [3].

Аутоиммунный гастрит (АИГ) ассоциирован с высоким риском возникновения нейроэндокринных опухолей желудка 1-го типа (отношение шансов (ОШ) 11,43; 95% доверительный интервал (ДИ): 8,90–14,69) и аденокарциномы желуд-

ка (ОШ 2,18; 95% ДИ 1,94–2,45) [9–11]. Среди пациентов с АИГ дисплазия или РЖ встречаются с частотой 5,3% с увеличением риска распространенных поражений в старшей возрастной группе. В ретроспективном исследовании среди 150 пациентов с установленным диагнозом АИГ заболеваемость РЖ составила 14,2 на 1000 человеко-лет, что намного превышает аналогичный показатель среди населения в целом (0,073 на 1000 человеко-лет). Уровни годовой заболеваемости РЖ среди пациентов с АИГ и пернициозной анемией варьируют от 0 до 1,2% [12].

В России существуют лишь единичные исследования по оценке распространенности хронического атрофического гастрита (ХАГ), учитывающие вклад инфекции *H. pylori* и аутоиммунного воспаления в его развитие. По результатам исследования В.В. Цуканова с соавт., частота атрофии тела желудка у пациентов в возрасте до 55 лет составила 8,3%, в возрасте 55 лет и старше – 13,4% (ОШ 1,7; ДИ: 1,07–2,67; $p=0,03$) [13]. Встречаемость инфекции *H. pylori* у пациентов с ХАГ, по некоторым данным, достигает 66,0%, а при выявлении кишечной метаплазии (КМ) и дисплазии слизистой оболочки желудка (СОЖ) – 71,4 и 71,7% соответственно [14]. В Китае в 2014 г. частота положительного теста на *H. pylori* у пациентов с ХАГ с КМ равнялась 20,26%, что было значительно ниже, чем у пациентов без КМ (25,08%) [15]. В России в 2016 г. распространенность инфекции *H. pylori* у пациентов с ХАГ составила 76,7% (по данным серологического метода) [16].

В России из актуальных для скрининга РЖ мероприятий в рамках диспансеризации можно выделить выполнение эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС) в возрасте 45 лет и старше, общий анализ крови и исследование кала на скрытую кровь [17]. Учитывая редкое проведение ЭГДС, частое нарушение протокола выполнения биопсии по протоколу OLGA, отсутствие массового тестирования населения на *H. pylori*, а также высокий уровень выявления РЖ на поздних стадиях представляется актуальным поиск и введение программ по первичной профилактике РЖ в программу диспансеризации взрослого населения.

Цель исследования – оценить эффективность включения скрининга ХАГ и инфекции *H. pylori* в диспансеризацию взрослого населения для выявления РЖ на ранних стадиях.

Для выполнения поставленной цели нами было запланировано выполнение комплекса задач.

1. Изучить частоту встречаемости отклонений в значениях лабораторных показателей, подтверждающих атрофию и воспаление СОЖ при проведении диспансеризации взрослого населения.

2. Сравнить результаты лабораторных показателей, подтверждающих атрофию, с результатами морфологических исследований.

3. Оценить частоту встречаемости дисплазии и РЖ при выполнении скрининга.

4. Оценить частоту выявления инфекции *H. pylori* (активной или перенесенной) с помощью серологического метода.

5. Сравнить распространенность инфекции *H. pylori* в разных возрастных группах по данным серологического метода исследования при проведении диспансеризации, а также оценить распространенность инфицированности *H. pylori* среди лиц с лабораторными и морфологическими критериями ХАГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 1705 человек в возрасте от 21 до 81 года, проходивших диспансеризацию в Санкт-Петербурге. Средний возраст исследуемых составил 42 (33–53) года.

Всем участникам исследования выполнялось определение в сыворотке крови пепсиногена-I (П-I), пепсиногена-II (П-II), гастрилина-17 (Г-17) и антител к *H. pylori* класса IgG. Лицам с серологическими признаками ХАГ была выполнена ЭГДС с хромоэндоскопией и биопсия СОЖ по OLGA. Окраска с помощью гематоксилина и эозина и по Романовскому–Гимзе применялась для определения *H. pylori*.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.9 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению посредством критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% ДИ. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные указывались в абсолютных значениях и процентных долях. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности осуществлялось посредством критерия хи-квадрат Пирсона. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями определялись с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ) – при распределении показателей, отличном от нормального. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от фак-

торов, разрабатывалась с использованием метода линейной регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследуемых лиц преобладали женщины (62,5%) по сравнению с мужчинами (37,5%). Распределение пациентов по возрастным группам представлено в *таблице 1*. Обращает на себя внимание тот факт, что более половины участников исследования попали в возрастную группу 18–44 года.

Таблица 1. Распределение исследованных пациентов по возрастным группам

Возрастная группа	Абсолютные значения	%
18–44 лет	963	56,5
45–59 лет	525	30,8
60–74 лет	213	12,5
Старше 75 лет	4	0,2

Серологические признаки ХАГ были выявлены у 93 человек (5,5%). Из них ЭГДС с биопсией СОЖ по OLGA была выполнена 49 пациентам (2,9%), средний возраст которых составил 57 ± 11 лет (95% ДИ: 54–60). 44 человека от проведения ЭГДС отказались. Среди пациентов с серологическими критериями ХАГ, прошедших ЭГДС и биопсию СОЖ, морфологические признаки ХАГ были выявлены у 48 человек (97,9%).

У 72,9% из 48 человек был обнаружен ХАГ с преимущественным поражением тела желудка, у 20,8% – атрофический пангастрит, у 6,2% – ХАГ антрального отдела желудка. Распределение исследуемых по преимущественному поражению отделов желудка и стадиям атрофии указано в *таблице 2*.

Обращает на себя внимание, что самая большая группа участников исследования была представлена пациентами с ХАГ тела желудка (72,9%), наименьшая – пациентами с ХАГ антрального отдела (6,2%). ХАГ в группе пожилого и старческого возраста (старше 60 лет) отмечался в 35 случаях (16,1%), в возрастной группе 45–59 лет – в 37 случаях (7%). Различия показателей, оцененные с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, были статистически значимы ($p < 0,05$; *рис. 1*). Таким образом, проведенный анализ показал, что шансы развития ХАГ в возрасте старше 60 лет выше в 2,5 раза, чем в 45–59 лет (95% ДИ: 1,5–4,1).

С учетом выполненных методов обследования (серологический метод, морфологический метод

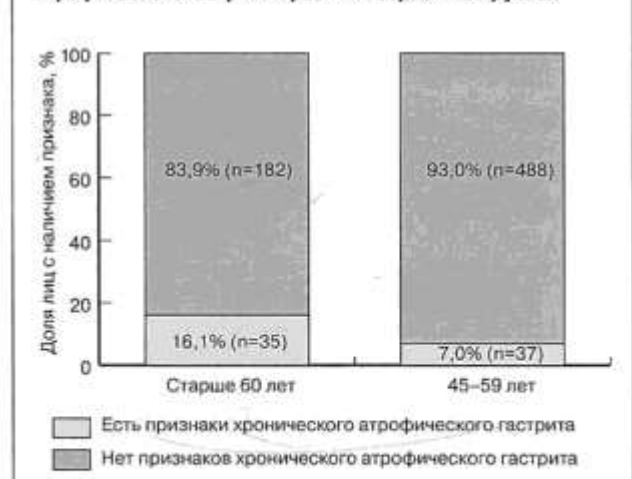
Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от морфологических данных

Показатели	Абсолютные значения	%	
Стадия атрофии по OLGA	Стадия 1	5	10,4
	Стадия 2	28	58,3
	Стадия 3	15	31,3
Степень воспаления по OLGA	Степень 1	4	8,3
	Степень 2	33	68,8
	Степень 3	11	22,9
Преимущественное поражение	Хронический атрофический гастрит тела желудка	35	72,9
	Атрофический пангастрит	10	20,8
	Хронический атрофический гастрит антрального отдела	3	6,2

оценки СОЖ, расчетный), можно сделать вывод, что распространенность ХАГ среди взрослого населения от 21 до 81 года равна 5,3%.

В результате скрининга были выявлены 1 случай (2,1% среди пациентов с ХАГ) дисплазии высокой степени (high grade), 1 случай (2,1%) дисплазии низкой степени (low grade), 2 случая (4,2%) ХАГ со злокачественными новообразованиями желудка, в том числе 1 случай с нейроэндокринной опухолью 1-го типа (НЭО-1) и 1 случай с аденокарциномой *in situ*. У всех указанных 4 пациентов были обнаружены серологические и морфологические признаки ХАГ.

Рис. 1. Распространенность хронического атрофического гастрита в разных возрастных группах



В ходе диспансеризации был проведен скрининг инфекции *H. pylori* с целью установления круга лиц для дообследования валидированными методами и последующей эрадикационной терапией. Антитела IgG к *H. pylori* были выявлены в 59,2% случаев (1010 из 1705) среди всех обследованных, в 59,6% (56 из 94) – среди лиц с лабораторными критериями ХАГ, в 47,9% случаев (23 из 48) – среди участников с гистологическими признаками ХАГ.

Нами был выполнен анализ зависимости титра антител IgG к *H. pylori* от пола; достоверных различий по этому параметру найдено не было ($p=0,084$, U-критерий Манна–Уитни; табл. 3).

Таблица 3. Средний уровень антител IgG к *H. pylori* у исследованных пациентов в зависимости от пола

Пол	IgG <i>H. pylori</i> (EIU)			p
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
Мужской	63	12–102	640	0,084
Женский	51	11–98	1065	

При оценке связи уровня П-II и титра антител IgG к *H. pylori* была установлена прямая корреляционная связь средней силы ($p=0,519$, $p < 0,001$). Были определены средние уровни П-II у пациентов, инфицированных *H. pylori* (гистологически), и неинфицированных лиц, но выявленные отличия были недостоверными (табл. 4).

Таблица 4. Средний уровень пепсиногена-II в зависимости от гистологически выявленной инфекции *H. pylori* (U-критерий Манна–Уитни)

<i>H. pylori</i> гистологически	Пепсиноген-II (мкг/л)			p
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
Отсутствует	9	5–14	44	0,053
Выявлена	18	12–18	5	

Была обнаружена слабая корреляционная связь между титром антител IgG к *H. pylori* и возрастом участников ($p=0,117$, $p < 0,001$). При анализе

уровня антител IgG к *H. pylori* в зависимости от возраста отмечался наибольший уровень показателя в среднем (Me=72, 25–104) и старческом возрасте (Me=117, 101–132), что может указывать на важность скрининга *H. pylori* инфекции в этих возрастных группах (табл. 5).

При выполнении анализа сопоставимости серологического метода и гистологического подтверждения инфекции *H. pylori*, достоверных отличий между группами выявлено не было (U-критерий Манна–Уитни; табл. 6), что еще раз подчеркивает необходимость проведения валидированных тестов для подтверждения инфекции *H. pylori*.

Таблица 6. Средние значения уровня антител IgG к *H. pylori* в зависимости от наличия гистологических признаков *H. pylori*

<i>H. pylori</i> гистологически	IgG к <i>H. pylori</i> (EIU)			p
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
Отсутствует	24	12–66	44	0,160
Выявлена	71	23–104	5	

Для оценки диагностической значимости определения титра IgG к *H. pylori* при скрининге инфицированных *H. pylori* лиц был выполнен ROC-анализ (рис. 2). Площадь под ROC-кривой равнялась $0,693 \pm 0,137$ (95% ДИ: 0,42–0,96). Пороговое значение уровня антител IgG к *H. pylori* в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 71,2 EIU. Прогнозировалось, что при титре антител IgG к *H. pylori* выше данной величины или равном ей гистологическое подтверждение инфекции *H. pylori* наиболее вероятно, но полученная модель не показала достоверности ($p=0,160$). Возможно, это требует увеличения выборки.

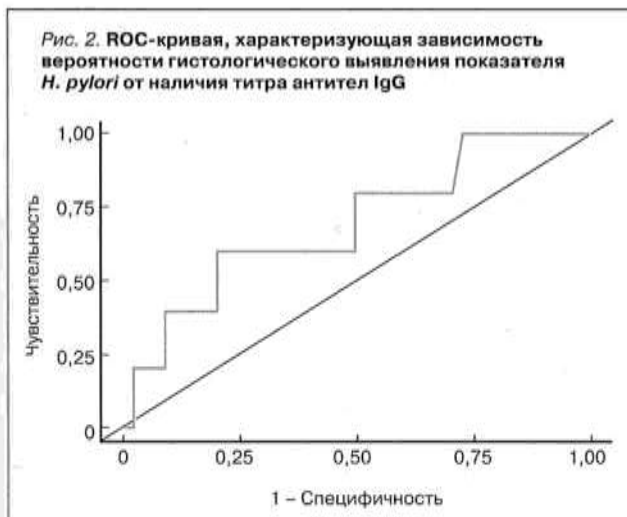
ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно Приказу № 404н, в рамках диспансеризации взрослого населения в перечень исследо-

Таблица 5. Распределение уровня антител IgG к *H. pylori* по возрастным группам среди исследованных пациентов

Возрастные группы	IgG к <i>H. pylori</i> (EIU)			p
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
18–44	39	9–97	963	$p_{(45-59 \text{ лет} - 18-44 \text{ лет})} < 0,001$ $p_{(>74 \text{ лет} - 18-44 \text{ лет})} = 0,037$ $p_{(60-74 \text{ лет} - 45-59 \text{ лет})} < 0,001$ $p_{(>74 \text{ лет} - 60-74 \text{ лет})} = 0,037$
45–59	72	25–104	525	
60–74	39	10–91	213	
>74	117	101–132	4	

Примечание: $p_{(45-59 \text{ лет} - 18-44 \text{ лет})}$ – статистическая значимость отличий между уровнями антител IgG к *H. pylori* в средней возрастной группе (45–59 лет) и в молодой (18–44); $p_{(>74 \text{ лет} - 18-44 \text{ лет})}$ – в старческом (>74 г) и в молодом возрасте (18–44 лет); $p_{(60-74 \text{ лет} - 45-59 \text{ лет})}$ – в пожилом (60–74 лет) и среднем возрасте (45–59 лет); $p_{(>74 \text{ лет} - 60-74 \text{ лет})}$ – в старческом и пожилом возрасте.



ваний, направленных на раннее выявление онкологических заболеваний, входит ЭГДС (однократно) в возрасте 45 лет [17]. Несмотря на проводимые в рамках диспансеризации мероприятия, РЖ в большинстве случаев диагностируется на поздних стадиях заболевания. В нашем исследовании была подтверждена эффективность серологического метода (оценка П-I и П-II, Г-17, антител к *H. pylori*) для скрининга ХАГ, т.е. для первичной профилактики РЖ. Более того, в результате нашего исследования были выявлены случаи дисплазии высокой и низкой степени, случаи НЭО-1 и аденокарциномы *in situ*. У всех 4 соответствующих пациентов были обнаружены серологические и морфологические признаки ХАГ. Важно отметить, что в данном исследовании эндоскопическое исследование удалось выполнить только 52,7% пациентам с серологическими признаками ХАГ. Полученные результаты могут стать одним из аргументов для включения «функциональной серологии» в программы диспансеризации взрослого населения в целях скрининга на РЖ в России, учитывая экономическую нецелесообразность рутинного эндоскопического скрининга.

В настоящее время к валидированным и общепризнанным методам диагностики инфекции *H. pylori* относятся 13С-уреазный дыхательный тест (13С-УДТ) и определение антигена *H. pylori* в кале [3, 18]. Тем не менее известно, что особую ценность для скрининга хеликобактерной инфекции представляет серологический метод определения антител IgG к *H. pylori* [3]. Таким образом, в нашем исследовании показано, что в 59,2% случаев (1010 из 1705) среди всех обследованных и в 59,6% (56 из 94 пациентов) среди пациентов с лабораторными критериями ХАГ имеются серологические маркеры *H. pylori*, что требует уточнения хеликобактерного статуса на наличие активной инфекции. Более того, при построении прогностической модели с помощью ROC-анализа в нашем исследо-

вании был получен уровень антител IgG к *H. pylori* более 71,2 EIU, который является диагностически значимым для дальнейшего подтверждения валидированными методами, однако эта модель не оказалась статистически значимой. Стоит учитывать малую выборку лиц, прошедших гастроскопию и подвергшихся гистологическому исследованию на *H. pylori* в нашем исследовании. Кроме того, участникам не выполнялись 13С-УДТ или определение антигена *H. pylori* в кале, так как это не входило в задачи данного исследования. Возможно, при выполнении описанных условий мы получим возможность построить более точную прогностическую модель, основывающуюся на титре антител IgG к *H. pylori*.

Представленные ранее данные [19] и результаты нашего исследования демонстрируют сильную корреляционную связь между П-II и титрами антител к *H. pylori*, что, как правило, объясняется активным воспалением, вызванным воздействием хеликобактерной инфекции. По-видимому, для клинической практики представляет интерес более высокий титр антител в возрасте старше 45 лет, что позволяет выделить данную возрастную категорию в качестве группы риска инфицирования *H. pylori*. С другой стороны, в литературе все чаще появляются данные о серопозитивности по *H. pylori* у пациентов, отрицающих эрадикационную антихеликобактерную терапию и демонстрирующих отсутствие этой бактерии в дополнительных тестах (13С-УДТ, определение антигена *H. pylori* в кале, гистологический метод) [20]. Причины этого факта являются предметом дискуссии и дальнейшего изучения, но одна из гипотез предполагает молекулярную мимикрию между *H. pylori* и H+/K+ АТФазы париетальных клеток [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Морфологические признаки ХАГ были обнаружены у 97,9% пациентов с серологическими маркерами атрофии, что говорит о высокой чувствительности определения серологических показателей П-I, П-II и Г-17 для выявления атрофии СОЖ. Среди этих пациентов были зарегистрированы случаи дисплазии высокой, низкой степени, НЭО-1 и аденокарциномы *in situ*.

2. При сравнении возрастных групп наибольшая распространенность ХАГ отмечена среди лиц пожилого и старческого возраста.

3. Встречаемость ХАГ среди взрослого населения в возрасте от 21 до 81 года составляет 5,3%.

4. Частота выявления инфекции *H. pylori* (активной или перенесенной), по данным серологического метода (антитела IgG к *H. pylori*), равнялась 59,2% среди всех обследованных лиц, среди лиц с лабораторными маркерами ХАГ – 59,6%, при наличии гистологических признаков ХАГ – 47,9%.

5. Между уровнем П-II и титром антител IgG к *H. pylori* установлена прямая корреляционная связь средней силы ($\rho=0,519$, $p < 0,001$).

6. Лица старше 45 лет являются группой риска

инфицирования *H. pylori*, демонстрируя статистически значимые отличия по средним значениям титра антител IgG (EIU) к *H. pylori* (Me18–44=39, Me45–59=72, Me60–74=39, Me>74=117; $p < 0,05$).



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.33588>. Online ahead of print.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2021; 239 с. [The state of oncological care for the population of Russia in 2020. Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shahzadova A.O. Moscow: P. A. Herzen Moscow Cancer Research Institute – branch of National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Healthcare of Russia. 2021; 239 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-85502-275-9.
3. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T. et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022; *gutjnl-2022-327745*. <https://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>. Online ahead of print.
4. Areia M., Spaander M.C., Kuipers E.J., Dinis-Ribeiro M. Endoscopic screening for gastric cancer: A cost-utility analysis for countries with an intermediate gastric cancer risk. *United European Gastroenterol J*. 2018; *6*(2): 192–202. <https://dx.doi.org/10.1177/2050640617722902>.
5. Bordin D., Morozov S., Plavnik R. et al. Helicobacter pylori infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in Russia: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022; *27*(5): e12924. <https://dx.doi.org/10.1111/hel.12924>.
6. Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; (12): 20–24. [Bakulina N.V., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Ilchishina T.A. Prevalence of helicobacter pylori infection among physicians. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017; (12): 20–24 (In Russ.)]. EDN: YOFUPS.
7. Захарова Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. с соавт. Распространенность хеликобактерной инфекции у пациентов гастроэнтерологического профиля в Санкт-Петербурге. *Фарматека*. 2016; *55*: 33–39. [Zaharova N.V., Simanenkova V.I., Bakulin I.G. et al. The prevalence of Helicobacter pylori infection in gastroenterological patients in St. Petersburg. *Farmateka*. 2016; *55*: 33–39 (In Russ.)]. EDN: XSDGAJ.
8. Yue H., Shan L., Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2018; *21*(4): 579–87. <https://dx.doi.org/10.1007/s10120-018-0812-3>.
9. Zhang H., Jin Z., Cui R. et al. Autoimmune metaplastic atrophic gastritis in Chinese: A study of 320 patients at a large tertiary medical center. *Scand J Gastroenterol*. 2017; *52*(2): 150–56. <https://dx.doi.org/10.1080/00365521.2016.1236397>.
10. Murphy G., Dawsey S.M., Engels E.A. et al. Cancer risk after pernicious anemia in the US elderly population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; *13*(13): 2282–89.e1–4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.05.040>.
11. Vannella L., Sbrozzi-Vanni A., Lahner E. et al. Development of type I gastric carcinoid in patients with chronic atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; *33*(12): 1361–69. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04659.x>.
12. Dilaghi E., Bellisario M., Esposito G. et al. The impact of proton pump inhibitors on the development of gastric neoplastic lesions in patients with autoimmune atrophic gastritis. *Front Immunol*. 2022; *13*: 910077. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.910077>.
13. Цуканов В.В., Третьякова О.В., Амелчугова О.С. с соавт. Распространенность атрофического гастрита тела желудка у населения г. Красноярск старше 45 лет. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012; *22*(4): 27–31. [Tsukanov V.V., Tretyakova O.V., Amelchugova O.S. et al. The prevalence of atrophic gastritis of the body of stomach at Krasnoyarsk population over 45 years old. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012; *22*(4): 27–31 (In Russ.)]. EDN: PIWDLZ.
14. Haziri A., Juniku-Shkololli A., Gashi Z. et al. Helicobacter pylori infection and precancerous lesions of the stomach. *Med Arh*. 2010; *64*(4): 248–49.
15. Chen S., Ying L., Kong M. et al. The prevalence of Helicobacter pylori infection decreases with older age in atrophic gastritis. *Gastroenterol Res Pract*. 2013; *2013*: 494783. <https://dx.doi.org/10.1155/2013/494783>.
16. Roman L.D., Lukyanchuk R., Sablin O.A. et al. Prevalence of H. pylori infection and atrophic gastritis in a population-based screening with serum biomarker panel (GastroPanel®) in St. Petersburg. *Anticancer Res*. 2016; *36*(8): 4129–38.
17. Приказ Минздрава России от 27.04.2021 г. № 404н (ред. от 01.02.2022) «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» [зарегистрировано в Минюсте России 30.06.2021 г. № 64042]. Доступ: <https://gp219.mos.ru/images/doc/404n-22.pdf> (дата обращения – 01.09.2023). [Order of the Ministry of Health of Russia dated April 27, 2021 No. 404n (as amended on February 1, 2022) «On approval of the Procedure for conducting a preventive medical examination and medical examination of certain groups of the adult population» (registered with the Ministry of Justice of Russia on June 30, 2021 No. 64042). URL: <https://gp219.mos.ru/images/doc/404n-22.pdf> (date of access – 01.09.2023) (In Russ.)].
18. Бакулина Н.В., Маев И.В., Савилова И.В. с соавт. Эффективность эрадикации Helicobacter pylori в зависимости от генетического полиморфизма CYP2C19, MDR1 и IL-1B. *Терапевтический архив*. 2019; *91*(8): 34–40. [Bakulina N.V., Maev I.V., Savilova I.V. et al. The effectiveness of Helicobacter pylori eradication depending on the genetic polymorphism of CYP2C19, MDR1 and IL-1B. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019; *91*(8): 34–40 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000380>. EDN: MGABBW.
19. Di Mario F., Crafa P., Barchi A. et al. Pepsinogen II in gastritis and Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2022; *27*(2): e12872. <https://dx.doi.org/10.1111/hel.12872>.
20. Chmiela M., Gonciarz W. Molecular mimicry in Helicobacter pylori infections. *World J Gastroenterol*. 2017; *23*(22): 3964–77. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i22.3964>.

Поступила/Received: 18.03.2023

Принята в печать/Accepted: 18.09.2023

INVITRO



Оценка состояния кишечной микробиоты



**Водородно-метановый
дыхательный тест с лактулозой,
диагностика синдрома избыточного
бактериального роста (СИБР)**



**Короткоцепочечные жирные
кислоты в кале**



**Количественная оценка
состояния микробиоценоза
толстого кишечника у детей
и взрослых методом ПЦР**

ИНВИТРО для врачей – это:

- полезные медицинские материалы
- записи вебинаров
- анонсы научных мероприятий
- новые лабораторные исследования
- новости и акции ИНВИТРО

*Примите к сведению

Подробная информация об условиях сотрудничества, видах услуг, сроках, порядке их оказания и ценах, адресах мест нахождения медицинских офисов доступна на сайте www.invitro.ru, а также предоставляется по телефону 8 (800) 200-363-0.

телеграм-канал
для врачей



Реклама



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Игорь Геннадьевич Бакулин, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

E-mail: igbakulin@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Анастасия Геннадьевна Сушилова, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

E-mail: Anastasiya.s1311@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7277-5046>

Александр Вячеславович Жарков, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

E-mail: a.l.zharkov@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9600-6649-0928>

ABOUT THE AUTHORS:

Igor G. Bakulin, MD, professor, head of the Department of propaedeutics of internal diseases, gastroenterology and dietology named after S.M. Ryss, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 191015, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str.

E-mail: igbakulin@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Anastasia G. Sushilova, postgraduate student of the Department of propaedeutics of internal diseases, gastroenterology and dietology named after S.M. Ryss, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 191015, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str.

E-mail: anastasiya.s1311@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7277-5046>

Alexander V. Zharkov, PhD in Medical Sciences, assistant at the Department of propaedeutics of internal diseases, gastroenterology and dietology named after S.M. Ryss, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 191015, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str.

E-mail: a.l.zharkov@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9600-6649-0928>

© С.Н. Лагутина, П.А. Чижков, А.А. Зуйкова, И.С. Добрынина, В.Н. Попов

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В РАЗВИТИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

С.Н. ЛАГУТИНА¹, П.А. ЧИЖКОВ², А.А. ЗУЙКОВА¹, И.С. ДОБРЫНИНА¹, В.Н. ПОПОВ²

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

²ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»



Аннотация. В настоящее время воспалительные заболевания кишечника с аутоиммунным типом поражения (язвенный колит, болезнь Крона) занимают лидирующие позиции среди патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Изменение родового состава кишечной микробиоты может быть ранним диагностическим признаком аутоиммунного воспаления.

Цель – оценить биоразнообразие кишечной микробиоты у пациентов с язвенным колитом (ЯК).

Материал и методы. Проведено 16s-РНК генетическое секвенирование (основной метод исследования кишечной микробиоты) у 40 человек – 20 пациентов с ЯК различной степени тяжести (основная группа) и 20 соматически здоровых лиц (контроль). У всех пациентов диагноз ЯК был ранее верифицирован по результатам колоноскопии и прицельной биопсии с последующим гистологическим исследованием. Тяжесть течения ЯК определялась по индексу Мейо. Помимо этого, производилась лабораторная диагностика, в рамках которой были оценены показатели общего и биохимического (СРБ) анализа крови в обеих исследуемых группах. Средний возраст обследуемых составил 42±3,5 лет.

Результаты. При оценке лабораторных показателей у пациентов с ЯК отмечался лейкоцитоз (11,4±0,68 г/л), а также увеличение значения СРБ (9,6±1,5 мг/л) по сравнению с группой контроля. При интерпретации индекса Мейо у большинства пациентов отмечалась средняя степень тяжести основного заболевания. В результате секвенирования кишечной микробиоты в основной группе по сравнению с контролем было выявлено достоверное снижение представителей нормальной микрофлоры кишечника – основных продуцентов короткоцепочных жирных кислот, увеличение бактерий патогенного кластера и сульфатредуцирующих бактерий.

Заключение. Обнаружено значительное снижение показателей нормальной микрофлоры, увеличение патогенного кластера бактерий у пациентов с ЯК. Полученные данные могут послужить основой для усовершенствования диагностики этой патологии.

Ключевые слова: микробиота кишечника, неспецифический язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, индекс Мейо.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: С.Н. Лагутина, П.А. Чижков, А.А. Зуйкова, И.С. Добрынина, В.Н. Попов. Клинико-диагностическое значение кишечной микробиоты в развитии неспецифического язвенного колита.

Терапия. 2023; 9(7): 17–21.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.17-21>

CLINICAL AND DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF INTESTINAL MICROBIOTA IN THE DEVELOPMENT OF NON-SPECIFIC ULCERATIVE COLITIS

LAGUTINA S.N.¹, CHIZHKOV P.A.², ZUYKOVA A.A.¹, DOBRYNINA I.S.¹, POPOV V.N.²

¹N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

²Voronezh State University

Abstract. Currently, inflammatory bowel diseases with an autoimmune type of lesion (ulcerative colitis, Crohn's disease) occupy a leading position among gastrointestinal tract (GIT) pathologies. Changes in the generic composition of the intestinal microbiota may be an early diagnostic sign of autoimmune inflammation.

The aim: to assess the biodiversity of the gut microbiota in patients with ulcerative colitis (UC).

Material and methods. 16s-RNA genetic sequencing (the main method for studying intestinal microbiota) was carried out on 40 persons – 20 patients with UC of varying severity (main group) and 20 somatically healthy individuals (control group). In all patients, the diagnosis of UC was previously verified accordingly to the results of colonoscopy and targeted biopsy followed by histological examination. The severity of the course of UC was identified by Mayo index. In addition, laboratory diagnostics was carried out. It contained the estimation of indexes of general and biochemical (CRP) blood tests in both study groups. The average age of examined patients was $42 \pm 3,5$ years.

Results. When assessing laboratory parameters, patients with UC showed leukocytosis ($11,4 \pm 0,68$ g/l), as well as an increase in CRP ($9,6 \pm 1,5$ mg/l) comparatively to the control group. When interpreting Mayo index, most patients had an average severity of the underlying disease. As a result of sequencing of the intestinal microbiota in the main group, comparatively to the control one, a significant decrease in representatives of the normal intestinal microflora – the main producers of short-chain fatty acids, and an increase in bacteria of the pathogenic cluster and sulfate-reducing bacteria were revealed.

Conclusion. A significant decrease in normal microflora and an increase in the pathogenic cluster of bacteria in patients with UC were found. The obtained data can form the basis for improving the diagnosis of this pathology.

Key words: intestinal microbiota, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, Mayo index.

The author declares no conflict of interests.

For citation: Lagutina S.N., Chizhkov P.A., Zuykova A.A., Dobrynina I.S., Popov V.N. Clinical and diagnostic importance of intestinal microbiota in the development of non-specific ulcerative colitis. *Therapy*. 2023; 9(7): 17–21.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.17-21>

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире среди патологий кишечника преобладают заболевания с аутоиммунным типом воспаления – язвенный колит (ЯК), болезнь Крона, осложненные формы которых занимают лидирующие позиции в структуре гастроэнтерологической патологии. К возможным осложнениям неспецифического язвенного колита относится колоректальный рак, зачастую встречающийся у пациентов среднего и молодого возраста. Поэтому своевременная диагностика воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) на латентной стадии – крайне важная и актуальная задача медицинской практики.

Нормальные процессы функционирования кишечника связаны с количественным составом определенных бактерий. Именно динамические изменения родового и видового состава кишечных микроорганизмов, а также их численности служат предикторами развития ВЗК [1, 2]. Существует ряд причин, обуславливающих развитие таких изменений на ранней стадии; среди них особенности формирования кишечной микробиоты, а также преобладание определенных кластеров микроорганизмов с последующим формированием биотипа, определение которых способно диагностировать заболевание на латентной стадии. Эти данные указывают на исследование кишечной флоры как на эффективный способ профилактики развития

ЯК, а также предотвращения возникновения тяжелых форм и осложнений, что способно значительно улучшить качество жизни пациентов с данной патологией [3, 4].

Цель исследования – оценка родовидового биоразнообразия кишечной микробиоты у пациентов с ЯК в зависимости от степени его тяжести.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнено 16s-РНК-секвенирование микробиома кишечника у 20 пациентов с подтвержденным (по результатам колоноскопии с прицельной биопсией) ЯК и у 20 соматически здоровых человек, сформировавших контрольную группу. Средний возраст обследуемых пациентов составил $42 \pm 3,5$ лет.

У пациентов обеих групп было проведено исследование показателей общего (лейкоциты, лимфоциты, моноциты, скорость оседания эритроцитов) и биохимического (С-реактивный белок) анализа крови. Для последующей оценки биоразнообразия кишечной микробиоты (методом 16-S РНК секвенирования) был выполнен забор материала (кала) в стерильную емкость. Исследование проводилось согласно протоколу с помощью секвенатора (Zymo Research, Лос-Анджелес, Калифорния). Область V3 гена 16-S РНК была выбрана для подготовки библиотеки и дальнейшего секвенирования с использованием платформы Ion Torrent

PGM, универсальных праймеров 337-F (50-GAC-TCC-TAC-GGG-AGG-CWG-CAG-30) и 518-R (50-GTA-TTA-CCG-CGG-CTG-CTG-30) и набора 5X Screen Mix-HS Master Mix Kit (Россия). После этого продукты ПЦР очищали с использованием магнитных частиц и приступали непосредственно к приготовлению библиотек для секвенирования. Далее осуществлялась статистическая обработка полученных данных методом прямого моделирования при помощи программ Microsoft Excel, Statistics.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди пациентов с ЯК с учетом показателей индекса Мейо, отражающего степень тяжести патологии (количество дефекаций, наличие крови в стуле, состояние слизистой оболочки кишечника, общее состояние пациента), в 45% случаев имела место средняя (Индекс Мейо – 2 балла), в 25% – легкая (0,5 баллов) и в 40% – тяжелая (4 балла) степень заболевания. Исследуемые лабораторные показатели (лейкоцитарная формула, С-реактивный белок) участников из обеих групп исследования представлены в таблице 1. Отметим, что у пациентов с ЯК по сравнению с контрольной группой наблюдалось значимое увеличение лейкоцитов ($11,4 \pm 0,68$ г/л), с преобладанием нейтрофилов ($74 \pm 2,1\%$), С-реактивного белка ($9,6 \pm 1,5$ мг/л).

В результате секвенирования микробиома кишечника у пациентов с ЯК было выявлено значительное снижение показателей пробиотических

штаммов бактерий – отсутствие или крайне низкое содержание ($<0,02\%$) *Bifidobacterium*, *Lactobacterium*. Также у пациентов с ЯК было установлено снижение доли основных представителей нормальной микрофлоры кишечника по сравнению с контролем (табл. 2).

Стоит отметить низкие значения основных представителей кишечной микробиоты – *Bacteroides*, *Faecalibacterium* у пациентов с ЯК. Эти типы бактерий поддерживают нормальное функционирование кишечника, моделируют его функции, способствуют усвоению питательных веществ, диверсифицируют кишечную микробиоту.

Также среди исследуемых с подтвержденным диагнозом ЯК отмечалось увеличение показателей патогенных бактерий: *Fusobacterium* – $0,2 \pm 0,1\%$ (при референтном значении $0-0,02\%$); *Escherichia coli* – $5,4 \pm 0,26\%$ ($0,01-1,0\%$); *Campylobacter* – $2,6 \pm 0,15\%$ ($0-0,02\%$); *Clostridium sensu stricto* – $3,4 \pm 0,62\%$ ($0-0,02\%$). Увеличение процентного содержания данных бактерий может свидетельствовать о повышенной выработке активных метаболитов, подавлении роста колоний микроорганизмов, представляющих нормальную микрофлору кишечника, и обусловленных этим нарушениях защитного и слизистого барьеров. Отдельного внимания заслуживает увеличение у пациентов с ЯК кластера сульфатредуцирующих бактерий (*Bilophila* – $3,1 \pm 0,1\%$, *Desulfovibrio* – $2,7 \pm 0,1\%$), что может определять тяжесть аутоиммунного воспаления вследствие массивной выработки ими активных метаболитов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Бактерии нормофлоры (*Bacteroides*, *Faecalibacterium*) сдерживают колонизацию желудочно-кишечного тракта патогенами, способствуют формированию зрелой иммунной системы, правильному развитию иммунной толерантности. Эти бактерии помогают организму эффективно использовать питательные вещества, одновременно создавая условия для нормального функционирования других бактерий. В многочисленных исследованиях сообщалось о связи между ВЗК и нарушением баланса флоры *Bacteroides*. Низкий уровень этих представителей кишечной

Таблица 1. Данные лабораторной диагностики в исследованных группах

Показатели	Основная группа (пациенты с неспецифическим язвенным колитом), n=20	Контрольная группа (соматически здоровые лица), n=20
	Средние значения	
Лейкоциты, г/л	$11,4 \pm 0,68$	$5,6 \pm 0,75$
Лимфоциты, %	$26 \pm 2,5$	$18 \pm 2,3$
Нейтрофилы, %	$74 \pm 2,1$	$48 \pm 1,6$
С-реактивный белок, мг/л	$9,6 \pm 1,5$	$0,95 \pm 0,06$

Таблица 2. Показатели родового состава кишечной микробиоты в исследованных группах

Показатели	Референтные значения	Основная группа (пациенты с неспецифическим язвенным колитом), n=20	Контрольная группа (соматически здоровые лица), n=20
		Средние значения	
<i>Faecalibacterium</i> , %	5–8,5	$1,9 \pm 0,05$	$5,1 \pm 0,04$
<i>Roseburia</i> , %	0,5–4	$0,12 \pm 0,01$	$1,85 \pm 0,25$
<i>Akkermansia</i> , %	0,5–3	$0,09 \pm 0,01$	$2,75 \pm 0,2$
<i>Bilophila</i> , %	0–0,5	$3,1 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,1$
<i>Desulfovibrio</i> , %	0,02–0,9	$2,7 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,1$

микробиоты может быть ассоциирован с развитием хронического воспаления, которое наблюдается у пациентов с ЯК [5]. Барьерная функция кишечника, особенно роль плотных межэпителиальных контактов, является важнейшей частью общей функции желудочно-кишечного тракта. Увеличение кишечной проницаемости служит патогенетическим механизмом, лежащим в основе аутоиммунных и воспалительных состояний. Определение повышенных значений патогенного кластера бактерий связано с их активностью и наличием множества дополнительных пангеномных последовательностей с факторами вирулентности, включая 44 аутопереносителя (система секреции V типа) и 13 адгезии, участвующих в потенциальном воспалении слизистой оболочки кишечника. Действительно, анализ транскриптома позволил установить, что такие специфические дополнительные гены, как множественные T5SS, демонстрируют заметно повышенную экспрессию. Это означает, что рост числа данных бактерий может усиливать экспрессию потенциальных факторов вирулентности. Данный процесс приводит к повышенной выживаемости патогенов против других кишечных микроорганизмов и высокому риску поражения эпителия кишечника. При ЯК в развитии хронического воспаления участвуют клетки Th2 и Th17 с вовлечением интерлейкинов (ИЛ) различных типов. Ключевую роль во взаимодействии с кишечной микробиотой с целью поддержания гомеостаза и обеспечения защитных функций кишечного барьера, а также в регуляции адаптивного иммунитета и баланса Th17/Treg

может играть ИЛ-33. При этом сигнальная ось ИЛ-33/ST2 (через индукцию ИЛ-4-зависимого иммунного ответа) вовлечена в развитие ВЗК, в том числе при ЯК: в активной фазе этих заболеваний растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (sST2), секретируется провоспалительными T-клетками кишечника, а количество защитных ST2 – экспрессирующих Treg, значимо уменьшается. Известно, что метаболиты сульфатредуцирующих бактерий способны напрямую воздействовать на этот механизм, что может определять тяжесть аутоиммунного воспаления в активной фазе заболевания, когда уже происходит образование язвенных дефектов в слизистой оболочке кишечника [6, 7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании было выявлено достоверное снижение показателей нормальной микрофлоры кишечника, а также значительное увеличение патогенного кластера бактерий у пациентов с ЯК. Установлено значимое уменьшение биоразнообразия кишечной микробиоты в группе пациентов с ЯК относительно группы контроля. При этом указанные изменения наблюдались у 15% пациентов на ранней стадии основного заболевания, что может служить новым диагностическим критерием для определения прогноза течения, а также фактором своевременной коррекции симптомов ЯК и улучшения качества жизни каждого конкретного пациента.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lin L., Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunology*. 2017; 18(1): 2. <https://dx.doi.org/10.1186/s12865-016-0187-3>.
2. Derovs A., Laivacuma S., Krumina A. Targeting microbiota: What do we know about it at present? *Med (Kaunas)*. 2019; 55(8): 459. <https://dx.doi.org/10.3390/medicina55080459>.
3. Burakova I., Smirnova Y., Gryaznova M. et al. The effect of short-term consumption of lactic acid bacteria on the gut microbiota in obese people. *Nutrients*. 2022; 14(16): 3384. <https://dx.doi.org/10.3390/nu14163384>.
4. Chattopadhyay I., Dhar R., Petusami K. et al. Exploring the role of the gut microbiome in colon cancer. *Applied Biochemistry Biotechnol*. 2021; 193(6): 1780–99. <https://dx.doi.org/10.1007/s12010-021-03498-9>.
5. Loke Y.L., Chew M.T., Ngeow Y.F. et al. Colon carcinogenesis: The interplay between diet and gut microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 603086. <https://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.603086>.
6. Sanchez-Alcoholado L., Ramos-Molina B., Otero A. et al. The role of the gut microbiome in colorectal cancer development and therapy response. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(6): 1406. <https://dx.doi.org/10.3390/cancers12061406>.
7. Sekizuka T., Ogasawara Y., Ohkusa T., Kuroda M. Characterization of *Fusobacterium varium* Fv113-g1 isolated from a patient with ulcerative colitis based on complete genome sequence and transcriptome analysis. *PLoS One*. 2017; 12(12): e0189319. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0189319>.

Поступила/Received: 10.03.2023

Принята в печать/Accepted: 10.09.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Светлана Николаевна Лагутина, ординатор кафедры поликлинической поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. E-mail: svlagutina97@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3730-5265>

Павел Андреевич Чижков, аспирант кафедры генетики, цитологии и биоинженерии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». Адрес: 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, д. 1. E-mail: qooler@yandex.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5626-0579>

Анна Александровна Зуйкова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. E-mail: zuikova-therapia@vrngmu.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5378-4959>

Ирина Сергеевна Добрынина, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. E-mail: dobrynina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4849-0200>

Василий Николаевич Попов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой генетики, цитологии и биоинженерии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. E-mail: pvn@vsuet.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1294-8686>

ABOUT THE AUTHORS:

Svetlana N. Lagutina, resident of the Department of outpatient therapy, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 394036, Voronezh, 10 Studencheskaya Str. E-mail: svlagutina97@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3730-5265>

Pavel A. Chizhkov, postgraduate student of the Department of genetics, cytology and bioengineering, Voronezh State University. Address: 394018, Russia, Voronezh, 1 Universitetskaya Sq. E-mail: qooleer@yandex.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5626-0579>

Anna A. Zuikova, MD, professor, head of the Department of polyclinic therapy, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 394036, Voronezh, 10 Studencheskaya Sq. E-mail: zuikova-therapia@vrngmu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5378-4959>

Irina S. Dobrynina, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of polyclinic therapy, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 394036, Voronezh, 10 Studencheskaya Sq. E-mail: dobrynina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4849-0200>

Vasily N. Popov, MD, professor, head of the Department of genetics, cytology and bioengineering, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 394036, Voronezh, 10 Studencheskaya Sq. E-mail: pvn@vsuet.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1294-8686>

© Коллектив авторов, 2023

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

О.Л. АРЯМКИНА¹, И.Ю. ДОБРЫНИНА^{1,2}, А.Ю. БИЕК^{1,2}, А.Р. САИТОВ^{1,2}, Л.В. ТАРАСОВА^{1,3}, А.В. ЗАПЕВАЛОВ¹, П.В. ГРИШМАНОВСКИЙ¹, О.Н. ГРИШМАНОВСКАЯ¹

¹БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет»

²БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница»

³ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары



Аннотация. В работе представлены данные о возможности диагностики неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и стратификации ее стадий у больных с метаболическим синдромом на основе разработанной ЭВМ-программы – неинвазивного калькулятора «Диагностика неалкогольной жировой болезни печени», размещенного на сайте Сургутского государственного университета. Предпосылками для его создания послужили увеличение числа больных с НАЖБП, протекающей в подавляющем большинстве случаев малосимптомно, эпидемии ожирения, сахарного диабета 2-го типа, составляющих основу метаболического синдрома, неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по сердечно-сосудистым заболеваниям, доказанная взаимозависимость между фибротической перестройкой печени и кардиоваскулярными событиями. Стадийность течения НАЖБП от стеатоза печени до неалкогольного стеатогепатита и цирроза в ходе ее естественного течения, необходимая полипрагмазия при метаболическом синдроме требуют оценки темпов прогрессирования этого заболевания печени для своевременного принятия решений по вопросам ведения пациентов.

Цель – показать возможность применения неинвазивного калькулятора для ранней диагностики НАЖБП и ее стадий у больных с коморбидностью при метаболическом синдроме.

Материал и методы. Проведено комплексное исследование на предмет наличия НАЖБП при метаболическом синдроме в двух группах из 2030 больных, у 96 из которых наряду с прочим определялась гипераммониемия.

Результаты и заключение. Предложенная методика – применение оригинального неинвазивного калькулятора «Диагностика неалкогольной жировой болезни печени» – позволяет на основе комплекса 9 клинических и лабораторных данных (наличие ожирения, артериальной гипертонии, гипергликемии, гепатомегалии, значения АЛТ, АСТ, результаты теста связи чисел, NAFLD Fibrosis Score, а также уровень аммиака крови как один из критериев печеночно-клеточной недостаточности) улучшить верификацию этого малосимптомного заболевания, а также стратификацию его стадий у пациентов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, ЭВМ программа диагностики и мониторинга неалкогольной жировой болезни печени.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. 12.05.2022 подана заявка на изобретение за № 2022112841/14(026707).

Для цитирования: О.Л. Арямкина, И.Ю. Добрынина, А.Ю. Биек, А.Р. Саитов, Л.В. Тарасова, А.В. Запевалов, П.В. Гришмановский, О.Н. Гришмановская. Возможности диагностики неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболически ассоциированной коморбидной патологией. Терапия. 2023; 9(7): 22–31.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.22-31>

POSSIBILITIES FOR DIAGNOSTICS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH METABOLICALLY ASSOCIATED COMORBID PATHOLOGY

ARYAMKINA O.L.¹, DOBRYNINA I.YU.^{1,2}, BIEK A.YU.^{1,2}, SAIKOV A.R.^{1,2}, TARASOVA L.V.^{1,3}, ZAPEVALOV A.V.¹, GRISHMANOVSKY P.V.¹, GRISHMANOVSKAYA O.N.¹

¹Surgut State University

²Surgut Regional Clinical Hospital

³I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary

Abstract. Article presents the data on the possibility of diagnosing non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and stratification of its stages in patients with metabolic syndrome based on the developed computer program – non-invasive calculator «Diagnostics of non-alcoholic fatty liver disease», posted on the website of Surgut State University. The background causes for its creation were an increase in the number of NAFLD patients, which occurs in the vast majority of cases with few symptoms, epidemics of obesity, type 2 diabetes mellitus, which form the basis of the metabolic syndrome, an unfavorable epidemiological situation in cardiovascular diseases, a proven interdependence between fibrotic liver reorganization and cardiovascular events. Staging of the course of NAFLD from hepatic steatosis to non-alcoholic steatohepatitis and cirrhosis during its natural clinical course, necessary polypharmacy in the metabolic syndrome require an estimation of the rate of that liver disease progression for timely accepting the decisions on patients' management.

The aim: to show the possibility of using a non-invasive calculator for the early diagnosis of NAFLD and its stages in patients with comorbidity in case of metabolic syndrome.

Material and methods. A complex study was carried out for the presence of NAFLD in metabolic syndrome in two groups of 2030 patients, 96 of which, along with other things, had hyperammonemia.

Results and conclusion. Suggested methodic – the use of the original non-invasive calculator «Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease» – allows, based on a complex of 9 clinical and laboratory data (presence of obesity, arterial hypertension, hyperglycemia, hepatomegaly, ALT, AST values, results of the number connection test, NAFLD Fibrosis Score, and also the level of ammonia in the blood as one of the criteria for hepatocellular insufficiency) to improve the verification of this oligosymptomatic disease, as well as the stratification of its stages in patients.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, computer program for diagnosing and monitoring of non-alcoholic fatty liver disease.

The authors declare no conflict of interests. On May 12, 2022, an application for an invention No. 2022112841/14 (026707) was requested.

For citation: Aryamkina O.L., Dobrynina I.Yu., Biek A.Yu., Saitov A.R., Tarasova L.V., Zapevalov A.V., Grishmanovsky P.V., Grishmanovskaya O.N. Possibilities for diagnostics of non-alcoholic fatty liver disease in patients with metabolically associated comorbid pathology. *Therapy*. 2023; 9(7): 22–31.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.22-31>

ВВЕДЕНИЕ

В связи с эпидемиями ожирения и сахарного диабета 2-го типа (СД 2) с начала века среди населения прогрессивно регистрируется все большее число больных с метаболически ассоциированной коморбидностью, представленной квинтетом, который, помимо вышеуказанных заболеваний, включает артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца (ИБС), атеросклероз и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) [1–5].

НАЖБП, определенная как самостоятельная нозология с конца прошлого века и не имеющая единого кода в МКБ-10, представляет собой хроническое диффузное заболевание печени метаболического генеза, протекающее стадийно – через стадии стеатоза, стеатогепатита (в первую очередь хронического неалкогольного стеатогепатита) с фибротической перестройкой печени от стадии F1 до F3 и далее до цирроза печени со всеми его клиническими и морфологическими (F4) параметрами или до гепатоцеллюлярной карциномы [6, 7]. Всемирная организация здравоохранения определила НАЖБП как «прогрессивную

форму» заболевания печени, а также констатировала ее взаимосвязь с сердечно-сосудистыми событиями [7–9]. В 2020 г. в связи с системным и многофакторным этиопатогенезом данного хронического заболевания было предложено экспертное консенсусное понятие – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП; metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease) [7, 10–16].

В полной мере оценить истинные масштабы распространенности НАЖБП из-за отсутствия регистрации ее форм сегодня не представляется возможным. Считается, что она встречается у 6,3–30–37% населения в целом, но в то же время значительно чаще (до 70–90%) наблюдается у лиц с ожирением, в первую очередь с морбидным ожирением и СД. По последним данным, частота НАЖБП в мире составляет 4613 новых случаев в пересчете на 100 000 человек [7, 8, 17–21].

Получены данные о четкой взаимосвязи между ожирением, СД 2 (этиопатогенетической основе метаболического синдрома), сердечно-сосудистыми заболеваниями и НАЖБП, что определяет прогрессивные темпы заболеваемости ею и позволяет рассматривать НАЖБП

как междисциплинарную проблему, ассоциированную с метаболическим синдромом [21–24]. Особое значение НАЖБП приобретает в связи со значительной распространенностью ожирения, СД 2 и сердечно-сосудистой метаболически ассоциированной патологии у жителей регионов Крайнего Севера и территорий, приравненных к ним, на которых проживает до 20% населения Земли [25]. Все вышесказанное послужило предпосылками для проведения нами исследования по изучению частоты встречаемости этого заболевания в регионе, приравненном к Крайнему Северу, и разработки метода ее ранней диагностики.

Цель исследования – показать возможность применения неинвазивного калькулятора для ранней диагностики НАЖБП и ее стадий у больных с метаболически ассоциированной коморбидной патологией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование выполняется в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры внутренних болезней БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет» по инициативной теме «Предикторы генеза развития, течения и исходов хронических и коморбидно протекающих соматических заболеваний» № АААА-А19-119062490051-6, зарегистрированной ЕГИСУ НИОКТР до 2022 г. и пролонгированной за № 123060100028-5 до 2025 г. в соответствии с требованиями законодательства России и биомедицинской этики. Методом сплошной выборки проведено *одномоментное рандомизированное контролируемое исследование* по набору больных.

Критерии включения: больные с метаболическим синдромом – СД 2, ожирением, артериальной гипертензией, ИБС.

Критерии невключения: больные с гепатитом вирусного, алкогольного, лекарственного генеза, стеатогепатитом иной этиологии, функциональными билиарными расстройствами на фоне метаболически ассоциированной коморбидной патологии.

В общей сложности на клинической базе университета в Сургутской окружной клинической больнице за период 2018–2020 гг. были обследованы 2030 больных с метаболически ассоциированной коморбидной патологией, отвечающие критериям включения в исследование и распределенные на две группы. У 1934 из них (1-я группа) с помощью применения неинвазивных калькуляторов целенаправленно проводился поиск неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) по стандартным критериям этого заболевания, а также выполнялась оценка патологий – компонентов метаболического синдрома (в первую очередь ожирения, СД 2, артериальной гипертензии, ИБС в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями) при исключении иной этиологии хронического гепатита [6–8, 26–28]. Еще у 96 больных (2-я группа), кроме

перечисленного, дополнительно исследовался уровень аммиака в капиллярной крови (в эту группу вошли пациенты, у которых была возможность проведения соответствующего анализа).

Были изучены клинико-лабораторные маркеры гепатита, оценены параметры ультразвукового исследования (УЗИ) печени для поиска стеатоза, гепатомегалии. Для диагностики фиброза печени, кроме транзитной эластометрии, применялись неинвазивные калькуляторы – APRI, FIB4, NAFLD Fibrosis Score, данные которых вводились в расчетные таблицы на телефоне [1, 7, 26, 29]. Параметры APRI-теста оценивались по индексу соотношения аспартатаминотрансферазы (АСТ) к числу тромбоцитов с диагностической значимостью теста 68,4–83%, FIB4 – по возрасту больного, содержанию АСТ, аланинаминотрансферазы (АЛТ), тромбоцитов с достоверностью 80–90%, NAFLD Fibrosis Score – по возрасту больного, индексу массы тела (ИМТ) по Кетле, наличию СД 2, содержанию АЛТ, АСТ, тромбоцитов и альбуминов в крови с диагностической чувствительностью 67% и диагностической специфичностью 97% [1]. Наиболее информативным в выполненной нами работе оказался калькулятор NFS, по результатам которого судят как об отсутствии фибротической перестройки печени, так и степени фиброза, что сопоставимо с результатами эластометрии по шкале METAVIR. Нами применялся онлайн-калькулятор <http://www.naflscore.com/>: при введении требуемых параметров искомые значения рассчитывались по формуле: $-1,675 + 0,037 \times \text{возраст (годы)} + 0,094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2) + 1,13 \times \text{гипергликемия или СД (да = 1, нет = 0)} + 0,99 \times \text{АСТ/АЛТ} - 0,013 \times \text{тромбоциты} (\times 10^9/\text{л}) - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)}$. Значения NAFLD Fibrosis Score менее -1,455 свидетельствуют об отсутствии фиброза, от -1,455 до +0,675 – о F1–FII стадии фиброза, от +0,675 и более – о FIII–FIV стадии, или выраженном фиброзе или циррозе печени [1, 30–32].

Диагностика печеночной энцефалопатии (ПЭ) проводилась по значениям теста связи чисел, или теста Рейтана. Значение теста менее 40 с расценивалось как отсутствие ПЭ, 40–60 с – как ее латентная стадия, 61–90 с – как ПЭ I стадии, 91–120 с – как ПЭ II стадии, 121–150 с – как ПЭ III стадии, более 150 с – ПЭ IV стадии [<https://testpecheni.com/#test-pecheni>].

Содержание аммиака в капиллярной крови во 2-й группе (n=96) определялось фотометрическим методом на портативном приборе Pocket Chem BA PA-4140 (Arkray, Япония) в тест-полосках, результат получали в течение 200 с [32, 33]. В референтной группе уровень аммиака не превышал 54 мкмоль/л, составив $36,7 \pm 2,85$ (95% доверительный интервал (ДИ): 30,8–42,6) мкмоль/л, что соответствовало параметрам нормоаммониемии. Значения свыше 55 мкмоль/л рассматривались как гипераммониемия.

У больных с метаболически ассоциированной коморбидной патологией по балльной системе рассчитывался риск формирования НАЖБП. Риск раз-

вития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у пациентов с морбидным ожирением определялся по таким критериям, как наличие артериальной гипертензии, СД 2, АСТ ≥ 27 МЕ/л, АЛТ ≥ 27 МЕ/л, апноэ сна; лицам европеоидной расы при выявлении каждого из этих параметров начислялось по 1 баллу, монголоидной – по 2 [19, 35]. При значениях 0–2 баллов риск НАСГ оценивается как низкий, при 3–4 – как промежуточный, при 5 – как высокий, при 6–7 – как очень высокий.

Подчеркнем, что мы расширили функции этого калькулятора при метаболическом синдроме, сделав возможным его применение у пациентов не только с морбидным ожирением. По аналогии с неинвазивным калькулятором оценки фиброза печени NAFLD Fibrosis Score нами был разработан другой неинвазивный калькулятор – «Диагностика неалкогольной жировой болезни печени» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022663710 с датой государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 19.07.2022), размещенный на сайте Сургутского государственного университета (<https://www.surgu.ru/naflddiag/naflddiag.html>). В этот онлайн-калькулятор следует внести 9 показателей больного, а именно наличие ожирения, гипергликемии, артериальной гипертензии и гепатомегалии, значения АЛТ, АСТ, теста связи чисел (тест Рейтана), NAFLD Fibrosis Score, уровня аммиака крови и затем нажать «Расчет». При оценке результатов, исходя из диапазонов значений, заложенных в калькуляторе, можно получить предположительный результат об отсутствии НАЖБП или ее стадии, что чрезвычайно важно в связи с малосимптомным течением этого заболевания. В рамках этого диагностического калькулятора – программы для ЭВМ – разработаны алгоритмы валидации, численной и логической обработки исходных данных для осуществления диагностического поиска. Алгоритмы представлены набором показателей с возможностью вводить, редактировать и удалять данные о наличии признаков, значениях лабораторных тестов, маркеров энцефалопатии и фиброза

печени, предоставлять врачам результаты обработки данных; таким образом, посредством этих алгоритмов реализуется автоматизированный диагностический процесс.

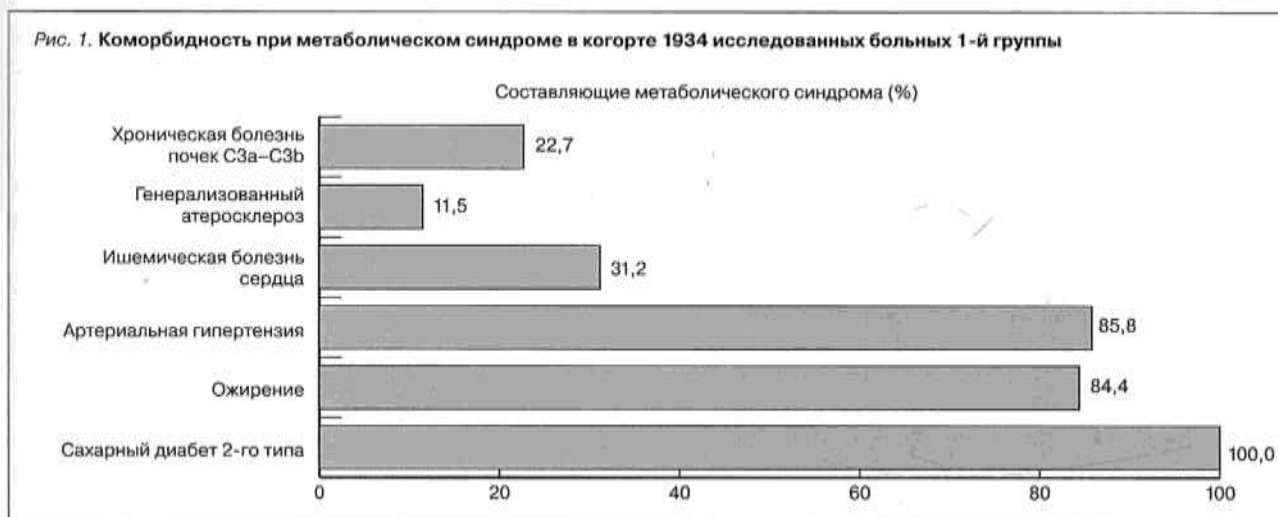
Статистическая обработка полученного нами фактического материала осуществлялась при помощи программы STATISTICA 10.0 с использованием параметрических и непараметрических методов, частотного, корреляционного и кластерного видов анализа. Рассчитывался диагностический коэффициент (ДК) по формуле, в которую включались факторы с достоверностью различий при информативности 0,5 и более: $10 \times \lg P_1/P_2$, где P_1 – относительная частота признака в первом верифицируемом состоянии, выраженная в долях от единицы; P_2 – относительная частота признака во втором верифицируемом состоянии, выраженная в долях от единицы. Информативность каждого из диагностических коэффициентов (J) рассчитывалась по формуле: $0,5 \times \text{ДК} \times (P_1 - P_2)$. Использовались сравнения балльных параметров при применении проблемного калькулятора. Величины различий $< 0,05$ и $0,001$ считались достоверными с 95% и с 99% вероятностью.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первый этап исследования был посвящен диагностике НАЖБП в группе из 1934 больных с метаболическим синдромом, представленным следующими коморбидными заболеваниями, – ожирением (84,4%) / избыточной массой тела (15,6%), СД 2 (100%), артериальной гипертензией (85,8%), ИБС (31,2%), мультисистемным атеросклерозом (11,5%) с поражением брахиоцефальных артерий (рис. 1).

Среди этих пациентов до включения в исследование диагноз НАЖБП был установлен лишь в 311 (16,1%) случаях. Она была представлена стеатозом ($n=116$; 37,3%), НАСГ ($n=180$; 57,9%) и циррозом печени ($n=15$, 4,8%), что согласуется с данными наших предыдущих исследований и результатами других исследователей [36–38]. В целом для пациентов, имеющих

Рис. 1. Коморбидность при метаболическом синдроме в когорте 1934 исследованных больных 1-й группы



НАЖБП с метаболически ассоциированной патологией, типично малосимптомное течение этого заболевания [1, 6, 7, 30–32]. При применении неинвазивного калькулятора NAFLD Fibrosis Score положительный результат был получен у 876 (45,2%) человек на стадиях фиброза печени F1–F4, что позволило заподозрить НАЖБП в 2,81 раз чаще, чем при ее диагностике стандартными методами. По результатам теста NAFLD Fibrosis Score, F1–F2 стадии фиброза печени по шкале METAVIR были определены у 273 (31,1%), F3–F4 – у 603 (68,9%) пациентов. Данные дополнительного исследования – эластометрии печени – показали полное совпадение с результатами неинвазивного теста.

Результаты проведенного кластерного анализа позволили установить четкую взаимосвязь между риском развития НАСГ при морбидном ожирении с гендерными особенностями пациентов (рис. 2).

Среди 96 больных 2-й группы были выявлены ожирение (n=83; 86,5%), в том числе морбидное ожирение в 14,6% случаев и избыточная масса тела в 13,5% с объемом талии $118,6 \pm 1,71$ (95% ДИ: 115,2–122,1; мин. – 103, макс. – 140) см у 33 мужчин и $119,0 \pm 1,44$ (95% ДИ: 116,1–121,9; мин. – 102, макс. – 145) см у 63 женщин; СД 2 (70,8%); артериальная гипертензия (94,8%), в том числе в 32,3% случаев осложненного течения с последствиями в виде острых нарушений мозгового кровообращения и постинфарктного кардиосклероза; ИБС (90,6%); ХБП (57,3%). Кардиоваскулярная патология и патология почек оказались значимыми для 2-й группы больных с ДК и J $13,7–138,1$ для артериальной гипертензии, с ДК и J $5,08–48,8$ – для ИБС и с ДК и J $3,7–22,5$ – для ХБП.

Во 2-й группе из 96 больных с метаболическим синдромом при углубленном исследовании НАЖБП в 34,4% случаев (n=33) была диагностирована на стадии стеатоза, в 49% (n=47) – на стадии НАСГ, в 16,6% (n=16) на стадии цирроза печени. Оценивая риск развития стеатогепатита по предложенной балльной системе у 96 больных, мы установили, что при стеатозе он соответствовал $5,33 \pm 0,12$ (95% ДИ: 5,08–5,57) баллам, т.е. высокому риску, при НАСГ – $5,44 \pm 0,09$ (95% ДИ: 5,24–5,64) баллам с градациями в 5, 6, 7 баллов у 31 (65,9%), 10 (21,2%) и 6 (12,9%) больных, что соответствует высокому и очень высокому риску. Наконец, при циррозе печени этот риск составил $6,5 \pm 0,22$ (95% ДИ: 6,02–6,97) баллов, что указывает на очень высокий риск развития НАСГ [34]. Оценка риска развития НАСГ позволяет улучшить его диагностику у пациентов с НАЖБП, как правило, имеющих малосимптомное течение заболевания.

Отметим, что у 96 пациентов 2-й группы НАЖБП была диагностирована впервые в процессе проведенного исследования.

Малосимптомное течение НАЖБП описывается практически всеми клиницистами [6, 7, 30–32]. По нашим данным, согласующимся с научной литературой, в обеих исследованных группах маркеры цитолиза – АЛТ и АСТ – не превышали $2,0 \pm 0,06$ (95% ДИ: 1,9–2,1), $1,74 \pm 0,05$ (95% ДИ: 1,64–1,85) и $2,73 \pm 0,53$ (95% ДИ: 1,64–3,8), $2,5 \pm 0,4$ (95% ДИ: 1,63–3,3) норм соответственно. Среди маркеров холестаза лишь уровни гамма-глутамилтранспетидазы достигали повышенных значений – $146,1 \pm 30,1$ (95% ДИ 85,8 – 206,3) у/л и $151,1 \pm 9,2$ (95% ДИ 105,1 – 196,8) у/л соответственно, тогда как уровни щелочной фосфатазы оставались в пределах нормальных значений. В обеих группах

Рис. 2. Взаимосвязь развития неалкогольной жировой болезни печени с различными факторами в древовидной диаграмме по определению расстояний связи



Примечание: НАСГ – неалкогольный стеатогепатит; ИМТ – индекс массы тела.

также регистрировались минимальная паренхиматозная желтуха, не превышающая показатели общего билирубина 32,0 мкмоль/л, и печеночно-клеточная недостаточность – гипоальбуминемия до 31,5±0,27 (95% ДИ: 31,0–32,1) и до 33,7±0,4 (95% ДИ: 32,9–34,6) г/л в двух группах соответственно. Цирроз печени соответствовал классам А и В в двух группах больных с 5,6±0,11 (95% ДИ: 5,4–5,8) и 7,37±0,36 (95% ДИ: 6,59–8,15) баллами по номенклатуре Чайлд–Пью соответственно, со стадиями с варикозно расширенных вен пищевода F2 и F3. Стадии фиброза печени диагностировались по результатам фибросканирования и расчета неинвазивных калькуляторов, среди которых наиболее информативным оказался NAFLD Fibrosis Score, что согласуется с данными литературы [1, 29–32]. Таким образом, формирование НАЖБП и ее естественное течение через стадии стеатоза – НАСГ – цирроза печени у больных с метаболическим синдромом доказывает, что основой ее развития служит метаболически ассоциированная патология [22–24, 30–32, 37, 38].

Особенностями формирования и течения метаболического синдрома у жителей Севера и приравненных к нему территорий, в частности в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре, являются превышающие общероссийские показатели заболеваемости ожирением, СД 2, артериальной гипертензией, а также преобладание высоко атерогенных фенотипов дислипидемии, в первую очередь IIa, что обуславливает и объясняет формирование НАЖБП [25, 36].

Как уже отмечалось, при метаболическом синдроме, протекающем с НАЖБП, у 96 пациентов 2-й группы мы определили параметры белкового обмена (табл.).

Таблица. Параметры белкового и азотистого обмена у исследованных пациентов 2-й группы (n=96)

№	Показатель	Значение M±m, 95% ДИ
1	Альбумины снижены (n=13; 13,5%)	33,7±0,37 (32,9–34,6)*
2	Аммиак (мкмоль/л)	103,6±4,7 (94,3–113,0)*
3	Аммиак повышен (n=87; 90,6%)	111,1±4,86 (101,3–120,7)*

Примечание: * – сравнение с нормой.

Гипоальбуминемия и гипергаммониемия относятся к маркерам печеночно-клеточной недостаточности, и почти двукратное превышение аммиака в крови является тому подтверждением [33, 34].

Полученные нами данные позволили уточнить не только клинко-эпидемиологические аспекты НАЖБП, но и предпосылки для ее ранней диагностики. Малосимптомное течение НАЖБП, потребность в сложной дифференциальной диагностике при выявлении цитолиза и холестаза (даже минимальных) с учетом полипрагмазии и лечения всего комплекса метаболически ассоциированной патологии, а также доказанные взаимосвязи между прогрессированием

фиброза печени до стадии цирроза и сердечно-сосудистыми событиями послужили основанием для разработки несколько иных подходов к диагностике этой формы хронического диффузного заболевания печени и его стадий. Это чрезвычайно важно, так как ранняя диагностика НАЖБП, контроль за ее течением позволят оптимизировать ведение и лечение больных с метаболическим синдром, проводить коррекцию фармакотерапии и влиять на качество и продолжительность жизни больных.

Еще раз расскажем о принципах использования разработанной нами программы «Диагностика неалкогольной жировой болезни печени». После запуска программы в компьютере или в смартфоне на платформе <https://www.surgu.ru/naflddiag/naflddiag.html> на экране отображается ее главное окно, на котором отображены параметры, значения, единицы измерения, кнопки «Расчет» и «Сбросить». В окне «Расчет» отобразится результат (рис. 3). Необходимо ввести значения в обозначенных единицах измерения или поставить галочку напротив параметров, при этом параметры NAFLD Fibrosis Score или рассчитываются здесь же или же при стадиях FI–FII, FIII–FIV указываются в соответствии со шкалой METAVIR как 1, 2, 3, 4.

Программа позволяет отобразить результат даже при введении одного параметра. В итоге в графе «Расчет» появится заключение: «Неалкогольная жировая болезнь печени маловероятна», «Есть риск развития НАЖБП, необходимо дообследование», «НАЖБП I стадия (стеатоз)», «НАЖБП II стадия (стеатоз)», «НАЖБП III стадия (цирроз)». Преимуществом предложенного метода является возможность указания просто самого факта ожирения без его степени и характеристики (морбидное, здорового или нездорового фенотипов), при избыточной массе тела (ИМТ <30) или нормальных показателях ИМТ по Кетле этот параметр не отмечается. При этом следует отметить, что, хотя ожирение входит в квинтет метаболического синдрома, даже при нормальной массе тела возможно наличие СД 2 как одной из этиопатогенетических основ этого синдрома, а следовательно, нельзя исключать и риск наличия НАЖБП [18].

В качестве иллюстрации работы программы «Диагностика неалкогольной жировой болезни печени» приводим пример верификации одной из стадий НАЖБП при ее использовании (рис. 4).

Применение разработанного в Сургутском государственном университете неинвазивного калькулятора позволило диагностировать НАЖБП не у 311 пациентов, как до начала исследования, а у 499 (25,8%) из 1934 коморбидных больных с метаболическим синдромом, т.е. в 1,61 раз чаще. При углубленном обследовании были установлены диагнозы НАЖБП на стадиях стеатоза (n=190; 38,1%), НАСГ (n=289; 57,9%) и цирроза печени (n=20; 4%) среди 1934 больных 1-й группы и НАЖБП на стадиях стеатоза (n=33; 34,4%), НАСГ (n=47; 49%) и цирроза печени (n=16; 16,6%) среди 96 больных 2-й группы.

Рис. 3. Главное окно программы «Диагностика неалкогольной жировой болезни печени» (Сургутский государственный университет)

Параметр	Значение	Ед. изм.
Ожирение	<input type="checkbox"/>	
Гипергликемия	<input type="checkbox"/>	
Артериальная гипертензия	<input type="checkbox"/>	
АЛТ	<input type="text"/>	МЕ/л
АСТ	<input type="text"/>	МЕ/л
Гепатомегалия	<input type="checkbox"/>	
Тест Рейтана	<input type="text"/>	сек.
Фиброз (NAFLD Fibrosis Score)	<input type="text"/>	
Аммиак	<input type="text"/>	мкмоль/л
<input type="button" value="Расчет >>"/>		<input type="text"/>
<input type="button" value="Сбросить"/>		

Рис. 4. Пример верификации с помощью программы «Диагностика неалкогольной жировой болезни печени» стадии II неалкогольной жировой болезни печени – неалкогольного стеатогепатита

Параметр	Значение	Ед. изм.
Ожирение	<input checked="" type="checkbox"/>	
Гипергликемия	<input checked="" type="checkbox"/>	
Артериальная гипертензия	<input checked="" type="checkbox"/>	
АЛТ	<input type="text" value="77"/>	МЕ/л
АСТ	<input type="text" value="98"/>	МЕ/л
Гепатомегалия	<input checked="" type="checkbox"/>	
Тест Рейтана	<input type="text" value="34"/>	сек.
Фиброз (NAFLD Fibrosis Score)	<input type="text" value="1"/>	
Аммиак	<input type="text" value="66"/>	мкмоль/л
<input type="button" value="Расчет >>"/>		<input type="text" value="НАЖБП II стадия (стеатогепатит)"/>
<input type="button" value="Сбросить"/>		

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проблема НАЖБП – прогрессивно увеличивающейся по распространенности патологии, которая формируется при метаболически ассоциированных заболеваниях, в первую очередь эндокринных (ожирении, СД 2) и сердечно-сосудистых (артериальной гипертензии, ИБС), является одной из важных проблем здравоохранения. Сложности диагностики НАЖБП обусловлены малосимптомно-

стью ее течения, развитием на фоне тяжелой коморбидной патологии, необходимостью дифференциальной диагностики с другими этиологическими формами стеатогепатита, в первую очередь лекарственного, алкогольного и гепатита С. При этом результаты стратификации стадий НАЖБП и ее влияние на прогрессирование заболевания от стадии стеатоза до НАСГ, цирроза печени и далее до гепатоцеллюлярной карциномы, а также на сердечно-сосудистые события определяют роль НАЖБП как

значимого компонента в квинтете метаболического синдрома.

Поиск дополнительных методов диагностики НАЖБП и мониторингования ее течения чрезвычайно важен. Применение балльной системы риска развития НАСГ, неинвазивных калькуляторов, позволяющих ориентировочно оценить наличие и степень фиброза, определение аммиака в крови и собственно гипераммониемии как еще одного важного маркера печеночно-клеточной недостаточности позволяют улучшить диагностику НАЖБП.

Разработанный нами углубленный метод неинвазивной диагностики НАЖБП и ее стадий, улучшает диагностический поиск этой формы хронического гепатита на всех стадиях его течения. Он доступен

врачам и амбулаторно-поликлинического звена, и стационаров, дает возможность на основе комплексных данных, а именно параметров метаболического синдрома (ожирение, гипергликемия, артериальная гипертензия) и гепатита (гепатомегалия, маркеры цитолиза (АЛТ, АСТ), печеночно-клеточная недостаточность (тест Рейтана, гипераммониемия), фибротическая перестройка печени по включенным в неинвазивный калькулятор результатам NAFLD Fibrosis Score), заподозрить НАЖБП и ее стадии при метаболическом синдроме и обследовать больных. Стратификация ориентировочных стадий НАЖБП позволяет также мониторировать состояние больного по активности гепатита и фибротической перестройке печени.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Драккина О.М., Буеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени как мультидисциплинарная патология. Серия «Библиотека терапевта». М.: Видокс, 2019; 104 с. [Drapkina O.M., Bueverov A.O. Non-alcoholic fatty liver disease as a multidisciplinary pathology. Series «Library for therapists». Moscow: Vidoks. 2019; 104 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-9500825-6-6. EDN: TQXHAD.
2. Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А., Кролевец Т.С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; (10): 57–65. [Livzan M.A., Gaus O.V., Nikolaev N.A., Krolevetz T.S. NAFLD: comorbidity and associated diseases. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019; (10): 57–65 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65>. EDN: DACLIE.
3. Токтогулова Н.А., Сыдыкбекова А.А., Сатаров У.А. Распространенность ультразвуковых признаков жирового гепатоза и сочетанных патологий у стационарных больных в Кыргызстане. Здравоохранение Кыргызстана. 2022; (4): 68–74. [Toktogulova N.A., Sydykbekova A.A., Satarov U.A. The prevalence of ultrasound signs of fatty hepatosis and comorbidities in hospital patients in Kyrgyzstan. Zdravookhraneniye Kyrgyzstana = Healthcare of Kyrgyzstan. 2022; (4): 68–74 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.51350/zdravkg2022.4.10.9.68>. EDN: XXXDZA.
4. Garteiser P., Castera L., Coupaye M. et al. Prospective comparison of transient elastography, MRI and serum scores for grading steatosis and detecting non-alcoholic steatohepatitis in bariatric surgery candidates. JHEP Rep. 2021; 3(6): 100381. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100381>.
5. Popa A., Sirlu R., Popescu A. et al. Ultrasound-based quantification of fibrosis and steatosis with a new software considering transient elastography as reference in patients with chronic liver diseases. Ultrasound Med Biol. 2021; 47(7): 1692–703. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2021.02.029>.
6. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В. с соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; (2): 22–37. [Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Golovanova E.V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: clinic, diagnostics, treatment (Recommendations for therapists, 2nd edition). Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology. 2017; (2): 22–37 (In Russ.)]. EDN: YHTWFF.
7. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. с соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; (1): 4–52. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021; (1): 4–52 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>. EDN: KJLOJV.
8. Широкова Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярный риск (обзор литературы). Фарматека. 2017; (2): 24–29. [Shirokova E.N. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk (literature review). Farmateka. 2017; (2): 24–29 (In Russ.)]. EDN: YIBVTV.
9. Широкова Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени, гиперлипидемия и сердечно-сосудистые риски. Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2017; (2): 74–76. [Shirokova E.N. Non-alcoholic fatty liver disease, hyperlipidemia and cardiovascular risks. Gastroenterologiya. Prilozheniye k zhurnaluu Consilium Medicum = Gastroenterology. Supplement to Consilium Medicum. 2017; (2): 74–76 (In Russ.)]. https://dx.doi.org/10.26442/2075-1753_19.8.2.74-76. EDN: ZTUTGP.
10. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени. Доктор.Ру. 2021; 20(4): 33–39. [Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. New aspects of non-alcoholic fatty liver disease. Doctor.Ru. 2021; 20(4): 33–39 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-4-33-39>. EDN: CFFIRM.
11. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016; 64(6): 1388–402. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
12. World Health Organization. ICD-11 Implementation or Transition Guide. 2019. URL: https://icd.who.int/en/docs/ICD-11%20Implementation%20or%20Transition%20Guide_v105.pdf [date of access – 01.09.2023].
13. Eslam M., Newsome P.N., Anstee Q.M. et al. A new definition for metabolic associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol. 2020; 73(1): 202–9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>.
14. Eslam M., Sanyal A.J., George J.; International Consensus Panel. MAFLD: A consensus driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. Gastroenterology. 2020; 158(7): 1999–2014.e1. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>.
15. Fouad Y., Waked I., Botlipo S. et al. What's in a name? Renaming «NAFLD» to «MAFLD». Liver Int. 2020; 40(6): 1254–61. <https://dx.doi.org/10.1111/liv.14478>.

16. Shi Z., Tuomilehto J., Kronfeld-Schor N. et al. The circadian syndrome predicts cardiovascular disease better than metabolic syndrome in Chinese adults. *J Intern Med.* 2021; 289(6): 851–60. <https://dx.doi.org/10.1111/joim.13204>.
17. Le M.H., Le D.M., Baez T.C. et al. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons. *J Hepatol.* 2023; 79(2): 287–95. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.040>.
18. Токтогулова Н.А., Султаналиева Р.Б., Тухватшин Р.Р., Калиев Т.К. Липидный обмен при неалкогольной жировой болезни печени у больных с различной массой тела в условиях среднегорья. *Терапевтический архив.* 2022; 94(12): 1361–1366. [Toktogulova N.A., Sultanaliyeva R.B., Tuxvatshin R.R., Kaliev T.K. Lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease in patients with different body weights in mid-mountain conditions. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2022; 94(12): 1361–1366 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.26442/00403660.2022.12.201998>. EDN: RFLQWI.
19. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. с соавт. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр [лечение морбидного ожирения у взрослых]. *Ожирение и метаболизм.* 2018; 15(1): 53–70. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Shestakova M.V. et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision [morbid obesity treatment in adults]. *Ozhireniye i metabolizm = Obesity and Metabolism.* 2018; 15(1): 53–70 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14341/omet2018153-70>. EDN: OIJNFF.
20. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. с соавт. Ожирение. *Consilium Medicum.* 2021; 23(4): 311–325. [Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Melnichenko G.A. et al. Obesity. *Consilium Medicum.* 2021; 23(4): 311–325 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200832>. EDN: GYUVLJ.
21. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каллунова В.Ю. с соавт. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14(5): 757–764. [Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Kalunova V.Yu. et al. Metabolic syndrome: history of development, main diagnostic criteria. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018; 14(5): 757–764 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764>. EDN: YPESEX.
22. Пальгова Л.К. Группы риска по развитию неалкогольной жировой болезни печени: кому и как проводить скрининг. Эффективная фармакотерапия. 2017; (16): 26–32. [Palgova L.K. Risk groups for the development of non-alcoholic fatty liver disease: who and how to screen. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2017; (16): 26–32 (In Russ.)]. EDN: YMHFND.
23. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. с соавт. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18(1): 5–66. [Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G. et al. Comorbid pathology in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019; 18(1): 5–66 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>. EDN: YXKKAP.
24. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. с соавт. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16(6): 5–56. [Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkova V.I. et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017; 16(6): 5–56 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>. EDN: ZVZGGR.
25. Верижникова Л.Н., Арямкина О.Л., Терентьева Н.Н. Соматическая патология у жителей Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. Бюллетень сибирской медицины. 2020; 19(2): 13–19. [Verizhnikova L.N., Aryamkina O.L., Terentyeva N.N. Somatic pathology among residents of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2020; 19(2): 13–19 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-13-19>. EDN: ZRLKZC.
26. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. с соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26(2): 24–42. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016; 26(2): 24–42 (In Russ.)]. EDN: YIYGHP.
27. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: обзор Европейских рекомендаций 2016 года. *Consilium medicum.* 2017; 19(8): 8–13. [Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a review of the 2016 European guidelines. *Consilium medicum.* 2017; 19(8): 8–13 (In Russ.)]. EDN: ZRSTGT.
28. Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени – взаимосвязи с метаболическим синдромом. РМЖ. 2018; 26(1–1): 34–40. [Babenko A.Yu., Laevskaya M.Yu. Non-alcoholic fatty liver disease – relationship with metabolic syndrome. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal.* 2018; 26(1–1): 34–40 (In Russ.)]. EDN: YAIZRJ.
29. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH clinical practice guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015; 63(1): 237–64. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006>.
30. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени. М.: Прима Принт. 2017; 64 с. [Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. Non-alcoholic fatty liver disease. Moscow: Prima Print. 2017; 64 p. (In Russ.)].
31. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. с соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины. С положениями консолидированных российских клинических рекомендаций [2022 г.]. 2-е издание. Серия «Клиническая гепатология». М.: Прима Принт. 2020; 68 с. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. et al. Non-alcoholic fatty liver disease from the standpoint of modern medicine. With the provisions of the consolidated Russian clinical guidelines [2022]. 2nd edition. Series «Clinical hepatology». Moscow: Prima Print. 2020; 68 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-6042241-5-1. EDN: CWZQFI.
32. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме. Пособие для врачей. Серия «Клиническая гепатология». М.: Прима Принт. 2020; 52 с. [Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Liver and biliary tract in metabolic syndrome. Manual for doctors. Series «Clinical hepatology». Moscow: Prima Print. 2020; 52 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-6044391-1-1. EDN: RECYQO.
33. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А. с соавт. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; (12): 4–23. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A. et al. Russian consensus «Hyperammonemia in adults». *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019; (12): 4–23 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-172-12-4-23>. EDN: SVRGXX.
34. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А. с соавт. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» (версия 2021). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; (3): 97–118. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A. et al. Russian consensus «Hyperammonemia in adults» (version 2021). *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2021; (3): 97–118. (In Russ.)].

- Alekseenko S.A. et al. Russian consensus «Hyperammonemia in adults» [version 2021]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; (3): 97–118 [In Russ.].
<https://dx.doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-97-118>. EDN: IXZDGZ.
35. Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013; 12(6): 41–82. [Expert consensus on an interdisciplinary approach to the management, diagnosis and treatment of patients with metabolic syndrome. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013; 12(6): 41–82 [In Russ.]]. EDN: RSYQYP.
36. Биек А.Ю., Сaitов А.Р., Бессонова А.Р. с соавт. Коморбидность при метаболическом синдроме у жителей региона, приравненного к Крайнему Северу. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2020; (2): 80–86. [Biek A.Yu., Saitov A.R., Bessonova A.R. et al. Comorbidity in metabolic syndrome among residents of a region equivalent to the Far North. *Vestnik SurGU. Meditsina = Bulletin of the Surgut State University. Medicine*. 2020; (2): 80–86 [In Russ.]].
<https://dx.doi.org/10.34822/2304-9448-2020-2-80-86>. EDN: THKKLI.
37. Лазебник Л. Б., Туркина С. В. НАЖБП-ассоциированная коморбидность. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; (10): 5–13. [Lazebnik L.B., Turkina S.V. NAFLD associated comorbidity. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; (10): 5–13 [In Russ.]].
<https://dx.doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-5-13>. EDN: VLADFI.
38. Маршалко Д.В., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: коморбидность, клиническое значение и методы диагностики фиброза печени. *Juvenis Scientia*. 2018; (2): 14–17 [In Russ.]. [Marshalko D.V., Pchelin I.Yu., Shishkin A.N. Non-alcoholic fatty liver disease: Comorbidity, clinical significance and diagnostic methods for liver fibrosis. *Juvenis Scientia*. 2018; (2): 14–17 [In Russ.]]. EDN: YSMUDU.

Поступила/Received: 02.04.2023

Принята в печать/Accepted: 02.09.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ольга Леонидовна Арямкина, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет». Адрес: 628403, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1. E-mail: arjam56@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0149-6103>

Ирина Юрьевна Добрынина, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», врач-эндокринолог БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница». Адрес: 628403, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1. E-mail: diu_surgut@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4849-0200>

Альфред Юлаевич Биек, выпускник аспирантуры кафедры внутренних болезней БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», врач-терапевт БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница». Адрес: 628408, г. Сургут, ул. Энергетиков, д. 14. E-mail: alfred_1991@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5786-8455>

Азиз Русланович Сaitов, выпускник аспирантуры кафедры внутренних болезней БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», врач-терапевт БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница». Адрес: 628408, г. Сургут, ул. Энергетиков, д. 14. E-mail: noghay_05@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2966-8277>

Лариса Владимировна Тарасова, д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». Адрес: 428015, г. Чебоксары, Московский проспект, д. 45. E-mail: tlarisagast18@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1496-0689>

Андрей Валентинович Запeвалов, к.т.н., доцент, зав. кафедрой автоматизации и компьютерных систем БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет». Адрес: 628403, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1. E-mail: zapevalov_av@surgu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1313-8913>

Павел Валерьевич Гришмановский, к.т.н., доцент кафедры автоматизации и компьютерных систем БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет». Адрес: 628403, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1. E-mail: grishmanovskiy_pv@surgu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2247-4409>

Ольга Николаевна Гришмановская, аспирант, старший преподаватель кафедры автоматизации и компьютерных систем БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет». Адрес: 628403, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1. E-mail: grishmanovskaya_on@surgu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3382-8920>

ABOUT THE AUTHORS:

Olga L. Aryamkina, MD, professor, head of the Department of internal medicine, Surgut State University. Address: 628403, Surgut, 1 Lenina Avenue. E-mail: arjam56@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0149-6103>

Irina Yu. Dobryнина, MD, professor, professor of the Department of internal medicine, Surgut State University, endocrinologist at Surgut Regional Clinical Hospital. Address: 628403, Surgut, 1 Lenina Avenue. E-mail: diu_surgut@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4849-0200>

Alfred Yu. Biek, graduate of the doctorate of the Department of internal medicine, Surgut State University, general practitioner at Surgut Regional Clinical Hospital. Address: 628408, Surgut, 14 Energetikov Str. E-mail: alfred_1991@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5786-8455>

Aziz R. Saitov, graduate of the doctorate of the Department of internal medicine, Surgut State University, general practitioner at Surgut Regional Clinical Hospital. Address: 628408, Surgut, 14 Energetikov Str. E-mail: noghay_05@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2966-8277>

Larisa V. Tarasova, MD, associate professor, professor of the Department of internal medicine, Surgut State University, head of the Department of hospital therapy, I.N. Ulyanov Chuvash State University. Address: 428015, Cheboksary, 45 Moskovsky Avenue. E-mail: tlarisagast18@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1496-0689>

Andrey V. Zapevalov, PhD in Technical Sciences, associate professor, head of the Department of automation and computer systems, Surgut State University. Address: 628403, Surgut, 1 Lenina Avenue. E-mail: zapevalov_av@surgu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1313-8913>

Pavel V. Grishmanovskiy, PhD in Technical Sciences, associate professor of the Department of automation and computer systems, Surgut State University. Address: 628403, Surgut, 1 Lenina Avenue. E-mail: grishmanovskiy_pv@surgu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2247-4409>

Olga N. Grishmanovskaya, postgraduate student, senior lecturer at the Department of automation and computer systems, Surgut State University. Address: 628403, Surgut, 1 Lenina Avenue. E-mail: grishmanovskaya_on@surgu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3382-8920>

Ю.В. Медведев, И.Г. Бакулин, 2023

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ СТАДИИ ФИБРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Ю.В. МЕДВЕДЕВ, И.Г. БАКУЛИНФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
г. Санкт-Петербург

Аннотация. Несмотря на наличие в клинической практике различных методов оценки фиброза печени, определение функционального состояния этого органа остается серьезной проблемой для специалистов различных направлений клинической медицины.

Цель – оценка и сравнение результатов лабораторных и инструментальных методов исследования с неинвазивным ^{13}C -метацетиновым дыхательным тестом (^{13}C -МДТ) для оценки функции печени.

Материал и методы. В ходе исследования у пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) различной этиологии оценивались показатели клинического и биохимического анализа крови, коагулограммы, а также исследовались результаты ^{13}C -МДТ. Производилась оценка фиброза печени в соответствии с существующим стандартом. ^{13}C -МДТ выполнялся для характеристики функционального резерва печени, который оценивался по скорости и объему метаболизма субстрата (^{13}C -метацетина) в системе цитохрома P450 1A2.

Результаты. В ходе исследования были выявлены пороговые значения уровня тромбоцитов, МНО, альбумина как биохимических маркеров поражения печени. Выделены значения кумулятивной дозы $^{13}\text{CO}_2$ для ^{13}C -МДТ при ХЗП, которые позволяют прогнозировать риск наличия фиброза.

Заключение. Различия, выявленные в результатах клинико-лабораторных методах исследования между группами, можно использовать как дифференциально-диагностические критерии выраженного фиброза и цирроза печени. В дальнейшем при применении полученных данных планируется выделение лабораторных маркеров, с помощью которых возможна ранняя диагностика выраженной стадии фиброза. Возможно использование лабораторных маркеров фиброза в сочетании с ^{13}C -МДТ для ранней диагностики выраженного фиброза и цирроза печени.

Ключевые слова: ^{13}C -метацетиновый дыхательный тест, фиброз печени, цирроз печени, лабораторная диагностика, биохимический анализ крови, клинический анализ крови, коагулограмма.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Ю.В. Медведев, И.Г. Бакулин. Клинико-лабораторные методы для оценки стадии фиброза при хронических заболеваниях печени.

Терапия. 2023; 9(7): 32–44.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.32-44>

CLINICAL AND LABORATORY METHODS FOR ESTIMATION THE STAGE OF FIBROSIS IN CASE OF CHRONIC LIVER DISEASES

MEDVEDEV YU.V., BAKULIN I.G.

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg

Abstract. Despite the presence in clinical practice of various methods for hepatic fibrosis estimation, assessing the functional state of that organ remains a serious problem for specialists in various areas of clinical medicine.

The aim: to evaluate and compare the results of laboratory and instrumental research methods with a non-invasive ^{13}C -methacetin analog test (^{13}C -MDT) for liver function estimation.

Material and methods. During the study, in patients with chronic liver diseases (CLD) of various etiologies, indexes of clinical and biochemical blood tests, coagulograms were measured, also results of ^{13}C -MDT were studied. Liver fibrosis was assessed according to current standards. ^{13}C -MDT was performed to characterize the functional reserve of the liver, which was assessed by the rate and volume of substrate metabolism [^{13}C -methacetin] in the cytochrome P450 1A2 system.

Results. During the study, threshold indexes for the level of platelets, INR, albumin as biochemical markers of liver damage were identified. The values of the cumulative dose of $^{13}\text{CO}_2$ for ^{13}C -MDT in CKD have been identified, which allow predicting the risk of fibrosis.

Conclusion. Differences identified in the results of clinical and laboratory research methods between groups can be used as differential diagnostic criteria for severe fibrosis and cirrhosis of liver. In the future, using the obtained data, it is planned to identify laboratory markers that can be used for early diagnosis of a pronounced stage of fibrosis. It is possible to use laboratory markers of fibrosis in combination with ^{13}C -MDT for early diagnosis of severe fibrosis and cirrhosis of the liver.

Key words: ^{13}C -methacetin breathing test, liver fibrosis, liver cirrhosis, laboratory diagnostics, biochemical blood test, clinical blood test, coagulogram.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Medvedev Yu.V., Bakulin I.G. Clinical and laboratory methods for estimation the stage of fibrosis in case of chronic liver diseases.

Therapy. 2023; 9(7): 32–44.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.32-44>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Цирроз печени входит в число шести основных причин смертности людей трудоспособного возраста (35–60 лет) в экономически развитых странах: в них, по разным данным, показатель смертности, ассоциированной с этим заболеванием, составляет от 14 до 30 человек на 100 тыс. населения [1–6].

В России в структуре смертности от болезней органов пищеварения на цирроз и фиброз печени в исходе хронических заболеваний печени (ХЗП) вирусного, алкогольного, аутоиммунного, метаболического генеза приходится более 50% смертей [7–9]. Фиброз и цирроз печени чаще выявляются у людей трудоспособного возраста, приводя к длительным периодам временной нетрудоспособности и инвалидизации [7, 10–13]. Ранняя диагностика ХЗП и фиброза печени представляется на данный момент серьезной проблемой, решение которой может способствовать своевременному и успешному лечению пациентов с гепатопатологией и снижению их смертности.

Фиброз печени – процесс, возникающий в результате альтерации ткани печени и сопровождающийся активацией воспалительного процесса, продукцией медиаторов межклеточного взаимодействия и, как следствие, трансформацией звездчатых клеток печени в миофибробласты [14–18]. Основными средствами диагностики фиброза печени служат неинвазивные методы (фиброэластометрия, фибротесты, ультразвуковое исследование с эластографией) и пункционная биопсия печени [19–21]. Исследования свидетель-

ствуют, что различные методы оценки фиброза печени демонстрируют сопоставимые результаты, что подтверждает возможность использования каждого из способов по отдельности или в комбинациях в случаях, когда результаты не противоречат друг другу [22–25].

Несмотря на наличие в клинической практике различных методов оценки фиброза печени, определение функционального состояния этого органа остается серьезной проблемой для специалистов различных направлений клинической медицины. В настоящее время в клинической практике для определения функционального резерва печени используются клиренс-тесты, среди которых наиболее изучен метод с индоцианином зеленым. Однако данный тест не показал связи с прогнозом и риском летальности при циррозе печени, что ограничивает его применение в повседневной практике [26–29].

^{13}C -дыхательные «печеночные» тесты, в отличие от методов диагностики фиброза печени, предоставляют информацию о функциональной активности и метаболической емкости органа и могут отражать динамику процесса, являясь неинвазивными, безопасными и легко воспроизводимыми. Имеются работы, указывающие на сильную прямую положительную корреляцию ($r=0,706$) между показателями ^{13}C -метацетинового дыхательного теста (^{13}C -МДТ) и результатами динамической гепатосцинтиграфии у больных с первичным и метастатическим поражением печени [30–33]. В то же время отсутствуют убедительные данные о взаимосвязи ^{13}C -МДТ и стадии фиброза печени. Указывается, что дыхательные тесты могли

бы сыграть важную роль в диагностике и лечении ХЗП различной этиологии, а также в трансплантологии, гепатобилиарной хирургии в до- и послеоперационном периодах [32, 34, 35].

Таким образом, представляется актуальным изучение возможностей применения ^{13}C -МДТ для скрининга и ранней диагностики нарушений функции печени при различных стадиях ее фиброза, что могло бы способствовать более эффективному проведению лечебно-профилактических мероприятий у пациентов данной категории.

Цель – оценка и сравнение результатов лабораторных и инструментальных методов исследования с неинвазивным дыхательным тестом для оценки функции печени ^{13}C -МДТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе проведенного исследования нами был комплексно обследован 101 пациент с ХЗП. Средний возраст больных составил 48 ± 14 лет. В исследовании приняли участие 55 (54,45%) мужчин и 46 (45,55%) женщин. Среди участников преобладали пациенты в возрасте 30–59 лет (табл. 1): их количество составило 68 человек (67,32%), что соответствует трудоспособному возрасту и подтверждает актуальность проблемы для России.

Исходя из установленной стадии фиброза печени, пациенты были разделены на 5 групп: стадия

фиброза F0 – 26 (25%), F1 – 23 (23%), F2 – 23 (23%), F3 – 12 (12%), F4 – 17 человек (17%).

Из распределения пациентов в зависимости от пола и стадии фиброза среди выделенных групп следует, что группы 1, 2, 3, 4 были сопоставимы по полу. В группе 5 (стадия фиброза F4) преобладали мужчины. Следует отметить, что в исследование были включены пациенты с циррозом печени класса А по Чайлд–Пью; больные с другими классами цирроза не участвовали в исследовании в связи с тяжестью состояния.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Критериями включения в исследование служили наличие ХЗП (на основании результатов комплексного обследования в соответствии с существующими стандартами – лабораторных данных, маркеров генетических и аутоиммунных заболеваний печени, данных ультразвукового исследования, эластометрии, фибротестов, биопсии печени и т.д.); наличие информированного согласия.

Критериями исключения были отказ от участия в исследовании; острый гепатит; ко-инфекция ВИЧ; возраст менее 18 и более 80 лет; тяжелая коморбидная патология.

Всем пациентам выполнялось общеклиническое исследование: клинический анализ крови, исследование биохимических показателей, во всех случаях выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости с опреде-

Таблица 1. Распределение исследованных пациентов по полу и возрасту

Пол	18–29 лет	30–44 года	45–59 лет	60–80 лет	Всего
Мужчины, n (%)	6 (5,94%)	22 (21,78%)	18 (17,82%)	9 (8,91%)	55 (54,45%)
Женщины, n (%)	3 (2,97%)	12 (11,88%)	16 (15,84%)	15 (14,85%)	46 (45,55%)
Всего, n (%)	9 (8,91%)	34 (33,66%)	34 (33,66%)	24 (23,76%)	101 (100,0%)

Рис. 1. Дизайн исследования



лением наличия асцита, диаметра воротной вены. Эзофагодуоденоскопия осуществлялась при наличии показаний, таких как необходимость уточнения эндоскопических признаков портальной гипертензии (варикозно расширенные вены пищевода, портальная гастропатия).

Лабораторные исследования проводились в образцах сыворотки крови, полученной из венозной крови, стандартными методами. Оценка клинического и биохимического анализа крови производилась на приборе «Спектрум» фирмы Abbott и аппарате Technicon. В клиническом анализе крови у больных определяли уровень гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов. В биохимическом анализе крови оценивалось общее содержание глюкозы, креатинина, аспаратаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТП), альбумина как биохимических маркеров поражения печени. Исследование выполнялось на биохимическом анализаторе Olympus-480 (Япония) стандартными наборами фирмы Roche (Швейцария).

УЗИ органов брюшной полости осуществлялось на аппаратах Medison SonoAce X8 компании Samsung с конвексным датчиком (частота 2 и 5 МГц). Методом УЗИ оценивались размеры печени и диаметр воротной вены, контуры, структура и эхогенность печени, а также внутривенные протоки и наличие образований печени.

Методы оценки фиброза печени

Пункционная биопсия печени (ПБП) в ходе исследования не выполнялась. Использовались данные биопсии печени, выполненной ранее, но не более чем за 6 мес до включения в исследование.

Оценка фиброза в используемых материалах биопсии печени проводилась в соответствии с полуколичественной шкалой METAVIR (F0 – фиброз отсутствует, F1 – портальный фиброз без септ, F2 – портальный фиброз с небольшим количеством септ, F3 – многочисленные септы без цирроза, F4 – цирроз). Также по этой шкале оценивалась активность воспаления (A0 – активность отсутствует, A1 – минимальная активность, A2 – умеренная активность, A3 – выраженная активность) [36].

В случае отсутствия данных ПБП выполнялись другие методы определения степени фиброза печени, такие как Фибротест, эластометрия печени с функцией оценки стеатоза по скорости затухания ультразвуковой волны (САР). При использовании методов Фибротесты применялись патентованные методы расчета степени фиброза по патентованным формулам компании BioPredictive.

Фибротест относится к биохимическим способам определения выраженности поражения печени и активности воспалительного процесса в ней.

Считается, что Фибротест может быть некорректным при диффузных заболеваниях соединительной ткани (ревматизме, ревматоидном артрите, системной красной волчанке, склеродермии и др.), наследственных гипербилирубинемиях, например при синдроме Жильбера, приеме любых лекарственных средств. Это ограничивает применение указанного метода у пациентов данной категории [37].

Фибротест – это специальный биохимический анализ крови, основанный на определении биомаркеров фиброза в крови пациента. Метод включает 5 биохимических показателей: альфа₂-макроглобулин (АМГ), гаптоглоблин (Hr), аполипопротеин А1 (Апо А1), ГГТП, общий билирубин. АктиТест – метод оценки активности воспаления, включающий перечисленные выше 5 показателей и дополнительно аланинаминотрансферазу (АЛТ) [38, 39]. На основе перечисленных показателей с учетом возраста пациента и пола рассчитывается значение, позволяющее при высокой чувствительности и специфичности определить стадию фиброза и степень активности воспаления [37]. При проведении Фибротеста и Актитеста используются математические формулы, которые для получения результата теста обрабатывают данные биохимических параметров поражения печени.

Показаниями к проведению Фибротеста и Актитеста являются не только ХЗП, но и подозрение на НАЖБП при повышении массы тела и сахарном диабете, частое употребление алкоголя, длительный прием лекарственных препаратов и т.д.

Эластометрия выполнялась на аппарате Fibroscan 502 touch. Соноэластография сдвиговой волной с применением аппарата проводилась натощак. Замеры печеночной ригидности осуществлялись в правой доле печени в положении пациента лежа на спине с максимально отведенной правой рукой. Было получено четыре измерения, результат выражен медианой измерений в килопаскалях (кПа, kPa). Для оценки стадии фиброза по шкале METAVIR использовалась следующая система критериев (при этом результаты фиброэластометрии, выраженные в килопаскалях, переводились в баллы): показатели эластичности печени ≤5,8 кПа соответствовали стадии фиброза F0, 5,9–7,2 кПа – F1, 7,3–9,5 кПа – F2, 9,6–12,5 кПа – F3, ≥2,6 кПа – F4.

Первичное определение стадии фиброза печени осуществлялась следующими методами: сочетание эластометрии с фибротестами или биопсия печени.

Также пациентам для оценки функции печени проводился тест ¹³C-МДТ: он выполнялся на газовом анализаторе IRIS согласно стандартной схеме выполнения дыхательного теста. Принцип дыхательного теста основан на метаболизме метациетина: субстрат принимают перорально, он всасывается в желудочно-кишечном тракте, проходит через кровоток, метаболизируется в печени, а затем

выводится через легкие в виде $^{13}\text{CO}_2$. По скорости вывода углеродной метки определяют скорость и объем метаболизма в системе CYP450 1A2 [40, 41].

Методика проведения ^{13}C -метацетинового дыхательного теста

Забор образцов выдыхаемого воздуха производится в течение 120 мин – перед приемом препарата, затем каждые 10 мин в первый час исследования и через каждые 20 мин в течение второго часа [42].

Первым метаболическим процессом, которому подвергается ^{13}C -метацетин, является О-деметилирование – отщепление меченной изотопом ^{13}C -метильной группы, происходящее при каталитическом воздействии энзимов системы цитохромов печени P450 с синтезом формальдегида. В дальнейшем метка входит в состав муравьиной кислоты и бикарбонат-иона и выводится через легкие в виде $^{13}\text{CO}_2$. Когда субстрат ^{13}C -метацетин попадает в организм, он проходит через кровоток, метаболизируется в печени (проходит деметилирование) с образованием ацетаминифена (парацетамола) и летучего соединения (формальдегида), который затем выводится через легкие в виде $^{13}\text{CO}_2$. Скорость и объем выведения субстрата определяют метаболическую функцию печени [33]. Таким образом, измеряя изотопный состав углерода в углекислоте выдыхаемого воздуха, получают информацию о скорости печеночного метаболизма.

Исследование проводится на инфракрасном (ИК) газовом анализаторе IRIS (Германия). Результаты каждого исследования представляют в виде зависимостей скорости вывода экзогенной углеродной метки (PDR) от времени и суммарной доли выведенной метки от времени [8, 9].

Учитывались такие показатели теста, как кумулятивная доза (CUM) ^{13}C (отражает объем метаболизированного субстрата, измеряется в процентах), доза в час (dose/h) (процент от введенной

дозы метацетина) и дельта над исходным уровнем (DOB), выраженная в промилле, в течение 120 мин. С помощью ^{13}C -МДТ у пациентов с ХЗП оценивали микросомальное окисление в печени, степень фиброза. Далее параметры ^{13}C -МДТ сравнивали с клинико-лабораторными параметрами больных.

В ходе изучения ^{13}C -МДТ исследователями выделены референсные значения данного теста (табл. 2–5) [43–46].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение исследованных пациентов в зависимости от этиологии ХЗП представлено на рисунке 2. Из представленных данных следует, что в

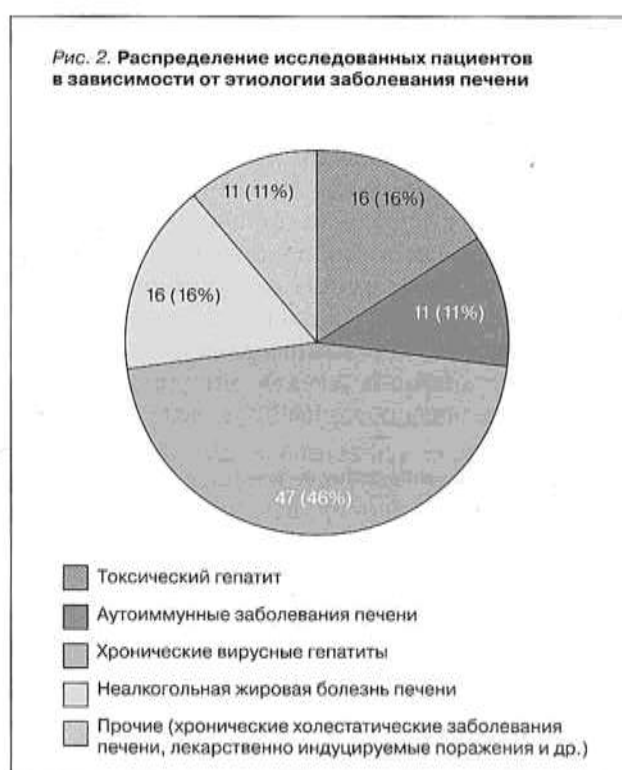


Таблица 2. Корреляция показателей кумулятивной дозы $^{13}\text{CO}_2$ с классом цирроза печени по шкале Чайлд–Пью [12]

Кумулятивная доза $^{13}\text{CO}_2$ к 120-й минуте, %	Интерпретация
31,0 (25,9–38,7)	Норма
13,6 (5,7–22,3)	Цирроз, класс А по Чайлд–Пью
3,1 (1,1–16,5)	Цирроз, класс В по Чайлд–Пью
0,6 (-1,1–3,5)	Цирроз, класс С по Чайлд–Пью

Таблица 3. Показатели ^{13}C -метацетинового дыхательного теста у здоровых лиц [11, 13]

Переменная	Здоровые добровольцы
Кумулятивная доза $^{13}\text{CO}_2$ к 120-й минуте (%)	>30%
Доза $^{13}\text{CO}_2$ в час (%)	Пик на 10–20-й минуте, затем прогрессивное снижение
Дельта над исходным уровнем к 20-й минуте (‰)	22,06±2,4‰ (p < 0,001)
Кумулятивная доза $^{13}\text{CO}_2$ к 60-й минуте	20,4±2,6% (p < 0,001)
Доза $^{13}\text{CO}_2$ в час к 20-й минуте	28,6% (p < 0,001)

Таблица 4. Референсные интервалы показателя «кумулятивная доза» $^{13}\text{CO}_2$ в процентах [10]

Время (мин)	Норма (среднее) \pm m	Норма (минимум–максимум)	
0	0,00 \pm 0,00	0,00	0,00
10	3,16 \pm 0,15	2,38	4,04
20	7,09 \pm 0,38	4,99	10,16
30	11,04 \pm 0,55	5,96	15,85
40	15,58 \pm 0,84	8,49	20,81
50	17,61 \pm 0,79	9,97	23,26
60	21,02 \pm 0,84	11,76	26,93
80	19,18 \pm 0,93	15,07	27,99
100	23,48 \pm 1,15	15,76	31,75
120	28,16 \pm 1,55	17,03	36,37

Таблица 5. Референсные интервалы показателя «дельта над исходным уровнем» (DOB) в промилле (‰) [10]

Время (мин)	Норма (среднее) \pm m	Норма (минимум–максимум)	
0	0,00 \pm 0,00	0,00	0,00
10	11,05 \pm 0,51	7,87	14,56
20	20,84 \pm 1,11	14,29	30,23
30	17,62 \pm 0,88	13,15	21,68
40	15,24 \pm 0,82	8,56	20,10
50	14,13 \pm 0,64	8,67	17,99
60	12,94 \pm 0,52	7,99	15,84
80	8,93 \pm 0,43	6,96	13,10
100	7,76 \pm 0,38	4,63	11,08
120	6,97 \pm 0,38	3,98	9,24

исследование вошли 47 пациентов (46%) с хроническими вирусными гепатитами В и С, 16 человек (16%) – с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), 16 (16%) – с токсическими (алиментарными) гепатитами, 11 человек (11%) – с аутоиммунными заболеваниями печени, 11 человек (11%) – с хроническими холестатическими заболеваниями печени, лекарственно-индуцированными поражениями печени (ЛИПП).

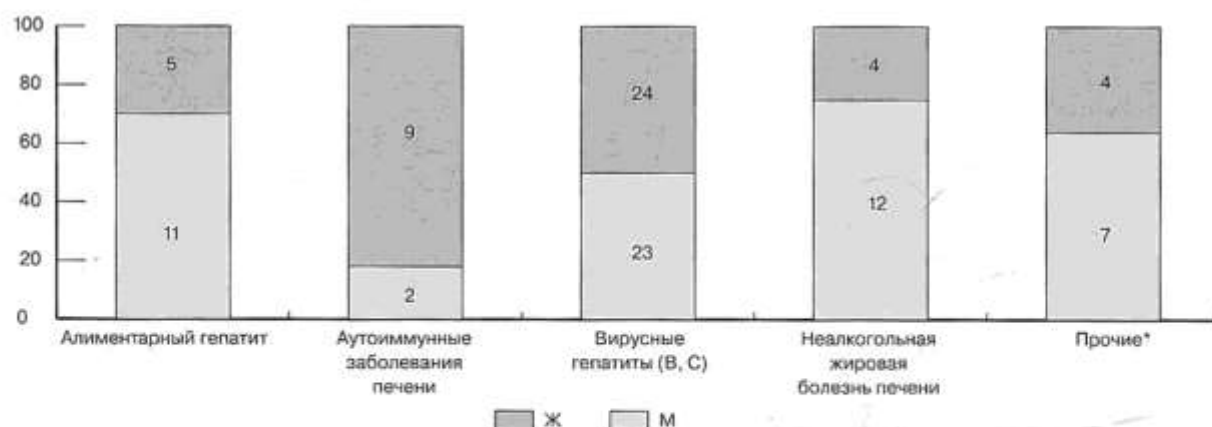
Распределение ХЗП по этиологии среди исследованных пациентов характеризовалась гендерными

различиями, отраженными на *рисунке 3*.

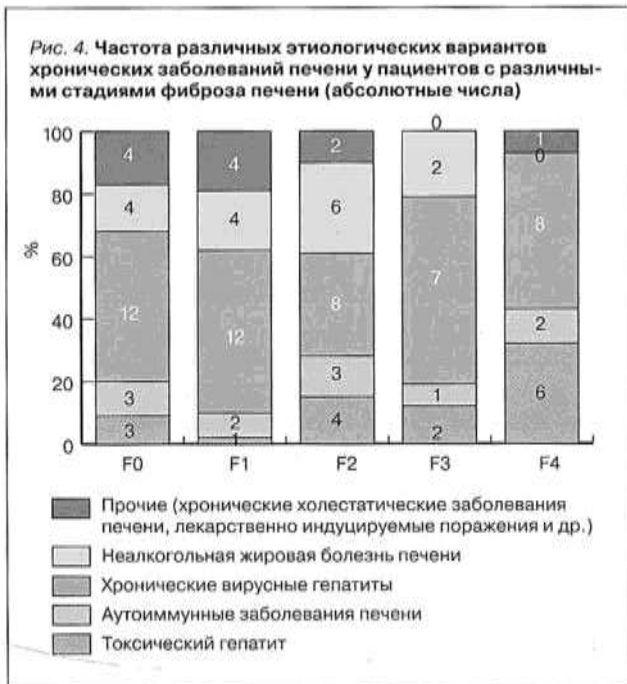
Алиментарный гепатит чаще встречался у мужчин (n=11; 68,75%), среди пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени отмечалось преобладание женщин (n=9; 81,81%). В группе вирусных гепатитов В и С соотношение женщин и мужчин было примерно равным – 51% и 49% соответственно. В группе с НАЖБП преобладали мужчины (n=12; 75%).

Из данных *рисунка 4* видно, что распределение этиологических вариантов ХЗП среди пациентов

Рис. 3. Распределение исследованных пациентов в зависимости от этиологии заболевания печени и пола



Примечание: * – хронические холестатические заболевания печени, лекарственно-индуцированные поражения печени и т.д.



с различными стадиями фиброза соответствовало нормальному ($p > 0,05$), с закономерным преоблада-

нием вирусных гепатитов, НАЖБП. Следует отметить, что в группе с циррозом печени (F4) численно доминировали пациенты с хроническими вирусными гепатитами и отсутствовали больные с НАЖБП.

Корреляция результатов лабораторного обследования и фиброза печени

В ходе исследования нами проводились сравнения в группах пациентов с различными стадиями фиброза по следующим показателям: уровень тромбоцитов, АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочной фосфатазы (ЩФ), альбумина сыворотки, билирубина общего, билирубина непрямого, креатинина, международное нормализованное отношение (МНО). Средние значения лабораторных показателей при начальных стадиях фиброза печени (F0–F2) представлены в *таблице 6*, при выраженном фиброзе – в *таблице 7*. В *таблице 8* приведены средние значения в общей группе пациентов.

Далее проводился анализ полученных результатов и попарное сравнение групп пациентов с различными стадиями фиброза печени. В результате него нами был получен перечень лабораторных показателей, которые достоверно отличались в группах с различными стадиями фиброза.

Таблица 6. Средние значения результатов лабораторных исследований пациентов с минимальным фиброзом печени, включенных в исследование (Me (Q1; Q3) – медиана (нижний квартиль; верхний квартиль))

Показатель	Стадии фиброза		
	F0	F1	F2
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	228 (200; 281)	224,5 (213; 243,5)	200 (185; 234)
АЛТ, Ед/л	21,5 (15; 37)	25 (19,8; 42)	29,5 (22; 55)
АСТ, Ед/л	24 (19,4; 31)	24,5 (19; 32)	25,5 (21; 35)
ГГТП, Ед/л	27,4 (15,5; 39,5)	26 (18,95; 53,5)	40,9 (19; 66)
ЩФ, Ед/л	60 (45; 74)	69 (49; 86)	71 (49; 113)
Альбумин, г/л	43,1 (41; 46,8)	43 (39,5; 45)	41,7 (40; 45)
Билирубин, мкмоль/л	10,9 (8,1; 13,5)	11 (8; 17)	13,6 (10,6; 18)
Креатинин, мкмоль/л	79,8 (70; 96,5)	79 (70; 88)	79,7 (70; 82,8)
МНО	1 (0,95; 1)	1 (0,96; 1,03)	0,995 (0,98; 1)

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТП – гамма-глутамилтрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; МНО – международное нормализованное отношение.

Таблица 7. Средние значения результатов лабораторных исследований пациентов с выраженным фиброзом печени, включенных в исследование (Me (Q1; Q3) – медиана (нижний квартиль; верхний квартиль))

Показатель	Стадии фиброза	
	F3	F4
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	200 (129,5; 262)	151,5 (123; 179)
АЛТ, Ед/л	46,4 (20; 138)	50 (26; 96)
АСТ, Ед/л	37 (25; 39)	61 (34; 149)
ГГТП, Ед/л	46 (40,2; 64)	130 (38; 335)
ЩФ, Ед/л	77 (66; 121)	152 (67,5; 314)
Альбумин, г/л	39,5 (33,6; 41)	39 (36; 44)
Билирубин, мкмоль/л	10,3 (9,4; 23)	20 (14,5; 30,3)
Креатинин, мкмоль/л	78,75 (75,3; 95,3)	74 (68; 85)
МНО	1,01 (1; 1,13)	1,155 (1; 1,29)

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТП – гамма-глутамилтрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; МНО – международное нормализованное отношение.

Между группами 1 и 2 достоверных отличий по лабораторным данным не было. Достоверные различия при попарном сравнении групп наблюдались по следующим параметрам:

- между группами 1 и 3 – по уровню тромбоцитов;
- между группами 1 и 4 – по АЛТ, АСТ, ЩФ, альбумину, МНО;
- между группами 1 и 5 – по всем исследуемым показателям, за исключением непрямого билирубина и креатинина;
- между группами 2 и 3 – по уровню тромбоцитов, непрямого билирубина;
- между группами 2 и 4 – по уровню альбумина, непрямого билирубина;
- между группами 2 и 5 – по всем исследованным лабораторным данным, за исключением тромбоцитов, альбумина, креатинина;
- между группами 3 и 4 – по уровню альбумина, МНО;
- между группами 3 и 5 – по всем исследованным лабораторным данным, кроме тромбоцитов, креатинина;
- между группами 4 и 5 – по уровням ГГТП, непрямого билирубина.

Учитывая обнаруженные отличия между группами, определенные пороговые значения таких лабораторных показателей, как АЛТ, АСТ, тромбоциты, ГГТП, ЩФ, альбумин, билирубин общий, МНО, могут использоваться (наряду с другими методами) как дифференциально-диагностические маркеры для диагностики начальных стадий фиброза и выраженного фиброза печени при обследовании больных с ХЗП.

Для оценки значения лабораторных показателей, полученных в результате исследования при различных стадиях фиброза печени, а также возможности прогнозирования выраженного фиброза печени была построена лог-регрессионная модель. В наибольшей степени с развитием выраженно-

го фиброза печени коррелировали такие показатели, как МНО, уровни тромбоцитов и альбумина. С использованием статистического метода «построение классификационных деревьев» были установлены пороговые значения указанных показателей и выявлены следующие закономерности: вероятность наличия выраженного фиброза при МНО >1,2 выше в 42,3 раза, при уровне тромбоцитов <180×10⁹/л – в 8,7 раз, при уровне альбумина <38 г/л – в 52,2 раза.

Анализ результатов ¹³C-метацетинового дыхательного теста

В первых трех группах (пациенты без фиброза, со стадиями фиброза F1, F2) достоверных различий в показателях ¹³C-МДТ выявлено не было. Вместе с тем наблюдалась тенденция к появлению различий в ухудшении функционального резерва с нарастанием фиброза печени при укрупнении выборки. Данный факт можно трактовать как возможность наличия дисфункции печени при любой стадии фиброза. Установлены статистически значимые различия между группой без фиброза печени (группа F0) и с фиброзом 3-й стадии (группа F3) по показателям дельты над исходным уровнем на 40-й (DOV-40; p=0,019), на 80-й (DOV-80; p=0,020), 100-й минуте (DOV-100; p=0,028).

Между пациентами из группы без фиброза (F0) и с фиброзом 4-й стадии (F4), а также между группами F1 и F4 обнаружены статистически значимые различия по всем показателям ¹³C-МДТ. В группах F1 и F3 достоверно отличались показатели дозы в час на 40-й минуте теста (p=0,025), DOV-40 (p=0,016). Группы F2 и F4 статистически значимо отличались по всем показателям и временным параметрам ¹³C-МДТ, кроме показателей дозы в час на 80-й минуте, дозы в час на 120-й минуте, DOV-80 и DOV-120. Между группами пациентов с фиброзом печени 1-й стадии (F1) и 4-й стадии (F4) были выявлены достоверные различия во всех

Таблица 8. Средние значения результатов лабораторных исследований в общей группе исследованных пациентов

Показатель	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Стандартная ошибка
Тромбоциты (×10 ⁹ /л)	213	179	248	8,656386
АЛТ, Ед/л	28	19	54	6,515065
АСТ, Ед/л	27	21	39	5,374382
ГГТП, Ед/л	38	22	73	14,29304
ЩФ, Ед/л	72	49	108	12,47878
Альбумин, г/л	41,8	39,4	45	0,612567
Билирубин, мкмоль/л	12	9,4	19	1,195774
Креатинин, мкмоль/л	79	70	87	3,028467
МНО	1	0,98	1,04	0,014874

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТП – гамма-глутамилтрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; МНО – международное нормализованное отношение.

показателях ^{13}C -МДТ по всем временным интервалам ($p < 0,01$).

Между группами F2 и F3 значимых различий по результатам ^{13}C -МДТ установлено не было ($p > 0,05$). У пациентов групп F3 и F4 различия были значимы по следующим параметрам ^{13}C -

МДТ: кумулятивная доза (CUM) от 30-й до 120-й минуты теста, доза в час (dose/h) – на 20, 30, 50-й минуте теста, DOB-20.

В *таблицах 9–11* отражены результаты попарного сравнения параметров ^{13}C -МДТ между группами по следующим показате-

Таблица 9. Попарное сравнение результатов ^{13}C -метацетинового дыхательного теста (^{13}C -МДТ) у исследованных пациентов в зависимости от стадии фиброза: показатель «кумулятивная доза» $^{13}\text{C}_2$

Показатели ^{13}C -МДТ	Стадии фиброза				
	F0/F4	F1/F2	F1/F4	F2/F4	F3/F4
p-value					
CUM-10	0,002	0,161	0,024	0,001	0,104
CUM-20	0,001	0,206	0,006	<0,001	0,062
CUM-30	<0,001	0,317	0,001	<0,001	0,036
CUM-40	<0,001	0,480	<0,001	<0,001	0,030
CUM-50	<0,001	0,643	<0,001	<0,001	0,028
CUM-60	<0,001	0,843	<0,001	<0,001	0,016
CUM-80	<0,001	0,993	<0,001	<0,001	0,026
CUM-100	<0,001	0,901	<0,001	<0,001	0,031
CUM-120	<0,001	0,748	<0,001	<0,001	0,030

Примечание. p – вероятность ошибки первого рода.

CUM – суммарная концентрация $^{13}\text{C}_2$ к исходу определенной минуты выполнения ^{13}C -метацетинового дыхательного теста.

Таблица 10. Попарное сравнение результатов ^{13}C -метацетинового дыхательного теста (^{13}C -МДТ) у исследованных пациентов в зависимости от стадии фиброза: показатель «доза в час» $^{13}\text{C}_2$

Показатели ^{13}C -МДТ	Стадии фиброза				
	F0/F4	F1/F2	F1/F4	F2/F4	F3/F4
p-value					
Dose/h-10	0,003	0,159	0,025	0,001	0,112
Dose/h-20	<0,001	0,486	0,001	<0,001	0,028
Dose/h-30	<0,001	0,852	<0,001	<0,001	0,031
Dose/h-40	<0,001	0,177	<0,001	<0,001	0,054
Dose/h-50	<0,001	0,093	<0,001	0,001	0,033
Dose/h-60	0,002	0,184	<0,001	0,017	0,078
Dose/h-80	0,003	0,377	0,005	0,064	0,263
Dose/h-100	<0,001	0,596	0,002	0,012	0,163
Dose/h-120	0,014	0,229	0,017	0,251	0,345

Примечание: p – вероятность ошибки первого рода.

Dose/h – доза в час $^{13}\text{C}_2$; число обозначает минуту выполнения ^{13}C -метацетинового дыхательного теста.

Таблица 11. Попарное сравнение результатов ^{13}C -метацетинового дыхательного теста (^{13}C -МДТ) у исследованных пациентов в зависимости от стадии фиброза: показатель «дельта над исходным уровнем»

Показатели ^{13}C -МДТ	Стадии фиброза				
	F0/F4	F1/F2	F1/F4	F2/F4	F3/F4
p-value					
DOB-10	0,002	0,162	0,021	0,002	0,108
DOB-20	<0,001	0,395	<0,001	<0,001	0,037
DOB-30	<0,001	0,904	<0,001	0,001	0,065
DOB-40	<0,001	0,501	<0,001	0,001	0,100
DOB-50	<0,001	0,472	<0,001	0,003	0,064
DOB-60	0,001	0,504	0,001	0,019	0,133
DOB-80	0,003	0,758	0,013	0,078	0,472
DOB-100	<0,001	0,998	0,003	0,015	0,225
DOB-120	0,010	0,490	0,034	0,195	0,464

Примечание: p – вероятность ошибки первого рода.

DOB – дельта над исходным уровнем на определенной минуте выполнения ^{13}C -метацетинового дыхательного теста.

лям: кумулятивная доза (CUM), доза в час (dose/h), DOB.

Пороговые значения кумулятивной дозы $^{13}\text{C}_2$ при проведении ^{13}C -МДТ получены с помощью статистического алгоритма «построение классификационных деревьев» (classification tree analysis statistics) и унвариантного анализа (ANOVA). Пороговые значения кумулятивной дозы в первые 30 мин теста, свидетельствующие о наличии риска фиброза печени, указаны в *таблице 12*.

ОБСУЖДЕНИЕ

ХЗП представляют серьезную проблему для здравоохранения как в России, так и за рубежом. Это связано с тем, что при всех ХЗП существует риск развития и прогрессирования фиброза печени, что в дальнейшем может приводить к циррозу печени, необходимости трансплантации печени, быть предпосылкой трансформации в гепатоцеллюлярную карциному, причиной развития осложнений и летального исхода. Таким образом, наличие и выраженность фиброза печени может определять продолжительность и прогноз жизни пациентов с ХЗП.

Для подбора адекватной и своевременной ХЗП необходима точная и быстрая оценка тяжести заболевания, а именно стадии фиброза печени. В последнее время ведется поиск «золотого» стандарта диагностики ХЗП с использованием как клинических, лабораторных, так и инструментальных данных. Кроме того, разработаны математические модели определения стадии фиброза.

В ходе нашей работы была выявлена взаимосвязь функционального резерва и дисфункции печени и стадии фиброза. Вопрос соответствия клинической картины, лабораторных, инструментальных данных, полученных при использовании современных методов, и стадии фиброза является до сих пор дискуссионным, однозначного мнения среди российских и зарубежных авторов на этот счет нет.

Ни один из современных способов диагностики стадии заболевания печени не способен выявить выраженность нарушения функции печени. Определение функционального состояния представляется важным при ведении пациентов с патологией печени. На основании литературных данных и полученных нами результатов представляется значимым введение ^{13}C -МДТ в клиническую практику. Этот метод не уступает в эффективности выявления и определения выраженности фиброза печени существующим методам диагностики, при этом он лишен присущих им недостатков, так как является неинвазивным, безопасным, репрезентативным и простым в исполнении.

Основным результатом проведенной нами работы можно считать совершенствование метода диагностики фиброза печени, предложение неинвазивного метода определения его стадии, а также способа диагностики цирроза печени; все это позволяет избежать выполнения инвазивных процедур, исключить риск осложнений, присущих пункционной биопсии печени.

Следует отметить, что нежелательных явлений за время проведения исследования, связанных с выполнением ^{13}C -МДТ, нами зарегистрировано не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различия, выявленные в результатах клинико-лабораторных методах исследования между группами, можно использовать как дифференциально-диагностические критерии выраженного фиброза и цирроза печени. В дальнейшем, при использовании полученных данных планируется выделение лабораторных маркеров, с помощью которых возможна ранняя диагностика выраженной стадии фиброза. Возможно использование лабораторных маркеров фиброза в сочетании с ^{13}C -МДТ для ранней диагностики выраженного фиброза и цирроза печени.

Таблица 12. Интерпретация показателей кумулятивной дозы $^{13}\text{C}_2$ в первые 30 мин проведения ^{13}C -метацетинового дыхательного теста

Кумулятивная доза, минуты	Значение кумулятивной дозы	Интерпретация
10	<1%	Риск наличия фиброза увеличивается в 2,5 раза
20	<2,5	Риск тяжелого фиброза увеличивается в 6,89 раза
30	<5,65	Риск цирроза увеличивается в 23,3 раза



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. с соавт. Бремя заболеваний печени в современном мире. Некоторые показатели качества ведения больных с циррозом печени в Сибирском федеральном округе. Доктор.Ру. 2019; (3): 6–10. [Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. et al. The burden of hepatic pathologies in the modern world. some quality parameters of management of patients with liver cirrhosis in the Siberian Federal District. Doctor.Ru. 2019; (3): 6–10 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2019-158-3-6-10>. EDN: CFPPVI.
2. Ивашкин В.Т. О состоянии организации медицинской помощи больным с заболеванием органов пищеварения в РФ: доклад на коллегии в Министерстве здравоохранения РФ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2004; 14(3): 4–9. [Ivashkin V.T. On the state of organization of medical care for patients with diseases of the digestive system in the

- Russian Federation: report at the board at the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2004; 14(3): 4–9 [In Russ.].
3. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019; 70(1): 151–71. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>.
 4. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017; 390(10100): 1211–59. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2).
 5. Gunnarsdottir S.A., Olsson R., Olafsson S. et al. Liver cirrhosis in Iceland and Sweden: Incidence, aetiology and outcomes. *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44(8): 984–93. <https://dx.doi.org/10.1080/00365520902912571>.
 6. Mokdad A.A., Lopez A.D., Shahraz S. et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: A systematic analysis. *BMC Med.* 2014; 12: 145. <https://dx.doi.org/10.1186/s12916-014-0145-y>.
 7. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. с соавт. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017; 27(6): 20–40. [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S. et al. Management of adult patients with alcoholic liver disease: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017; 27(6): 20–40 [In Russ.]]. EDN: YQEEDK.
 8. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А., Ротин Д.Л. Новый неинвазивный метод оценки стеатоза при хронических заболеваниях печени. *Терапевтический архив.* 2016; 88(2): 49–57. [Bakulin I.G., Sandler Yu.G., Keiyan V.A., Rotin D.L. A new non-invasive method for assessing steatosis in chronic liver diseases. *Terapevticheskiy arkhiv* = Therapeutic Archive. 2016; 88(2): 49–57 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/terarkh201688249-57>. EDN: VQONQL.
 9. Чуланов В.П., Исаков В.А., Жданов К.В. с соавт. Промежуточные результаты международного многоцентрового проспективного наблюдательного исследования «MOSAIC» по оценке эпидемиологии, субъективных и экономических исходов лечения хронического вирусного гепатита С. *Инфекционные болезни.* 2018; 16(1): 5–14. [Chulanov V.P., Isakov V.A., Zhdanov K.V. et al. Interim results of the international multicenter prospective observational study to evaluate the epidemiology, humanistic and economic outcomes of treatment for chronic hepatitis C virus (HCV) [MOSAIC]. *Infektsionnye bolezni* = Infectious Diseases. 2018; 16(1): 5–14 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.20953/1729-9225-2018-1-5-14>. EDN: QPDZKP.
 10. Козловский А.А., Козловская Е.О. Медико-социальный портрет пациентов с циррозом печени, проживающих в Гомельской области. В сборнике: *Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации. сборник статей XXVII Международной научно-практической конференции.* 2019; 215–218. [Kozlovsky A.A., Kozlovskaya E.O. Medical and social portrait of patients with liver cirrhosis living in Gomel region. In the collection: *Fundamental and applied scientific research: topical issues, achievements and innovations. collection of articles of the XXVII International Scientific and Practical Conference.* 2019; 215–218 [In Russ.]]. EDN: WNFAAM.
 11. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. с соавт. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015; 25(6): 31–41. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2015; 25(6): 31–41 [In Russ.]]. EDN: VOXFQP.
 12. Богомолов П.О., Мациевич М.В., Буеверов А.О. с соавт. Цирроз печени в Московской области: цифры и факты. *Альманах клинической медицины.* 2018; 46(1): 59–67. [Bogomolov P.O., Matsievich M.V., Bueverov A.O. et al. Liver cirrhosis in the Moscow region: figures and facts. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny* = Almanac of Clinical Medicine. 2018; 46(1): 59–67 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-59-67>. EDN: YVSHHU.
 13. Estes C., Razavi H., Loomba R. et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology.* 2018; 67(1): 123–33. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.29466>.
 14. Мехтиев С.Н., Степаненко В.В., Зиновьева Е.Н., Мехтиева О.А. Современные представления о фиброзе печени и методах его коррекции. *Фарматека.* 2014; (6): 80–87. [Mekhtiyev S.N., Stepanenko V.V., Zinovieva E.N., Mekhtieva O.A. Modern concepts of liver fibrosis and methods of its correction. *Farmateka.* 2014; (6): 80–87 [In Russ.]]. EDN: SBDXMH.
 15. Циммерман Я.С. Фиброз печени: патогенез, методы диагностики, перспективы лечения. *Клиническая фармакология и терапия.* 2017; 26(1): 54–58. [Tsimmerman Ya.S. Liver fibrosis: Pathogenesis, diagnostic methods, treatment prospects. *Clinical pharmacology and therapy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = Clinical Pharmacology and Therapy. 2017; 26(1): 54–58 [In Russ.]]. EDN: ZVLIQD.
 16. Weng S.Y., Wang X., Vijayan S. et al. IL-4 receptor alpha signaling through macrophages differentially regulates liver fibrosis progression and reversal. *EBioMedicine.* 2018; 29: 92–103. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.01.028>.
 17. Schuppan D., Afdhal N.H. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2008; 371(9615): 838–51. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60383-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60383-9).
 18. Tsimmerman Y.S. Liver fibrosis: Pathogenesis, diagnosis, treatment prospects. *Herald of Pancreatic Club.* 2020; 48(3): 76–84. <https://dx.doi.org/10.33149/vkp.2020.03.10>.
 19. Катрич А.Н., Охотина А.В., Шамахан К.А., Рябин Н.С. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной в диагностике стадии фиброза печени. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2017; (3): 10–21. [Katrish A.N., Okhotina A.V., Shamakhyan K.A., Ryabin N.S. Ultrasound shear wave elastography in the diagnosis of liver fibrosis stage. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika* = Ultrasound and Functional Diagnostics. 2017; (3): 10–21 [In Russ.]]. EDN: WRVCHD.
 20. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL–ALEH clinical practice guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Hepatol.* 2015; 63(1): 237–64. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006>.
 21. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes. EASL–EASD–EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Facts.* 2016; 9(2): 65–90. <https://dx.doi.org/10.1159/000443344>.
 22. Бакулин И.Г., Абациева М.П. Неинвазивные методы в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация.* 2017; 20(2): 107–112. [Bakulin I.G., Abatsieva M.P. Noninvasive methods in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya* = Medical and Social Expertise and Rehabilitation. 2017; 20(2): 107–112 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18821/1560-9537-2017-20-2-107-112>. EDN: YUHNKP.
 23. Галушко М.Ю., Бакулин И.Г., Тимохина А.И. Сравнительный анализ диагностики фиброза печени методом М- и XL-эластометрии у пациентов с хроническим гепатитом С. *Фарматека.* 2016; (55): 40–47. [Galushko M.Yu., Bakulin I.G., Timokhina A.I. Comparative

- analysis of the diagnosis of liver fibrosis by M- and XL-elastometry in patients with chronic hepatitis C. *Farmateka*. 2016; [55]: 40–47 [In Russ.]. EDN: XSDGAT.
24. Бакулин И.Г., Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г. с соавт. Оценка фиброза печени у пациентов с сахарным диабетом. *Фарматека*. 2016; [2]: 43–48. [Bakulin I.G., Vinnytskaya E.V., Sandler Yu.G. et al. Assessment of liver fibrosis in patients with diabetes mellitus. *Farmateka*. 2016; [2]: 43–48 [In Russ.]. EDN: VMICOH.
 25. Галушко М.Ю., Ищенко А.Ю., Бакулин И.Г. с соавт. Сонэластография сдвиговой волной в оценке фиброза печени. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2019; [2]: 35–39. [Galushko M.Yu., Ishchenko A.Yu., Bakulin I.G. et al. Shear wave elastography in liver fibrosis evaluation. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina = Preventive and Clinical Medicine*. 2019; [2]: 35–39 [In Russ.]. EDN: TXKODK.
 26. Дзидзава И.И., Котив Б.Н., Кашкин Д.П. с соавт. Количественная оценка функции печени методом клиренс-теста с индоцианином зеленым. *Трансплантология*. 2010; [1]: 30–37. [Dzidzava I.I., Kotiv B.N., Kashkin D.P. et al. Quantitative assessment of liver function by the clearance test with indocyanine green. *Transplantologiya = Transplantology*. 2010; [1]: 30–37 [In Russ.]. EDN: NDCHXV.
 27. Котив Б.Н., Дзидзава И.И., Слободяник А.В. с соавт. Оценка функций печени при ее обширных резекциях. *Клиническая патофизиология*. 2013; [1–3]: 49–65. [Kotiv B.N., Dzidzava I.I., Slobodyanik A.V. et al. Evaluation of liver functions during its extensive resections. *Klinicheskaya patofiziologiya = Clinical Pathophysiology*. 2013; [1–3]: 49–65 [In Russ.]. EDN: WXXHOL.
 28. Краснов А.О., Краснов О.А., Павленко В.В., Краснов К.А. Результаты анализа прогнозирования печеночной недостаточности при выполнении обширных резекций печени. *Хирургическая практика*. 2015; [2]: 13–18. [Krasnov A.O., Krasnov O.A., Pavlenko V.V., Krasnov K.A. The results of the analysis of the prediction of liver failure in the performance of extensive liver resections. *Khirurgicheskaya praktika = Surgical Practice*. 2015; [2]: 13–18 [In Russ.]. EDN: UJESH.
 29. Краснов О.А., Павленко В.В., Краснов К.А. с соавт. Современные методы оценки функционального резерва печени в резекционной хирургии органа. *Медицина и образование в Сибири*. 2014; [6]: 37. [Krasnov O.A., Pavlenko V.V., Krasnov K.A. et al. Modern methods on assessment of functional reserve of liver in resection surgery. *Meditsina i obrazovaniye v Sibiri = Medicine and Education in Siberia*. 2014; [6]: 37 [In Russ.]. EDN: TIISKL.
 30. Musialik J., Jonderko K., Kasicka-Jonderko A., Buschhaus M. 13C02 breath tests in non-invasive hepatological diagnosis. *Prz Gastroenterol*. 2015; 10(1): 1–6. <https://dx.doi.org/10.5114/pg.2014.47501>.
 31. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390(10100): 1211–59. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2).
 32. Stravitz R.T., Ilan Y. Potential use of metabolic breath tests to assess liver disease and prognosis: has the time arrived for routine use in the clinic? *Liver Int*. 2017; 37(3): 328–36. <https://dx.doi.org/10.1111/liv.13268>.
 33. Suha A.A. Analysis of breath allows for non-invasive identification and quantification of diseases and metabolic dysfunction. Dissertation. Free University of Berlin. 2015; 247 pp. URL: <https://refubium.fu-berlin.de/handle/fub188/7733> (date of access –01.09.2023).
 34. Новрузбеков М.С., Донов Л.В., Ходарева Е.Н. с соавт. Прогностические критерии печеночной недостаточности после резекции печени при ее очаговом поражении. *Анналы хирургической гепатологии*. 2009; 14(1): 41–48. [Novruzbekov M.S., Donova L.V., Khodareva E.N. et al. Prognostic criteria of the liver failure after its resection for local lesion. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2009; 14(1): 41–48 [In Russ.]. EDN: PHYDZF.
 35. Pijls K.E., de Vries H., Nikkessen S. et al. Critical appraisal of 13C breath tests for microsomal liver function: Aminopyrine revisited. *Liver Int*. 2014; 34(4): 487–94. <https://dx.doi.org/10.1111/liv.12451>.
 36. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996; 24(2): 289–93. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.510240201>.
 37. Назыров Ф.Г., Девятков А.В., Бабаджанов А.Х. Приоритетные методы оценки прогноза и тяжести течения цирроза печени. Современные подходы к определению тактики лечения. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова*. 2013; 8(3): 80–87. [Nazyrov F.G., Devyatov A.V., Babajanov A.H. The priority methods of prognosis and severity of liver cirrhosis. Modern approaches to definition treatment tactics. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N. I. Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2013; 8(3): 80–87 [In Russ.]. EDN: RMIJL.
 38. Bril F., McPhaul M.J., Caulfield M.P. et al. Performance of the SteatoTest, ActiTest, NashTest and FibroTest in a multiethnic cohort of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med*. 2019; 67(2): 303–11. <https://dx.doi.org/10.1136/jim-2018-000864>.
 39. Castera L., Vergniol J., Foucher J. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis. *Gastroenterology*. 2005; 128(2): 343–50. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2004.11.018>.
 40. Robinson A., Wong R.J. Applications and limitations of noninvasive methods for evaluating hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020; 15(4): 157–61. <https://dx.doi.org/10.1002/cld.878>.
 41. Stockmann M., Lock J.F., Malinowski M. et al. The LiMAx test: A new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB (Oxford)*. 2010; 12(2): 139–46. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1477-2574.2009.00151.x>.
 42. Candelli M., Armuzzi A., Nista E.C. et al. 13C-methacetin breath test for monitoring hepatic function in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 19(2): 243. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01824.x>.
 43. Kibion: website. 13C-methacetin breath test. December 2015. URL: <https://kibion.se/content/uploads/2015/12/Br-115-03-Methacetin.pdf> [date of access –01.09.2023].
 44. Кляритская И.Л., Цапьяк Т.А., Кулаль Мохамад Эль Хаули, Мошко Ю.А. Диагностическая ценность 13C-метацетинового дыхательного теста при некоторых хронических диффузных заболеваниях печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2006; [5]: 4–7. [Klyaritskaya I.L., Tsapyak T.A., Kulal Mohamad El Khauli, Moshko Yu.A. Diagnostic value of 13C-methacetin breath test in some chronic diffuse liver diseases. *Suchasna gastroenterologiya = Modern Gastroenterology*. 2006; [5]: 4–7 [In Russ.].
 45. Pfaffenbach V., Gotze O., Szymanski C. et al. [The 13C-methacetin breath test for quantitative noninvasive liver function analysis with an isotope-specific nondispersive infrared spectrometer in liver cirrhosis. *Dtsch Med Wochenschr*. 1998; 123(49): 1467–71. <https://dx.doi.org/10.1055/s-2007-1024202> [In German].
 46. Fierbinteanu-Braticcivi C., Papacocea R., Tribus L., Cristian B. Role of 13C methacetin breath test for non-invasive staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Indian J Med Res*. 2014; 140(1): 123–29.

Поступила/Received: 12.03.2023

Принята в печать/Accepted: 12.09.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Юрий Викторович Медведев, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

E-mail: yurii.medvedev@szgmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7407-346X>

Игорь Геннадьевич Бакулин, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Адрес: 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

E-mail: igor.bakulin@szgmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

ABOUT THE AUTHORS:

Yuri V. Medvedev, PhD in Medical Sciences, assistant at the Department of propaedeutics of internal diseases, gastroenterology and dietology named after S.M. Ryss, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 191015, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str.

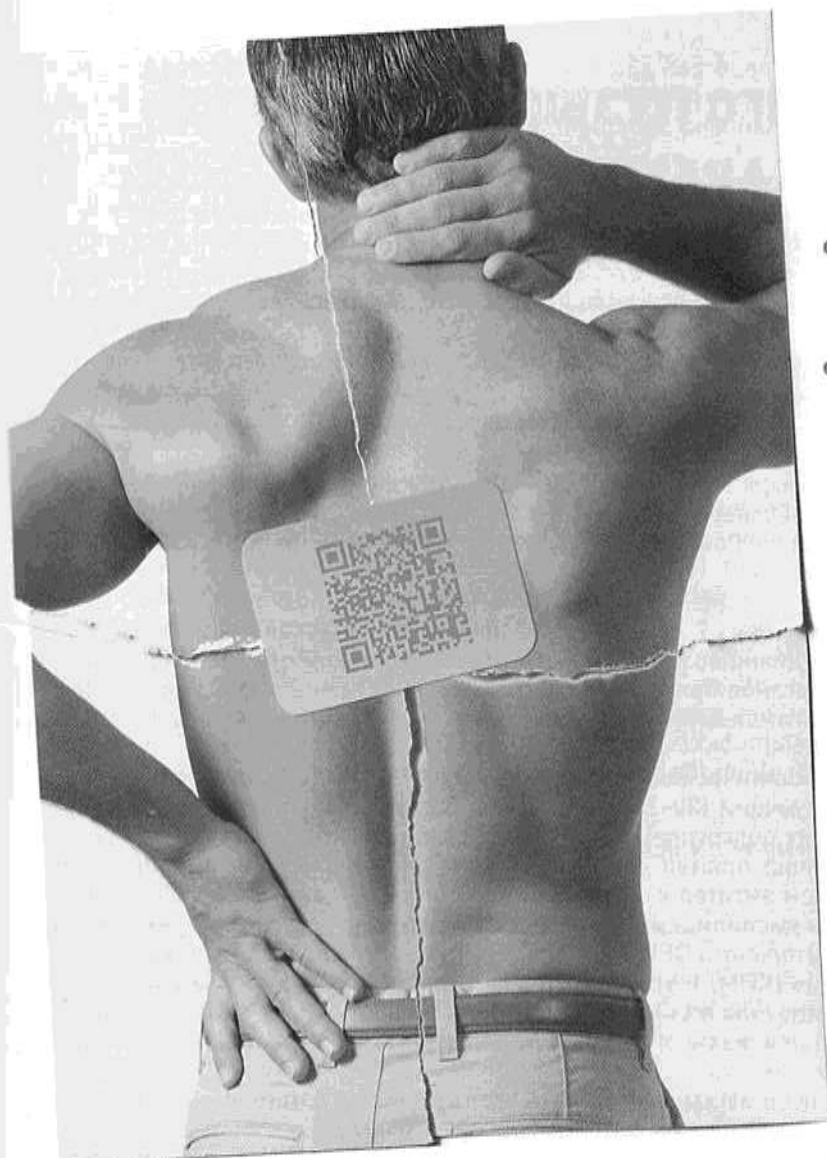
E-mail: yurii.medvedev@szgmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7407-346X>

Igor G. Bakulin, MD, professor, head of the Department of propaedeutics of internal diseases, gastroenterology and dietology named after S.M. Ryss, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 191015, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str.

E-mail: igor.bakulin@szgmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>



**ПЛАСТЫРИ
ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ**

- При болях в спине, суставах, мышцах
- При воспалении и отечности^{1,2}

ДиклАртис®
ДИКЛОФЕНАК, 15 МГ

ПРИ УМЕРЕННЫХ ПРОЯВЛЕНИЯХ
Возможно длительное применение¹

КетАртис®
КЕТОПРОФЕН, 30 МГ

ПРИ ВЫРАЖЕННЫХ СИМПТОМАХ³

**РАЗВАЛИВАЕШЬСЯ?
СКЛЕИМ!**



РУ № ЛП-007505 РУ № ЛП-007110



Точность дозирования
(15 или 30 мг)^{1,2}



Действует местно,
низкий риск влияния
на ЖКТ, сердце, почки^{4,5}



1 пластырь
на 24 или 12 часов.
Надежно держится^{1,2}



Не мешает активной
жизни, не пачкает,
не заметен под одеждой



Выгодная цена
за 7 пластырей

ФармАртис Интернешнл, 117485, Москва, ул. Обручева, д. 30/1, стр. 2
Обо всех НР вы можете сообщить производителю. Форма на сайте
<https://drugsafety.ru/report/> e-mail: adversereaction@drugsafety.ru
Тел.: 8 (800) 777-8-804, 8 (903) 799-2-186 (WhatsApp, Viber)

pharmartis.com

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДиклАртис®, РУ № ЛП-007110 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата КетАртис®, РУ № ЛП-007505. 3. Komatsu T, Sakurada T. Comparison of the efficacy and skin permeability of topical NSAID preparations used in Europe. Eur J Pharm Sci. 2012 Dec 18;47(5):690-5. 4. Шестаков Н.В., Пятигорская Н.В. Нестероидные противовоспалительные средства при скелетно-мышечных болях: преимущества трансдермальных терапевтических систем // РМЖ. 2019. № 4. С. 28–31. 5. Якупова С. Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами местного действия // Врач. 2016. № 5. С. 67–70.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

©Л.Г. Гирфанова, О.В. Хлынова, 2023

ХОЛЕСТЕРОЗ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Л.Г. ГИРФАНОВА¹, О.В. ХЛЫНОВА²¹Медицинский центр «Кабинет доктора Гирфановой», г. Пермь²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

Аннотация. Холестероз желчного пузыря (ХЖП) чаще изучался у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, тем не менее это заболевание нередко встречается и у лиц с нормальным весом. **Цель** – изучить клинико-метаболические особенности больных ХЖП с нормальной и избыточной массой тела.

Материал и методы. Обследовано 100 пациентов с ХЖП: 54 с нормальной (подгруппа 1 – 23 мужчины и 31 женщина, медиана возраста 39 лет) и 46 – с избыточной массой тела (подгруппа 2 – 24 мужчины и 22 женщины, медиана возраста 46 лет). Всем участникам проводились общеклиническое обследование, УЗИ органов брюшной полости и брахиоцефальных артерий (БЦА), диагностика *H. pylori*, оценка сократительной функции желчного пузыря. Пациентам с диспепсией выполнялась фиброгастроскопия.

Результаты. У пациентов с ХЖП в клинической картине наблюдались синдромы кишечной диспепсии (33–47%), билиарной дисфункции (30–33%), болевой абдоминальный синдром и желудочная диспепсия (37–43%). В обеих подгруппах выявлена высокая инфицированность *H. pylori* (68–76%). В подгруппе 1 установлена прямая корреляционная связь между инфицированием *H. pylori* и развитием ХЖП, уровнем антител к *H. pylori* и величиной индекса атерогенности. В подгруппе 2 выявлена атерогенная дислипидемия (58,6%), атеросклеротические изменения БЦА (28,3%). Повышение ультрачувствительного СРБ у 50% пациентов подгруппы 2 коррелировало с толщиной комплекса интима-медиа (КИМ) и уровнем ЛПНП. В подгруппе 1 преобладала полипозная (87%), в подгруппе 2 – полипозная и сетчато-полипозная (91,4%) формы ХЖП, что указывает на диффузное поражение стенки желчного пузыря. Сократительная функция этого органа была снижена в обеих подгруппах.

Заключение. У пациентов с нормальной массы тела вероятно роль *H. pylori* в патогенезе полипозной формы ХЖП в отсутствие системных метаболических изменений. У больных с избыточным весом ХЖП ассоциирован с нарушением обмена липидов, увеличением толщины КИМ в сонных артериях, атерогенной дислипидемией и высоким уровнем субклинического воспаления. *H. pylori*, вероятно, служит одним из пусковых, но не ведущим фактором развития ХЖП в этой подгруппе.

Ключевые слова: холестероз желчного пузыря, субклиническое системное воспаление, атерогенная дислипидемия, *Helicobacter pylori*.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Л.Г. Гирфанова, О.В. Хлынова. Холестероз желчного пузыря и клинико-диагностическая характеристика пациентов с различной массой тела.

Терапия. 2023; 9(7): 46–54.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.46-54>

CHOLESTEROSIS OF THE GALLBLADDER AND CLINICAL AND DIAGNOSTICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH DIFFERENT BODY WEIGHT

GIRFANOVA L.G.¹, KHLINOVA O.V.²¹Medical center «Office of Dr. Girfanova», Perm²Academician E.A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. Gallbladder cholesterosis (GBC) has been studied more often in overweight and obese patients, however, this disease is often found in people with normal weight too.

The aim: to study the clinical and metabolic peculiarities of GBC patients with normal body mass and overweight.

Material and methods. We examined 100 patients with GBC: 54 with normal (subgroup 1 – 23 male and 31 female patients, median age 39 years) and 46 – with overweight (subgroup 2 – 24 male and 22 female patients, median age 46 years). All participants underwent a general clinical examination, ultrasound of the abdominal organs and brachiocephalic arteries (BCA), diagnostics of *H. pylori* presence, assessment of the gallbladder contractile function. Patients with dyspepsia underwent fibrogastroscopy.

Results. In patients with GBC, the clinical picture was characterized by syndromes of intestinal dyspepsia (33–47%), biliary dysfunction (30–33%), abdominal pain syndrome and gastric dyspepsia (37–43%). Both subgroups were found to be highly infected with *H. pylori* (68–76%). In subgroup 1, a direct correlation was fixed between *H. pylori* infection and GBC development, the level of *H. pylori* antibodies and the value of the atherogenic index. In subgroup 2, atherogenic dyslipidemia (58,6%), atherosclerotic changes in BCA (28,3%) were detected. An increase in ultrasensitive CRP in 50% of patients in subgroup 2 correlated with the thickness of the intima-media complex (IMC) and LDL levels. In subgroup 1 prevailed polyposis (87%), in subgroup 2 – polyposis and reticular- polyposis (91,4%) forms of GBC, which indicates at the diffuse lesion of gallbladder wall. Contractile function of this organ was reduced in both subgroups.

Conclusion. In patients with normal body weight, *H. pylori* is probably playing the role in the pathogenesis of the polyposis form of GBC in the absence of systemic metabolic changes. In overweight patients, GBC is associated with impaired lipid metabolism, an increase in the thickness of IMT in the carotid arteries, atherogenic dyslipidemia, and a high level of subclinical inflammation. *H. pylori* is probably one of the triggers, but not the leading factor in the development of GBC in this subgroup.

Key words: gallbladder cholesterosis, subclinical systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, *Helicobacter pylori*.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Girfanova L.G., Khlynova O.V. Cholesterosis of the gallbladder and clinical and diagnostical characteristics of patients with different body weight. *Therapy*. 2023; 9(7): 46–54.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.46-54>

ВВЕДЕНИЕ

Холестероз желчного пузыря (ХЖП) относится к гиперпластическим холецистозам и в настоящее время рассматривается в рамках липид-ассоциированных заболеваний. В основе ХЖП лежит диффузное или очаговое накопление в его стенке липидов, преимущественно в виде свободного и этерифицированного холестерина, приводящее к изменению функции желчного пузыря, но не сопровождающееся воспалительным процессом [1]. С учетом обменного характера заболевания ХЖП чаще изучался у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, имевших на момент его диагностики метаболические нарушения. Тем не менее у пациентов с нормальным весом, без значимых изменений в жировом обмене также нередко встречается это заболевание, что диктует необходимость изучения клинико-диагностических особенностей ХЖП в данной когорте и провести сравнительный анализ этих характеристик с группой пациентов, имеющих избыточную массу тела.

Цель исследования – оценить клинико-метаболические особенности больных ХЖП с нормальной и избыточной массой тела.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено *открытое одномоментное сравнительное исследование*, в которое были включены 100 пациентов с верифицированным ХЖП, сформировавшие основную (опытную) группу. Все участники основной группы были разделены на две подгруппы по индексу массы тела (ИМТ), рассчитанному согласно формуле Кетле. Подгруппу 1 составили 54 человека с нормальным весом (ИМТ 18–24,9 кг/м²) – 23 мужчины (средний возраст 35,0±8,7 лет) и 31 женщина (44,0±13,9 года). В подгруппу 2 вошли 46 человек с избыточным весом (ИМТ 25–29,9 кг/м²) – 24 мужчины (средний возраст 41,0±10,5 год) и 22 женщины (52,0±12,9 года). Медиана возраста в подгруппах 1 и 2 равнялась 39 и 46 годам соответственно.

Контрольную группу образовали 30 пациентов без патологии желчного пузыря с верифицирован-

ным диагнозом «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)». Они были также разделены на 2 подгруппы в зависимости от значений ИМТ: подгруппа 1А – 15 человек с нормальной массой тела, среди которых 4 мужчины (средний возраст $37,2 \pm 7,56$ лет) и 11 женщин ($37,0 \pm 10,7$ лет); подгруппа 1Б – 15 человек с избыточной массой тела, в том числе 7 мужчин (средний возраст $45,4 \pm 11,7$ лет) и 8 женщин ($56,5 \pm 15,3$ лет).

Критерии включения в исследование (основная группа):

- пациенты с диагнозом «холестероз желчного пузыря» в возрасте 18 лет и старше;
- наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование (основная группа):

- беременность, лактация;
- наличие онкологического заболевания в настоящее время;
- доброкачественные опухоли желчного пузыря;
- хронические гепатиты различной этиологии: вирусные, аутоиммунные, лекарственные, гепатиты в рамках болезней накопления и наследственных заболеваний, исключая метаболическую жировую болезнь печени;
- прием лекарственных препаратов из группы статинов и фибратов до включения в исследование;
- острые инфекционные заболевания;
- прием лекарственных препаратов на момент обследования, влияющих на моторную функцию желчного пузыря на момент обследования;
- ожирение;
- наличие аутоиммунного ревматологического заболевания;
- отсутствие информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения пациентов в контрольную группу:

- возраст от 18 лет и старше;
- отсутствие патологии желчного пузыря;
- наличие ГЭРБ, подтвержденной клинически и эндоскопически.

Критерии невключения пациентов в контрольную группу были такими же, как и у основной группы.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости на аппарате SIUI Arogee (Китай) конвексным датчиком с частотой 2–4 МГц в В-режиме с применением функции цветового доплеровского картирования, у пациентов подгруппы 1 (нормальная масса тела) основной группы были выделены следующие формы ХЖП: полипозная ($n=47$; 87%), сетчато-полипозная ($n=4$; 7,4%), диффузно-сетчатая ($n=3$; 5,5%). В подгруппе 2 (избыточная масса тела) основной группы частота встречаемости тех же форм забо-

левания составила 28 (61%), 14 (30,4%) и 4 (8,6%) случая соответственно.

У всех пациентов был проведен сбор жалоб, анамнеза, выполнены осмотр врачом-гастроэнтерологом и анкетирование. Помимо стандартного общеклинического обследования, которое включало общий и биохимический анализ крови, в рамках исследования оценивались показатели липидного спектра с определением уровней общего холестерина (ОХС), липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и индекса атерогенности.

Также всем пациентам проводилось триплексное УЗИ брахиоцефальных сосудов (БЦА) на аппарате SIUI Arogee линейным датчиком с частотой 6,0–7,5 МГц в В-режиме с применением цветового доплеровского и импульсно-волнового картирования с измерением толщины комплекса интимамедиа (КИМ) в общей сонной артерии полуавтоматическим методом. Для определения уровня субклинического системного воспаления исследовалась сыворотка крови на уровень ультрачувствительного С-реактивного белка (СРБ-уч) методом иммунохемилюминесценции. Осуществлялось скрининговое обследование пациентов на инфекцию *H. pylori* посредством определения уровня антител IgG к этой бактерии иммуноферментным методом. У лиц без предшествующей терапии ингибиторами протонной помпы, антибактериальными препаратами и гастропротекторами определялся антиген *H. pylori* в кале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Больным с диспепсическими жалобами и болями в верхних отделах живота проводилось фиброгастроуденоскопическое исследование.

Сократительная функция желчного пузыря оценивалась при помощи УЗИ этого органа с применением 20% раствора сорбита в качестве желчегонного завтрака. Исходный объем желчного пузыря и коэффициент его сокращения определялись через 60 мин после употребления 100 мл 20% сорбита по методике А.А. Ильченко [2].

В контрольной группе обследование выполнялось в том же объеме, что и в основной. Помимо этого, для установления диагноза ГЭРБ всем пациентам было сделано эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Данные были статистически обработаны и представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, а σ – стандартное квадратичное отклонение. Оценка достоверности различий показателей и средних величин осуществлялась с использованием параметрического критерия Стьюдента (t) для нормального распределения данных; различия считались достоверными при $p < 0,05$. В отсутствие нормального распределе-

ния признака применялся непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для оценки связи явлений использовался корреляционный анализ с расчетом критерия Пирсона, проводился анализ четырехпольных таблиц сопряженности для независимых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая картина у большинства пациентов характеризовалась наличием диспепсического и болевого синдромов, которые отражали не только билиарную дисфункцию, но и характер сопутствующей патологии. Наиболее часто пациенты основной группы исследования предъявляли жалобы на болевой синдром в эпигастральной области, связанный с приемом пищи: 37% – в подгруппе 1 (нормальная масса тела) и 43% – в подгруппе 2 (избыточная масса тела). Это можно объяснить сопутствующей патологией желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной у части больных с *H. pylori* и хроническим панкреатитом. На боли в правом подреберье и в точке желчного пузыря через 1–1,5 ч после еды обращала внимание примерно одинаковая доля пациентов в обеих подгруппах основной группы – 33 и 30%. Горечь во рту по утрам и после еды чаще беспокоила пациентов с нормальным весом (33%), чем с избыточным (19,5%). Обращает на себя внимание частое обнаружение синдрома кишечной диспепсии в обеих подгруппах. Так, нарушение стула (запоры, диарея, частый кашицеобразный стул) выявлялось у 33% пациентов в подгруппе 1 и у 47,8% – в подгруппе 2. Кроме того, 65% пациентов с избыточной массой тела и 40% больных с нормальным весом указывали на вздутие живота, метеоризм и выраженную флатуленцию, что, вероятно, обусловлено синдромом избыточного бактериального роста в кишечнике и признаками билиарной недостаточности. Признаки астеновегетативного синдрома отмечали у себя 22% пациентов подгруппы 1 и только 8,6% пациентов из подгруппы 2.

У всех пациентов учитывались сопутствующие заболевания (табл. 1). Поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, дуоденит, ГЭРБ) чаще обнаруживались у пациентов в подгруппе 2, причем у них преобладали эрозивные изменения гастродуоденальной зоны. Язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки носило хронический характер и встречалось только в 9,2% случаев в подгруппе 1 и в 8,6% в подгруппе 2. Хронический вторичный билиарнозависимый панкреатит с преобладанием болевой формы был установлен у 37% пациентов с избыточной массой тела и у 20,3% с нормальным весом, что свидетельствует о значимой роли патологии желчного пузыря, в частности ХЖП,

в развитии хронического панкреатита. Отметим также большую долю в подгруппе 2 пациентов с атерогенной дислипидемией, которая представлена так называемой липидной триадой – снижением ЛПВП, гипертриглицеридемией и повышением уровня ЛПНП. Данные изменения коррелируют с частой встречаемостью метаболической жировой болезни печени в этой подгруппе больных (34,7%), тогда как в подгруппе 1 таких пациентов выявлено не было. Объем талии как маркер абдоминального ожирения также был достоверно выше в подгруппе 2 – $90,34 \pm 6,4$ против $73,6 \pm 7,52$ см в подгруппе 1 ($p=0,0$). Кроме того, пациенты с избыточной массой тела чаще страдали гипертонической болезнью, что требовало назначения антигипертензивной терапии. Гиперурикемия, которая устанавливалась при превышении сывороточного уровня мочевой кислоты уровня в 360 мкмоль/л, тоже чаще регистрировалась в подгруппе 2 (22%), чем в подгруппе 1 (11%). Средний уровень мочевой кислоты составил $403 \pm 13,36$ мкмоль/л в подгруппе 2 и $387 \pm 10,8$ мкмоль/л в подгруппе 1, но эти различия были статистически не значимы ($p=0,36$).

Таблица 1. Частота встречаемости сопутствующих патологий у исследованных пациентов с холестерозом желчного пузыря в зависимости от массы тела

Сопутствующая патология	Подгруппа 1: пациенты с нормальной массой тела (n=54)	Подгруппа 2: пациенты с избыточной массой тела (n=46)
	Абс. (%)	
Хронический поверхностный гастрит	22 (40,7)	17 (37)
Эрозивный гастрит	4 (7,4)	10 (21,7)
Бульбит, дуоденит	12 (22)	12 (26)
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка	5 (9,2)	4 (8,6)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	12 (22,2)	15 (36)
Хронический панкреатит	11 (20,3)	17 (37)
Желчнокаменная болезнь	6 (11)	4 (8,7)
Стеатогепатоз	0	16 (34,7)
Атерогенная дислипидемия	18 (33,3)	27 (58,6)
Гиперурикемия	6 (11)	10 (22)
Гипертоническая болезнь	6 (11)	11 (24)

Результаты общего клинического анализа крови (ОАК) пациентов отражены в *таблице 2*. В обеих подгруппах основной группы показатели ОАК находились в пределах нормы, однако у больных с избыточным весом были достоверно более высокие показатели уровня лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов по сравнению с пациентами, имевшими нормальную массу тела.

Несмотря на то что при исследовании показателей липидного спектра в подгруппе пациентов с избы-

точной массой тела были выявлены более высокие показатели ОХС и ЛПНП, разница по этим параметрам между подгруппами была статистически не значима, в отличие от уровней ЛПВП, триглицеридов, ЛПОНП и индекса атерогенности (*табл. 3*).

Средние значения основных показателей биохимического анализа крови не выходили за пределы референсных норм в обеих подгруппах основной группы (*табл. 4*). В то же время заслуживают внима-

Таблица 2. Результаты общего клинического анализа крови у исследованных пациентов с холестерином желчного пузыря в зависимости от массы тела

Показатели, ед. изм.	Нормальные показатели	Подгруппа 1: пациенты с нормальной массой тела (n=54)	Подгруппа 2: пациенты с избыточной массой тела (n=46)	p
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,9–5,2	4,8 \pm 0,4	4,9 \pm 0,38	0,2
Гемоглобин, г/л	120–157	142 \pm 14,8	143 \pm 12,3	0,71
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,2–9,1	5,5 \pm 1,3	6,5 \pm 1,57	0,0009*
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	150–420	240,5 \pm 60,71	253 \pm 49,8	0,24
СОЭ, мм/ч	2–20	8 \pm 6,25	12,3 \pm 10,3	0,01*

Примечание: * – различие между группами статистически значимо ($p \leq 0,05$).

СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Таблица 3. Результаты оценки показателей липидного спектра у исследованных пациентов с холестерином желчного пузыря в зависимости от массы тела

Показатели, ед. изм.	Нормальные показатели	Подгруппа 1: пациенты с нормальной массой тела (n=54)	Подгруппа 2: пациенты с избыточной массой тела (n=46)	p
Общий холестерин, ммоль/л	0–5,2	5,28 \pm 1,16	5,54 \pm 1,05	0,22
ЛПВП, ммоль/л	0,9–1,9	1,49 \pm 0,3	1,3 \pm 0,34	0,003*
ЛПНП, ммоль/л	0–3,4	3,29 \pm 0,97	3,5 \pm 0,86	0,23
Триглицериды, ммоль/л	0–2,1	0,96 \pm 0,42	1,44 \pm 0,81	0,00013*
ЛПОНП, ммоль/л	0–0,84	0,51 \pm 0,24	0,67 \pm 0,48	0,03*
Индекс атерогенности	0–3,4	2,63 \pm 0,87	3,37 \pm 1,2	0,0002*

Примечание: * – различие между группами статистически значимо ($p \leq 0,05$).

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности.

Таблица 4. Результаты биохимического анализа крови у исследованных пациентов с холестерином желчного пузыря в зависимости от массы тела

Показатели, ед. изм.	Референсный интервал	Подгруппа 1: пациенты с нормальной массой тела (n=54)	Подгруппа 2: пациенты с избыточной массой тела (n=46)	p
Глюкоза, ммоль/л	3,02–6,1	4,96 \pm 0,45	5,54 \pm 1,05	0,05
АЛТ, Ед/л	2–31	17,2 \pm 8,9	21,8 \pm 10,8	0,001*
АСТ, Ед/л	5–32	19,3 \pm 5,8	22,3 \pm 10,5	0,08
ГГТП, Ед/л	5–36	18,6 \pm 8,03	32,3 \pm 26,9	0,001*
Щелочная фосфатаза, Ед/л	40–150	71,4 \pm 37,7	80,5 \pm 46,5	0,2
Липаза, Ед/л	0–60	36,7 \pm 16,6	38,8 \pm 18,4	0,5
Панкреатическая амилаза, Ед/л	8–53	31,02 \pm 12,7	30,2 \pm 17,1	0,7
Мочевая кислота, ммоль/л	142–339	282,4 \pm 66,5	307,7 \pm 60,8	0,06
Общий билирубин, мкмоль/л	0–20,5	15 \pm 7,1	15,7 \pm 8,03	0,6
Креатинин, мкмоль/л	50,4–98,1	76,9 \pm 11	82,3 \pm 15,7	0,03*
Общий белок, г/л	65–85	72,8 \pm 3,5	72,6 \pm 3,6	0,75
Альбумин, г/л	35–52	44,9 \pm 1,9	44,5 \pm 2,9	0,37

Примечание: * – различие между группами статистически значимо ($p \leq 0,05$).

АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза.

ния достоверно более высокие уровни гамма-глутамилтранспептидазы и аланинаминотрансферазы среди пациентов с избыточным весом, что, вероятно, обусловлено наличием у них сопутствующей метаболической болезни печени. Также в подгруппе 2 отмечались статистически значимо более высокие показатели креатинина по сравнению подгруппой 1 ($p=0,03$); это, по-видимому, связано с более частой встречаемостью гипертонической болезни, гиперурикемией и развитием хронической болезни почек у больных с избыточной массой тела.

По результатам серологического исследования была выявлена высокая инфицированность инфекцией *H. pylori* пациентов в обеих подгруппах основной группы (68 и 76%). Средний уровень титра антител IgG в подгруппе 2 оказался достоверно выше, чем в подгруппе 1: $6,94 \pm 9,48$ против $4,4 \pm 6,99$ МЕ/л (Uэмп=977, Укрит=1003; $p < 0,05$). При уточнении анамнеза на факт эрадикационной терапии указывали 42,5% пациентов из подгруппы 1 и 58,7% из подгруппы 2. На наличие антигена *H. pylori* в кале были обследованы 30 пациентов в подгруппе 1 (55,5%) и 29 – в подгруппе 2 (63%). Положительный результат чаще выявлялся у пациентов с избыточной массой тела (34%), чем у больных с нормальным весом (20%).

В подгруппе пациентов с ХЖП, имевших нормальный вес, при проведении корреляционного анализа была обнаружена статистически значимая связь между значениями индекса атерогенности и уровнем антител IgG к *H. pylori* ($r=0,282$, $p < 0,05$), тогда как в подгруппе 2 такая связь установлена не была ($r=0,025$, $p < 0,1$).

При оценке показателей инфицированности хеликобактериозом в подгруппе 1 больных ХЖП были выявлены достоверно более высокие показатели уровня антител IgG к *H. pylori* по сравнению с пациентами контрольной группы с нормальным весом ($p=0,002$ при $\alpha=0,05$). У пациентов основной группы с избыточным весом аналогичные различия с контролем были недостоверны ($p=2,0$ при $\alpha=0,05$). Кроме того, при анализе таблиц сопря-

женности между подгруппой 1 пациентов с ХЖП и контрольной группой с нормальным весом была обнаружена связь между инфицированием *H. pylori* и развитием ХЖП ($\chi^2=4,436$, $p=0,036$). Для пациентов основной группы с избыточным весом аналогичная связь выявлена не была ($\chi^2=1,1$, $p=0,291$).

При исследовании БЦА средний показатель толщины КИМ составил $0,67 \pm 0,1$ мм в подгруппе 1 и $0,79 \pm 0,23$ мм в подгруппе 2, различия в показателях были статистически достоверны ($p=0,00025$). Кроме того, у пациентов с ХЖП и избыточным весом чаще выявлялись атеросклеротические бляшки в брахиоцефальных сосудах – 13 (28,3%) случаев против 8 (14,8%) в подгруппе 1. Средние показатели стеноза сосудов в подгруппе 1 были равны $14,8 \pm 11,7\%$, в подгруппе 2 – $19,9 \pm 9,8\%$, но эти различия были статистически не значимы ($p=0,27$). При проведении корреляционного анализа была установлена статистически значимая связь между толщиной КИМ и уровнем ЛПНП в подгруппе пациентов с избыточной массой тела ($r=0,44$, $p < 0,01$), тогда как в подгруппе с нормальным весом такой связи обнаружено не было ($r=0,20$, $p > 0,1$).

В подгруппе 2 основной группы исследования уровень СРБ-уч (маркера субклинического воспаления) составил $2,31 \pm 2,67$ мг/л, что оказалось достоверно выше, чем в подгруппе 1 – $0,78 \pm 0,93$ мг/л ($p=0,0003$). Напомним, что нормальные показатели СРБ-уч находятся в пределах 0–1 мг/л. При выполнении корреляционного анализа была выявлена значимая прямая связь между толщиной КИМ и уровнем СРБ-уч в подгруппе пациентов с избыточной массой тела ($r=0,28$, $p=0,05$).

При УЗИ желчного пузыря в обеих подгруппах основной группы холестериновые полипы визуализировались как пристеночные округлые образования, не смещаемые при перемене положения тела пациентов, без локусов кровотока при доплеровском картировании (рис. 1 и 2). Средний диаметр полипов в подгруппе 1 составил $3,5 \pm 1,36$

Рис. 1. Полиповидная форма холестероза желчного пузыря (пациентка К., 21 год, подгруппа 1 основной группы)



Рис. 2. Полиповидная форма холестероза желчного пузыря (пациент М., 26 лет, подгруппа 2 основной группы)



мм, в подгруппе 2 – $3,41 \pm 0,28$ мм ($p=0,82$). Практически все полипы в обеих подгруппах были гиперэхогенными (90,2 и 97,6%). Доля пациентов с одиночными и множественными полипами оказалась примерно одинаковой в обеих подгруппах (47 и 52%). Одиночные полипы чаще локализовались на задней стенке желчного пузыря, множественные визуализировались во всех отделах этого органа. Диффузно-сетчатая форма ХЖП визуализировалась в виде неровного контура стенки желчного пузыря, инфильтрированного множественными гиперэхогенными точечными и линейными включениями. Толщина стенки желчного пузыря при всех формах ХЖП оставалась в пределах нормальных значений, что еще раз подтверждает обменный, а не бактериальный генез этого заболевания.

При исследовании сократительной функции желчного пузыря обращали на себя внимание практически одинаковые показатели коэффициента выброса желчи через 60 мин после приема 20% раствора сорбита – $46,6 \pm 18,7$ и $46,89 \pm 18,8\%$ в подгруппах 1 и 2 соответственно ($p=0,93$), при нормальных значениях этого параметра от 50 до 75%; это указывает на сниженную моторную функцию желчного пузыря в обеих подгруппах основной группы независимо от массы тела. В контрольной группе в подгруппе пациентов с нормальным весом (1А) коэффициент выброса желчи составил $53,36 \pm 19,07\%$, в подгруппе с избыточным весом (1Б) – $54,57 \pm 13,35\%$, при этом статистическая разница с аналогичными подгруппами основной группы исследования была незначимой ($p=1,21$ и $p=1,7$ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

В клинической картине у пациентов с ХЖП преобладает синдром кишечной диспепсии, который, вероятно, обусловлен билиарной недостаточностью и развитием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой и толстой кишке, что связано со сниженной сократительной функцией желчного пузыря как при избыточной, так и нормальной массой тела. Действительно, на снижение фракции выброса желчи при УЗИ указывают многие авторы [3, 4], что является значимым фактором в патогенезе развития любой формы ХЖП и приводит к возникновению болевого синдрома в правом подреберье; в нашем исследовании такую жалобу предъявляла треть пациентов основной группы независимо от массы тела.

Болевой синдром в верхних отделах живота обусловлен чаще всего хроническим гастритом, дуоденитом, хроническим панкреатитом. Он оценивался нами в рамках диагностики и лечения сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта у пациентов с ХЖП. Отдельно стоит выделить такой симптом билиарной дисфункции, как

горечь во рту, на который указывал каждый третий пациент с ХЖП в подгруппе с нормальным весом. Напротив, астеновегетативный синдром был не столь характерен для больных ХЖП.

Следует также отметить высокую инфицированность *H. pylori* в обеих подгруппах исследованных пациентов с ХЖП. Роль этого патогена в развитии различной патологии билиарной системы (желчнокаменной болезни, хронического холецистита, неалкогольной жировой болезни печени) обсуждается учеными уже длительное время, но на сегодняшний день пока нет исследований, которые бы связывали развитие ХЖП с инфицированием *H. pylori*. В нашем исследовании при анализе показателей инфицированности *H. pylori* возможная прямая связь этого параметра с развитием ХЖП была установлена только для пациентов с нормальной массой тела. В подгруппе пациентов с избыточной массой тела, несмотря на довольно высокую зараженность *H. pylori* в настоящее время и в анамнезе, патологический процесс в стенке желчного пузыря, вероятно, реализуется через другие патологические механизмы, а именно через развитие атерогенной дислипидемии. Этот постулат подтверждается выявлением в подгруппе пациентов с ХЖП и избыточным весом повышенного уровня СРБ-уч, который служит суррогатным маркером субклинического воспаления в стенке сосудов, а также статистически значимой связью уровня СРБ-уч с толщиной КИМ в данной подгруппе больных. Кроме того, только в подгруппе пациентов с ХЖП и избыточным весом была выявлена значимая ассоциация между уровнем ЛПНП как наиболее атерогенной группы липидов и толщиной КИМ. На важность изучения уровня СРБ-уч при наличии ХЖП указывает тот факт, что в подгруппе 2 основной группы значительно чаще обнаруживались атеросклеротические бляшки в БЦА. Это еще раз доказывает связь между субклиническим системным воспалением, атерогенной дислипидемией и развитием атеросклеротических изменений в сосудах шеи.

Принимая во внимание, что среди пациентов с ХЖП и нормальным весом, как правило, не выявляются атерогенная дислипидемия и признаки субклинического воспаления, возможен вариант прямого повреждающего действия *H. pylori* на стенку желчного пузыря через систему провоспалительных цитокинов с развитием патологических изменений (инфильтрация липидами, образование холестеринных полипов). В свою очередь, снижение сократительной функции желчного пузыря поддерживает патологический процесс в этом органе, способствуя формированию билиарного сладжа и повторному отложению липидов в стенку желчного пузыря. Поскольку есть научные работы, подтверждающие наличие ДНК *H. pylori* в стенке желчного пузыря при желчнокаменной болезни и

хроническом холецистите [5, 6], такой механизм образования холестеринных полипов возможен и у пациентов с нормальной массой тела, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

В настоящее время доказано, что ХЖП — одно из ранних манифестных проявлений липидного дистресс-синдрома, к которым также относятся такие заболевания, как облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей и органов брюшной полости, липогенный панкреатит и жировой гепатоз [7]. Желчный пузырь, вероятно, является первым органом-мишенью липидного дистресс-синдрома у восприимчивых лиц, причем изменения по типу холестеринных полипов развиваются у пациентов с нормальной массой тела без значимых метаболических изменений на ранних стадиях заболевания. Подчеркнем и такой факт, как более частая встречаемость в нашем исследовании сетчатого-полипозной формы ХЖП в подгруппе 2 основной группы, который отражает более интенсивное накопление липидов в стенке желчного пузыря и коррелирует с частым развитием атерогенной дислипидемии среди пациентов, имеющих избыточную массу тела, с преобладанием гипертриглицеридемии, повышением ЛПОНП и индекса атерогенности. Для лиц с нормальной массой тела не характерно развитие диффузно-сетчатой формы ХЖП, что отражает точечное накопление липидов в стенке желчного пузыря по типу одиночных или множественных холестеринных полипов.

Значимым отличием больных ХЖП и избыточным весом от пациентов с нормальной массой тела стало обнаружение у них признаков метаболической болезни печени по данным УЗИ и биохимического скрининга в трети случаев. При

этом диагностировались как гепатоз, так и хронический стеатогепатит. Немаловажным видится и вклад инфекции *H. pylori* в развитие стеатогепатоза и стеатогепатита у пациентов с избыточным весом; в связи с этим следует указать на то, что роль хеликобактериоза доказана в развитии баллонной дистрофии печени [8]. Наряду с этим не исключается повреждение стенки желчного пузыря посредством биологических эффектов цитокин-ассоциированного гена (*Cag A*) *H. pylori*, который не только непосредственно участвует в разрушении целостности эпителиального покрова слизистой оболочки желудка, но и вовлечен в секрецию провоспалительных цитокинов [9]. Отсутствие проявлений метаболической жировой болезни печени у пациентов в подгруппе с нормальной массой тела подтверждает отсутствие у них метаболических изменений и системного воспаления, что, в свою очередь, диктует необходимость разработки медицинских мероприятий для профилактики развития этих изменений в будущем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обследование пациентов с ХЖП, имеющих нормальную и избыточную массу тела, позволило установить различные клинико-метаболические модели в этих подгруппах больных. Изучение особенностей данных моделей позволит в дальнейшем оценить факторы риска развития ХЖП в этих подгруппах и разработать лечебно-профилактические мероприятия по предупреждению развития патологических изменений не только в стенке желчного пузыря, но и на системном уровне.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Буторова Л.И. Холестероз желчного пузыря: патогенез, клиника, диагностика, принципы консервативной терапии. Пособие для врачей. М.: Форте принт. 2012; 36 с. [Butorova L.I. Cholesterosis of the gallbladder: Pathogenesis, clinic, diagnosis, principles of conservative therapy. A manual for doctors. Moscow: Forte print. 2012; 36 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-905757-04-4. EDN: QMCENH.
2. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». 2011; 880 с. [Ilchenko A.A. Diseases of the gallbladder and biliary tract. Guide for doctors. Moscow: Medical News Agency Publishing House LLC. 2011; 880 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-9986-0050-0.
3. Патент РФ на изобретение № RU 2276967C2/ 26.07.2004. Лазебник Л.Б., Ильченко А.А., Орлова Ю.Н., Хомерики С.Г., Сильвестрова С.Ю., Дроздов В.Н., Лычкова А.Э. Способ диагностики холестероза желчного пузыря. [Patent RU for invention No. RU 2276967C2/ 26.07.2004. Lazebnik L.B., Ilchenko A.A., Orlova Yu.N., Khomeriki S.G., Silvestrova S.Yu., Drozdov V.N., Lychkova A.E. Method for diagnosis of gallbladder cholesterosis (In Russ.)].
4. Горбатюк И.Б. Особенности динамической ультрасонографии при холестерозе желчного пузыря в зависимости от индекса массы тела. Colloquium-Journal. 2019; [18-1]: 63-66. [Gorbatyuk I.B. Features of dynamic ultrasonography for gallbladder cholesterosis depending on body weight. Colloquium-Journal. 2019; [18-1]: 63-66 (In Russ.)]. EDN: BGVBYO.
5. Kawaguchi M, Saito T, Ohno H. et al. Bacteria closely resembling *H. pylori* detected immunohistologically and genetically in resected gallbladder mucosa. J Gastroenterol. 1996; 31(2): 294-98. <https://dx.doi.org/10.1007/BF02389534>.
6. Cen L., Pan J., Zhou B. et al. Helicobacter pylori infection of the gallbladder and the risk of chronic cholecystitis and cholelithiasis: A systematic review and meta-analysis. Helicobacter. 2018; 23(1). <https://dx.doi.org/10.1111/hel.12457>.
7. Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В., Фомин Д.К. Внепеченочные билиарные дисфункции при липидном дистресс-синдроме: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения. РМЖ. 2002; 10(2): 62. [Saveliev V.S., Petukhov V.A., Karalkin A.V., Fomin D.K. Extragepatic biliary dysfunction in lipid distress-syndrome: Etiopathogenesis, diagnosis and principles of treatment. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal. 2002; 10(2): 62 (In Russ.)].
8. Sumida Y., Kanemasa K., Imai S. et al. Helicobacter pylori infection might have a potential role in hepatocyte ballooning in nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol. 2015; 50(9): 996-1004. <https://dx.doi.org/10.1007/s00535-015-1039>.
9. Манякина О.М., Аккуратова-Максимова И.С., Пухова Т.Г., Шитова А.С. Роль генетической структуры *Helicobacter pylori* в форми-

ровании хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка. Пермский медицинский журнал. 2021; 38(1): 87–99. [Manyakina O.M., Akkuratova-Maksimova I.S., Pukhova T.G., Shitova A.S. The role of the genetic structure of *Helicobacter pylori* in the formation of a chronic inflammatory process in the gastric mucosa. Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal. 2021; 38(1): 87–99 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17816/pmj38187-99>. EDN: XXQHBY.

Поступила/Received: 08.03.2023

Принята в печать/Accepted: 08.09.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лилия Гумаровна Гирфанова, гастроэнтеролог, врач ультразвуковой диагностики Медицинского центра «Кабинет доктора Гирфановой». Адрес: 614006, г. Пермь, ул. Ленина, д. 10.

E-mail: cicuta@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7373-0416>

Ольга Витальевна Хлынова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26.

E-mail: olgakhlynova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>

ABOUT THE AUTHORS:

Liliya G. Girfanova, gastroenterologist, doctor of ultrasound diagnostics at the Medical center «Office of Dr. Girfanova». Address: 614006, Perm, 10 Lenina Str.

E-mail: cicuta@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7373-0416>

Olga V. Khlynova, MD, professor, corresponding member of RAS, head of the Department of hospital therapy and cardiology, Academician E.A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 614000, Perm, 26 Petropavlovskaya Str.

E-mail: olgakhlynova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>

метформин Сиофор®

500 мг · 850 мг · 1000 мг



В моно- и комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых и детей с 10 лет¹

Не стимулирует секрецию инсулина и не приводит к гипогликемии^{1*}

Благоприятно воздействует на липидный обмен¹



КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ^{1,2}

ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА И ПРЕДИАБЕТЕ¹

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Сиофор® 500 ПН013673/01-270122, Сиофор® 850 ПН013674/01-020222, Сиофор® 1000 ПС-002180-080621.

2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й вып. (дополненный), М., 2021

* В монотерапии. ** У пациентов с хронической болезнью почек или сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями высокого риска рекомендуется персонализированный подход.

Краткая информация по медицинскому применению: Торговое название: Сиофор® 500/850/1000. Международное непатентованное название: метформин. Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой. Показания к применению (Сиофор® 500/850/1000): сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, для адекватного контроля концентрации глюкозы в плазме крови при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; у взрослых в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими средствами и инсулином; у детей старше 10 лет в качестве монотерапии или в комбинации с инсулином. Профилактика сахарного диабета 2 типа у пациентов с преддиабетом с дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля. Противопоказания: гиперчувствительность к метформину или любому из вспомогательных веществ в составе препарата; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома, лактоацидоз (в том числе, и в анамнезе); почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина [КК] менее 30 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных или мочевыводящих путей), шок; клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); период в течение 48 ч до начала и 48 ч после проведения радионуклидных или рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств (в том числе ангиография или урография); обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инфузионной терапии (см. раздел «Общие указания»); печеночная недостаточность, нарушение функции печени; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал в сутки); детский возраст до 10 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения в данной возрастной группе); беременность. С осторожностью: детский возраст от 10 до 12 лет; в период грудного вскармливания; у пациентов старше 60 лет, выполняющие тяжелую физическую работу (повышенная опасность развития лактоацидоза); у пациентов с почечной недостаточностью (КК 30-59 мл/мин). Способ применения и дозы. Внутрь. Взрослые с нормальной функцией почек (КК ≥ 90 мл/мин). Монотерапия или в составе комбинированной терапии в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами при сахарном диабете 2 типа. Обычная начальная доза составляет 500 мг 2-3 раза в сутки после или во время приема пищи. Через каждые 10-15 дней рекомендуется корректировать дозу на основании результатов определения концентрации глюкозы в плазме крови. Медленное увеличение дозы способствует снижению количества и уменьшению выраженности нежелательных реакций со стороны ЖКТ. Поддерживающая доза препарата обычно составляет 1500 - 2000 мг/сут. Для уменьшения нежелательных реакций со стороны ЖКТ суточную дозу следует разделить на 2-3 приема. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 3000 мг, разделенная на 3 приема. Пациенты, принимающие метформин в дозах 2000 - 3000 мг/сут, могут быть переведены на прием другого препарата метформина в дозировке 1000 мг. В случае планирования перехода с приема другого гипогликемического препарата: необходимо прекратить прием другого препарата и начинать прием препарата Сиофор® в дозе, указанной выше. В комбинации с инсулином. Для достижения лучшего контроля глюкозы в крови метформин и инсулин у пациентов с сахарным диабетом 2 типа можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза препарата Сиофор® составляет 500 мг 2-3 раза в сутки, в то время как дозу инсулина подбирают на основании концентрации глюкозы в крови. Дети и подростки до 18 лет. У детей с 10-летнего возраста препарат Сиофор® может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с инсулином. Обычная начальная доза составляет 500 мг 1 раз в сутки после или во время приема пищи. Через 10-15 дней дозу необходимо скорректировать на основании концентрации глюкозы крови. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема. Монотерапия при преддиабете. Обычная доза составляет 1000 - 1700 мг в сутки после или во время приема пищи, разделенная на 2 приема. При необходимости приема метформина в дозе 1700 мг пациенты могут быть переведены на прием препарата метформина в дозировке 850 мг. Рекомендуется регулярно проводить гликемический контроль для оценки необходимости дальнейшего применения препарата. Применение препарата в особых клинических группах пациентов. Пожилые пациенты. Вследствие возможного нарушения функции почек у пожилых пациентов дозу препарата Сиофор® подбирают с учетом концентрации креатинина в плазме крови. Необходима регулярная оценка функционального состояния почек (определение концентрации креатинина в плазме крови не менее 2-4 раз в год). Пациенты с нарушением функции почек. Метформин может применяться у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-59 мл/мин) только в случае отсутствия симптомов/факторов риска, которые могут увеличивать риск развития лактоацидоза. Пациенты с КК 30-44 мл/мин: начальная доза составляет 500 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг, разделенная на 2 приема. Для пациентов с КК 45-59 мл/мин максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема, а начальная доза в большинстве случаев – в 2 раза меньше максимальной дозы. Функция почек (определение КК) должна оцениваться до начала терапии метформин, а затем не реже 1 раза в год. У пациентов с повышенным риском прогрессирования почечной недостаточности и у пожилых пациентов функцию почек следует контролировать чаще (каждые 3-6 месяцев). Если КК ниже 30 мл/мин, прием метформина должен быть немедленно прекращен. Продолжительность лечения. Препарат Сиофор® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. Побочное действие. Нарушения со стороны нервной системы. Часто: нарушение вкуса (металлический привкус во рту). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Очень часто: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Эти нежелательные реакции часто возникают в начале терапии и в большинстве случаев проходят самопроизвольно. Для предотвращения симптомов дозу препарата рекомендуется распределять на 2-3 приема во время или после основных приемов пищи. Постепенное увеличение дозы улучшает переносимость препарата со стороны ЖКТ. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Очень редко: кожные реакции, например, эритема, зуд, кожная сыпь. Нарушения со стороны обмена веществ и питания. Очень редко: лактоацидоз (требует прекращения лечения). Симптомы лактоацидоза – (см. раздел «Общие указания»). При длительном применении наблюдается уменьшение всасывания витамина B12 и снижение его концентрации в плазме крови. Это следует учитывать при наличии у пациента мегалобластной анемии. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей. Очень редко: обратимые нарушения функции печени, выражающиеся в повышении активности «печеночных» трансаминаз, или гепатит, проходящие после прекращения приема метформина. Детский возраст. Согласно данным, полученным в ходе пострегистрационного применения и результатам контролируемых клинических исследований, при применении метформина в течение 1 года у детей в возрасте 10 – 16 лет характер и выраженность нежелательных реакций сопоставима с таковыми для взрослых. Условия отпуска: по рецепту. Подробная информация содержится в инструкциях по применению препаратов Сиофор® 500 ПН013673/01-270122, Сиофор® 850 ПН013674/01-020222, Сиофор® 1000 ПС-002180-080621. Информация для специалистов здравоохранения.

РЕКЛАМА

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**
000 «Берлин-Хеми/А.Менарини», Россия,
123112, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ
«Башня на Набережной», Блок Б, тел.: (495) 785-01-00,
факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>

RU-SIO-01-2023-002-002-001. Обновлено 06.04.2023

© Коллектив авторов, 2023

ВЛИЯНИЕ УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ И БЕССИМПТОМНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ

В.И. МАЗУРОВ^{1, 2}, С.А. САЙГАНОВ¹, Р.А. БАШКИНОВ^{1, 2}, К.В. САПОЖНИКОВ³, И.З. ГАЙДУКОВА^{1, 2}, Д.Г. ТОЛКАЧЕВА³, Н.А. САБЛЕВА³, О.В. ИНАМОВА^{1, 2}, М.С. ПЕТРОВА^{1, 2}, А.Ю. ЦИНЗЕРЛИНГ^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», г. Санкт-Петербург

³Проектный офис Северо-Западного института управления – филиала ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», г. Санкт-Петербург



Аннотация. Гиперурикемия представляет собой независимый фактор риска широкого спектра заболеваний внутренних органов.

Цель исследования – изучение взаимосвязей бессимптомной гиперурикемии (БГУ) с хронической болезнью почек (ХБП), а также влияния медикаментозной уратснижающей терапии (УСТ) на скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с остеоартритом (ОА).

Материал и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование с включением данных 1026 больных ОА – 530 с БГУ и 496 с нормальными значениями мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови. Для определения динамики показателей рСКФ, ее взаимосвязей с уровнями МК в сыворотке крови и проведением медикаментозной УСТ была отобрана когорта пациентов на повторном визите в исследовательский центр. В качестве целевых уровней (ЦУ) МК в сыворотке крови был установлен порог <360 мкмоль/л. Всем пациентам проводилась немедикаментозная терапия, направленная на устранение БГУ. Лекарственная УСТ назначалась при стойко повышенном уровне МК в сыворотке крови, несмотря на немедикаментозное лечение, а также наличии факторов сердечно-сосудистого риска. Для коррекции БГУ применялись ингибиторы ксантиноксидазы (ИКСО) – аллопуринол или фебуксостат.

Результаты. В группе пациентов больных ОА с повышенным уровнем МК в сыворотке крови значительно чаще выявлялись артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа и ожирение. При этом наличие БГУ ассоциировалось с более высокими уровнями глюкозы, общего холестерина и креатинина в сыворотке крови. Признаки ХБП, мочекаменная болезнь и хронический пиелонефрит также достоверно чаще регистрировались у больных ОА с БГУ. Было определено, что скорректированное отношение шансов (ОШ) для снижения рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² у пациентов с ОА при нарастании уровня МК в сыворотке крови на 1 мг/дл составляет 1,5 (95% ДИ: 1,4–1,7). У больных ОА в сочетании с БГУ, достигавших ЦУ МК в сыворотке крови, вне зависимости от метода лечения, отмечалось значимое увеличение рСКФ через 3–9, 6–12 и 9–15 мес проводимой терапии, тогда как у пациентов с сохраняющейся БГУ в тех же временных интервалах наблюдалось снижение рСКФ. Более того, достижение ЦУ МК в сыворотке крови приводило к достоверному снижению вероятности прогрессирования стадии ХБП через 6–12 мес (ОШ 0,087; 95% ДИ: 0,011–0,701). В группе больных ОА с БГУ, получавшей ИКСО, через 6–12 и 9–15 мес регистрировалось значимое увеличение рСКФ по сравнению с пациентами, которым проводилось немедикаментозное лечение. Наряду с этим применение лекарственной УСТ достоверно снижало вероятность прогрессирования стадии ХБП через 6–12 (ОШ 0,252; 95% ДИ: 0,078–0,815) и 9–15 мес (ОШ 0,216; 95% ДИ: 0,057–0,822).

Заключение. Согласно анализу данных «Городского регистра Санкт-Петербурга пациентов с подагрой и БГУ», повышение уровня МК в сыворотке крови у больных ОА, не имеющих признаков подагры, ассоциировано с более широкой распространенностью заболеваний почек и тяжестью их течения. У больных ОА с БГУ достижение ЦУ МК в сыворотке крови, в том числе и при помощи медикаментозной УСТ, способно оказывать позитивное влияние на рСКФ и замедлять прогрессирование стадии ХБП. Разработка междисциплинарных алгоритмов диагностики и ведения пациентов с гиперурикемией на этапе ее бессимптомного течения является важной стратегической задачей, решение которой может привести к снижению заболеваемости и интенсивности прогрессирования патологии почек.

Ключевые слова: бессимптомная гиперурикемия, остеоартрит, уратснижающая терапия, хроническая болезнь почек.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: В.И. Мазуров, С.А. Сайганов, Р.А. Башкинов, К.В. Сапожников, И.З. Гайдукова, Д.Г. Толкачева, Н.А. Саблева, О.В. Инамова, М.С. Петрова, А.Ю. Цинзерлинг. Влияние уратснижающей терапии на течение хронической болезни почек у пациентов с остеоартритом и бессимптомной гиперурикемией.

Терапия. 2023; 9(7): 56–71.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.56-71>

EFFECT OF URATE-LOWERING THERAPY ON THE PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AND ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIA

MAZUROV V.I.^{1,2}, SAYGANOV S.A.¹, BASHKINOV R.A.^{1,2}, SAPOZHNIKOV K.V.³, GAYDUKOVA I.Z.^{1,2}, TOLKACHEVA D.G.³, SABLEVA N.A.³, INAMOVA O.V.^{1,2}, PETROVA M.S.^{1,2}, TSINSERLING A.YU.^{1,2}

¹I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg

²Clinical Rheumatology Hospital No. 25, Saint Petersburg

³Project office of the North-Western Institute of Management – a branch of Russian Academy of National Economy and Public Administration under the President of the Russian Federation

Abstract. Hyperuricemia is an independent risk factor for a wide range of internal organs' diseases.

The aim: to examine the correlations between asymptomatic hyperuricemia (ASH) and chronic kidney disease (CKD), as well as the effect of drug urate-lowering therapy (ULT) at glomerular filtration rate (GFR) in patients with osteoarthritis (OA).

Material and methods. A retrospective cohort study including data of 1026 OA patients – 530 with BGU and 496 with normal serum uric acid (UA) values was performed. To determine the dynamics of eGFR indicators, its correlation with UA levels in the blood serum and medicamentous ULT, a cohort of patients was selected during a follow-up visit to the research center. A threshold of <360 μmol/L was fixed as target levels (TL) of serum UA. All patients received non-drug therapy aimed at ASH eliminating. Drug ULT was prescribed for persistently elevated UA level in the blood serum despite non-drug treatment, as well as for the presence of cardiovascular risk factors. Xanthine oxidase inhibitors (xOIs) – allopurinol or febuxostat – were used for ASH correction.

Results. In the group of patients with OA having elevated UA levels in the blood serum, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus and obesity were detected significantly more often. Moreover, the presence of ASH was associated with higher levels of glucose, total cholesterol and creatinine in blood serum. Signs of CKD, urolithiasis and chronic pyelonephritis were also significantly more often found in OA patients with ASH. It was fixed, that adjusted odds ratio (OR) for a decrease of eGFR <60 ml/min/1,73 m² in OA patients while increasing UA level in blood serum per 1 mg/dL should be 1,5 (95% CI: 1,4–1,7). In patients with OA in combination with ASH, who reached the sUA level in the blood serum, regardless of the treatment method, there was a significant increase in eGFR after 3–9, 6–12 and 9–15 months of therapy, while in patients with persistent ASH at the same time intervals, a decrease in eGFR was observed. Moreover, achieving the target value of serum UA led to a significant reduction in the probability of CKD progression after 6–12 months (OR 0,087; 95% CI: 0,011–0,701). In the group of OA patients with ASH who received xOIs, after 6–12 and 9–15 months, a significant increase in eGFR was recorded comparatively with patients receiving non-medicamentous treatment. Along with it, the use of drug ULT significantly reduced the probability of CKD progression after 6–12 (OR 0,252; 95% CI: 0,078–0,815) and 9–15 months (OR 0,216; 95% CI: 0,057–0,822).

Conclusion. According to the data from «Saint Petersburg city register of patients with gout and asymptomatic hyperuricemia», an increase in the level of sUA in the blood serum in patients with OA who do not have signs of gout is associated with a higher prevalence of kidney diseases and the severity of their clinical course. In patients with OA and ASH, getting a CV level of sUA in blood serum, including the same obtained by means of medicamentous ULT, can have a positive effect at eGFR and slow down CKD stage progression. The development of interdisciplinary algorithms for the diagnosis and management of patients with hyperuricemia at the stage of its asymptomatic clinical course is an important strategic task, the solution of which can lead to a reduction of the incidence and intensity of renal pathology progression.

Key words: asymptomatic hyperuricemia, osteoarthritis, urate-lowering therapy, chronic kidney disease.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Mazurov V.I., Sayganov S.A., Bashkinov R.A., Sapozhnikov K.V., Gaydukova I.Z., Tolkacheva D.G., Sableva N.A., Inamova O.V., Petrova M.S., Tsinslerling A.Yu. Effect of urate-lowering therapy on the progression of chronic kidney disease in patients with osteoarthritis and asymptomatic hyperuricemia.

Therapy. 2023; 9(7): 56–71.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.56-71>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время приводятся данные о том, что к гиперурикемии (ГУ) могут быть отнесены уровни мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови более 360 мкмоль/л у женщин и выше 420 мкмоль/л у мужчин. При этом ГУ считается бессимптомной (БГУ), если у пациента в анамнезе отсутствуют клинические признаки подагрического артрита.

По данным крупных эпидемиологических исследований, за последние десятилетия отмечается увеличение распространенности БГУ в большинстве стран мира [1–2]. Так, в России она составляет 16,8% (25,3% среди мужчин и 11,3% среди женщин) и, следовательно, выявляется примерно у 14,9 млн представителей взрослого населения страны [1].

Повышенный уровень сывороточной МК не только служит главной причиной развития подагры, но и представляет собой независимый фактор риска (ФР) широкого спектра заболеваний внутренних органов [3–10]. Одним из таких примеров может быть сочетание остеоартрита (ОА) с БГУ, которое нередко встречается в реальной клинической практике. Это имеет особое значение, поскольку ОА является наиболее распространенным хроническим заболеванием опорно-двигательного аппарата и одной из ведущих причин инвалидизации данной группы пациентов [11, 12]. Наряду с этим в литературе приводятся сведения о негативном влиянии ГУ на течение ОА [13–18].

В настоящее время считается доказанной определяющая роль МК в развитии «гиперурикемической нефропатии» [19, 20]. Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации нефрологов России 2021 г. [21], всем пациентам с хронической болезнью почек (ХБП) предлагается определять содержание МК в сыворотке крови. В случае, когда уровень этого показателя превышает нормальные значения, следует проводить исследование экскреции МК с мочой для дифференциальной диагностики возможных причин ГУ и выбора методов адекватной терапии [21]. Вместе с тем до конца не решен следующий вопрос: является ли БГУ полноценным предиктором или только следствием патологии почек [22].

Продолжается дискуссия о целесообразности применения уратснижающей терапии (УСТ) у

пациентов с БГУ. Проведен целый ряд исследований, демонстрирующих положительное влияние уратснижающих препаратов на основные показатели функции почек у пациентов с ХБП и неконтролируемой ГУ [23–26]. Однако в литературе имеются и противоположные данные, свидетельствующие о том, что БГУ не является показанием к проведению УСТ, несмотря на наличие у пациента ХБП, уrolитиаза, артериальной гипертензии (АГ) или сахарного диабета 2-го типа (СД 2).

Целью настоящей работы являлось изучение взаимосвязей БГУ с ХБП, а также влияния медикаментозной УСТ на скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с ОА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Сотрудниками ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России и СПб ГБУЗ «Клинической ревматологической больницы № 25» в 2020 г. был создан «Санкт-Петербургский городской регистр пациентов с подагрой и БГУ», включающий данные медицинских карт более 1000 пациентов с подагрой и 1000 больных другими ревматическими заболеваниями с БГУ, прошедших обследование и лечение на базе указанного ЛПУ в период с 2000 по 2023 г. В регистре содержатся сведения о половой принадлежности, возрасте, рабочей специальности, повседневной деятельности пациентов, а также подробная информация об основном заболевании и коморбидной патологии (включая данные анамнеза, клинические стадии и степени активности, лабораторные показатели и этапы лечения с применением перечня лекарственных средств). Внесение информации в регистр проводится в обезличенном виде, не позволяющем идентифицировать отдельного пациента как личность. Каждому из субъектов присваивается индивидуальный номер.

Для решения поставленной цели было проведено *ретроспективное когортное одноцентровое исследование* с включением данных 1026 больных ОА, разделенных на две сопоставимые по количеству субъектов группы: 530 пациентов с БГУ (зарегистрированный уровень МК в сыворотке крови выше 360 мкмоль/л для женщин и выше 420 мкмоль/л для мужчин без признаков подагры)

и 496 пациентов с нормальными значениями МК в сыворотке крови. Исследование проводилось с одобрения локального комитета по этике ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

Критериями включения в исследование служили возраст от 18 до 70 лет, диагноз ОА, верифицированный в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) вне зависимости от локализации и стадии патологического процесса, наличие данных об уровне МК и креатинина в сыворотке крови.

Критерии не включения: возраст менее 18 и более 70 лет, наличие признаков подагры (согласно критериям ACR/Европейской противоревматической лиги (EULAR) 2015 г. [27] и/или S. Wallace 1977 г. [28]) на момент осмотра или по данным анамнеза, ХБП в стадии терминальной почечной недостаточности, беременность и период лактации, наличие потенциальных причин вторичной ГУ (кожный псориаз, активный онкологический процесс, миело-/лимфопролиферативные заболевания, программная химиотерапия) и иммунодепрессивных заболеваний, активный туберкулез, хронические вирусные инфекции (вирусные гепатиты, ВИЧ). Данные каждого включенного пациента проходили детальную обработку с регистрацией сопутствующих состояний. ХБП верифицировалась в тех случаях, когда в карте пациента имелась соответствующая запись и/или имелись данные о наличии хронического пиелонефрита, хронического гломерулонефрита, мочекаменной болезни (МКБ), и/или регистрировалось снижение расчетной СКФ (рСКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м², и/или выявлялась протеинурия более 0,5 г/сут, и/или определялся патологический мочевой осадок не менее чем в двух анализах мочи, и/или выявлялись патологические изменения почек при инструментальном обследовании. Диагноз СД 2-го типа верифицировался при наличии в карте пациента соответствующей записи и/или регистрации уровня глюкозы в сыворотке крови натощак более 7 ммоль/л и/или наличия данных о приеме сахароснижающих препаратов. Диагноз ожирение регистрировался при наличии соответствующей записи в карте пациента или значении индекса массы тела более 30 кг/м². Диагноз АГ устанавливался при наличии соответствующей записи в карте пациента.

Обязательной процедурой для всех субъектов, включенных в исследование, был расчет СКФ по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 2009 г. [21, 29, 30]:

$$СКФ = 141 \times \min \left(\frac{\text{креатинин сыворотки крови}}{\text{Карра}}, \text{Alpha} \right) \times \max \left(\frac{\text{креатинин сыворотки крови}}{\text{Карра}}, -1,209 \right) \times 0,993^{\text{возраст}} \times \text{пол} \times \text{раса},$$

где Карра – индекс, равный 0,7 для женщин и

0,9 для мужчин; Alpha – индекс, равный -0,329 у женщин и -0,411 у мужчин; пол – индекс, равный 1,018 у женщин и 1 у мужчин; раса – индекс, равный 1,159 у негроидной расы и 1 у остальных; возраст – возраст пациента в полных годах.

Интерпретация результатов, получаемых по этой формуле, представлена в *таблице 1*.

Таблица 1. Интерпретация результатов расчета скорости клубочковой фильтрации по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [21]

Обозначение стадии хронической болезни почек	Характеристика глобальной функции почек	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²
C1	Высокая или оптимальная	>90
C2	Незначительно сниженная	60–89
C3a	Умеренно сниженная	60–89
C3b	Существенно сниженная	30–44
C4	Резко сниженная	15–29
C5	Терминальная почечная недостаточность	<15

Для определения динамики показателей рСКФ, ее взаимосвязей с уровнями МК в сыворотке крови и проведением медикаментозной УСТ была отобрана когорта пациентов на повторном визите в исследовательский центр. У каждого из обследованных субъектов выполнялась оценка проводимой терапии (доза уратснижающего препарата, уровни МК и креатинина в сыворотке крови, факт достижения/недостижения целевых значений МК в сыворотке крови, повторный расчет СКФ по формуле CKD-EPI). В качестве целевых уровней МК в сыворотке крови был установлен порог менее 360 мкмоль/л в соответствии с ранее опубликованными результатами исследований и рекомендательными консенсусами, подтверждающими снижение риска развития и прогрессирования патологии внутренних органов при поддержании этих значений [8–10, 31].

Всем пациентам с ГУ проводилась немедикаментозная терапия: лечащим врачом давались рекомендации по коррекции образа жизни (ОЖ), борьбе с гиподинамией и избыточной массой тела, соблюдению диеты с ограничением продуктов, богатых пуринами (мясо и морепродукты), алкоголя и сладких безалкогольных напитков, содержащих фруктозу. Более того, осуществлялась коррекция антигипертензивной терапии с учетом

влияния получаемых пациентом лекарственных средств на метаболизм уратов. Рекомендательные лечебные мероприятия приводили к достижению целевых уровней МК (менее 360 мкмоль/л) в сыворотке крови в 19,1% (n=63) случаев при повторном визите в исследовательский центр. Лекарственная УСТ назначалась при стойко повышенном уровне МК в сыворотке крови у обследованных пациентов, несмотря на проводимую немедикаментозную терапию, а также при наличии факторов сердечно-сосудистого риска согласно опубликованным ранее рекомендациям [31]. Препаратами, применяемыми для коррекции БГУ, являлись ингибиторы ксантиноксидазы: аллопуринол (от 50 до 400 мг/сут) или фебуксостат (от 40 до 80 мг/сут).

Статистический анализ полученных данных выполнялся в среде R-Studio 2022.07.2 (R 4.2.1, Python 3.9). Количественные данные приведены в виде среднего и стандартного квадратического отклонения или медианы с указанием интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Частоты представлены как процент случаев с наличием признака. Наряду с этим указан 95% доверительный интервал (95ДИ-, 95ДИ+), границы которого рассчитывались с коррекцией по Агрести–Коулу. Сравнение динамики количественных показателей в группах проводилось при помощи дисперсионного анализа повторных измерений. В случае несоблюдения условия

сферичности по критерию Моучли применялась поправка Гринхауз–Гайссера. Парные сравнения выполнялись при помощи t-критерия Стьюдента в модификации Уэлча. При распределении данных, отличных от нормального, использовались критерии Манна–Уитни и Уилкоксона. Сравнение частот в группах осуществлялось с помощью точного критерия Фишера. Если таблица сопряженности была размером более 2×2 ячейки, применялось моделирование по Монте-Карло. При множественных сравнениях р-уровни корректировались с применением поправки Беньямини–Йекутели. Различия и взаимосвязи между полученными данными считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группу обследованных пациентов составляли 1026 человек с верифицированным диагнозом ОА, соответствовавших критериям включения и исключения. Все субъекты были распределены на две группы в зависимости от уровня МК в сыворотке крови (табл. 2).

Из данных, представленных в таблице 2, следует, что в группе пациентов с ОА, имевших повышенный уровень МК в сыворотке крови, преобладали субъекты более старшего возраста, мужского пола; кроме того, у них значительно

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=1026)

Показатель	Пациенты с ОА и гиперурикемией (n=530)	Пациенты с ОА без гиперурикемии (n=496)	p-value
Возраст, лет	57 [52; 63]	55 [49; 60,75]	<0,001
Количество женщин	72,1% (n=382)	86,1% (n=427)	<0,001
Количество мужчин	27,9% (n=148)	13,9% (n=69)	<0,001
Уровень МК в сыворотке крови, мкмоль/л (максимально зарегистрированный)	493,5 [444,75; 544,5]	261,5 [213; 308]	<0,001
Уровень МК в сыворотке крови, мкмоль/л (в момент включения)	466 [428; 515,25]	255 [209; 304,75]	<0,001
Уровень креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л (максимально зарегистрированный)	86,3 [75; 98]	73,4 [65; 81]	<0,001
Уровень креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л (в момент включения)	82 [71; 93,25]	72,55 [64,375; 80]	<0,001
Уровень рСКФ, мл/мин/1,73 м ² (минимально зарегистрированный с учетом возраста)	72 [60; 83]	85 [74; 95]	<0,001
Уровень рСКФ, мл/мин/1,73 м ² (в момент включения)	76 [63; 88]	86 [75; 96]	<0,001
Количество пациентов, с зарегистрированной рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м ² (как минимум однократно)	24,3% (n=129)	3,8% (n=19)	<0,001
Уровень глюкозы в сыворотке крови, ммоль/л (максимально зарегистрированный)	6 [5,4; 6,7]	5,5 [5,1; 6]	<0,001
Уровень общего холестерина в сыворотке крови, ммоль/л (максимально зарегистрированный)	6 [5,1; 6,8]	5,7 [4,9; 6,4]	<0,001
Артериальная гипертензия	80,8% (n=428)	48,6% (n=241)	<0,001
Сахарный диабет 2-го типа	29,4% (n=156)	11,1% (n=55)	<0,001
Ожирение	48,7% (n=258)	14,3% (n=71)	<0,001

Примечание: ОА – остеоартрит; МК – мочевая кислота; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI.

чаще ($p < 0,001$) выявлялись АГ, СД 2 и ожирение по сравнению с больными ОА без гиперурикемии. При этом наличие БГУ ассоциировалось с более высокими уровнями глюкозы, общего холестерина и креатинина в сыворотке крови ($p < 0,001$).

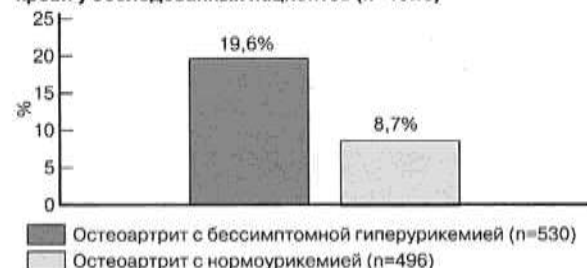
Медикаментозную УСТ получали 37,7% ($n=200$) пациентов: из них 98% ($n=196$) принимали аллопуринол, доза которого в среднем составляла $117,1 \pm 59,3$ мг/сут (от 50 до 400 мг) и 2% ($n=4$) – фебуксостат в средней дозе $60 \pm 23,1$ мг/сут (от 40 до 80 мг). На фоне проводимого лечения у 31,5% ($n=63$) обследованных были достигнуты целевые значения МК в сыворотке крови (менее 360 мкмоль/л), у 5,5% ($n=11$) отмечалась вторичная неэффективность, у 38% ($n=76$) не удалось снизить уровень МК в сыворотке крови до необходимого уровня. Основным фактором недостаточной эффективности лекарственной терапии БГУ выступала низкая комплаентность пациентов – нерегулярный прием препаратов, склонность к самостоятельному снижению дозы и/или несоблюдение рекомендаций по коррекции ОЖ. Так, 25% ($n=50$) лиц, включенных в наблюдение, не проходили лабораторный контроль и/или не являлись на повторный осмотр, несмотря врачебные рекомендации. Развитие нежелательных явлений (НЯ) регистрировалось у 6 пациентов, получавших аллопуринол: у 4 – кожная аллергическая сыпь, у 1 – диарея, еще у 1 – головокружение. На фоне применения фебуксостата у 1 пациента определялось нарастание печеночных трансаминаз выше трех нормальных значений лаборатории. Наличие данных реакций в анамнезе служило противопоказанием к назначению ЛС, в то время как их развитие в период наблюдения в исследовательском центре являлось основанием для прекращения терапии. Стоит отметить, что все из перечисленных нежелательных явлений были полностью купированы после отмены препарата.

Согласно результатам проведенного анализа, в группе пациентов с ОА и БГУ признаки ХБП (54%; $n=286$) встречались достоверно чаще ($p < 0,001$), нежели в группе обследованных с ОА и нормальным уровнем МК в сыворотке крови (25,8%; $n=128$; рис. 1).

Рис. 1. Частота регистрации признаков хронической болезни почек в зависимости от уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у обследованных пациентов ($n=1026$)



Рис. 2. Частота встречаемости мочекаменной болезни в зависимости от уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у обследованных пациентов ($n=1026$)



Среди хронических заболеваний почек у больных ОА с БГУ достоверно чаще встречались МКБ (19,6%; $n=104$; $p < 0,001$; рис. 2) и хронический пиелонефрит (20,2%; $n=107$; $p=0,001$) по сравнению с группой больных ОА без БГУ (8,7%; $n=43$ и 12,5%; $n=62$ соответственно). При этом частота хронического гломерулонефрита существенно не различалась между сравниваемыми группами обследованных (0,6%; $n=3$ против 0,2%; $n=1$; $p=0,337$).

Наряду с этим в ходе проведенного анализа полученных данных удалось установить, что у больных ОА с повышенным уровнем МК в сыворотке крови имелась достоверно бóльшая распространенность 3а–4 стадий ХБП (табл. 3).

В ходе следующего этапа исследования все включенные пациенты, не получавшие медикаментозную УСТ, были разделены на 6 квартилей в зависимости от уровня МК в сыворотке крови. В результате было установлено, что в группе больных ОА с максимальными значениями МК регистрируются

Таблица 3. Распределение больных остеоартритом по стадиям хронической болезни почек в зависимости от уровня мочевой кислоты в сыворотке крови ($n=414$)

Исследуемая группа	Стадия хронической болезни почек				
	1	2	3а	3б	4
ОА с БГУ и наличием признаков патологии почек ($n=286$)	17,1% ($n=49$)	47,9% ($n=137$)	30,8% ($n=88$)	3,9% ($n=11$)	0,3% ($n=1$)
ОА с нормоурикемией и наличием признаков патологии почек ($n=128$)	34,4% ($n=44$)	57,8% ($n=74$)	7,8% ($n=10$)	0,0%	0,0%
P-value	0,001	0,202	<0,001	0,079	1,0
P-value для тяжелых стадий (3а–4)		–		<0,001	

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.
ОА – остеоартрит; БГУ – бессимптомная гиперурикемия.

Таблица 4. Распределение обследованных пациентов с остеоартритом по квартилям в зависимости от уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (лица, не получавшие медикаментозную уратснижающую терапию)

Уровень МК в сыворотке крови, мкмоль/л	Количество пациентов, человек	Средний уровень МК в сыворотке крови \pm SD, мкмоль/л	Средний уровень рСКФ \pm SD, мл/мин/1,73м ²
Менее 339,15	451	243,15 \pm 56,9	85,27 \pm 13,99
Менее 368,9	487	251,32 \pm 61,96	85,53 \pm 14,25
339,15–368,9	36	353,67 \pm 7,34	88,83 \pm 17,05
368,9–446,25	149	410,91 \pm 22,38	76,05 \pm 17,57
446,25–493,85	91	469,65 \pm 13,06	78,47 \pm 15,94
493,85 и более	99	561,11 \pm 69,27	75,98 \pm 17,45

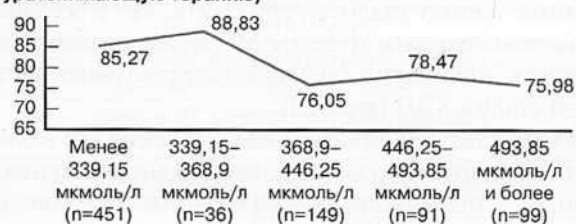
Примечание: МК – мочевая кислота; SD – стандартное отклонение; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI.

Таблица 5. Динамика показателей расчетной скорости клубочковой фильтрации, мочевой кислоты и креатинина в сыворотке крови на длительных периодах наблюдения (лица, не получавшие медикаментозную уратснижающую терапию)

Период наблюдения	Показатель	Средняя дельта	Стандартное отклонение	Количество пациентов
36–60 (47,24 \pm 7,03) мес	Уровень МК в сыворотке крови, мкмоль/л	-18,41	76,68	17
	рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	+0,18	13,6	17
	Уровень креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л	-1,4	12,04	17
60–84 (73,0 \pm 5,39) мес	Уровень МК в сыворотке крови, мкмоль/л	-17,5	112,56	4
	рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	+2,0	13,98	4
	Уровень креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л	-3,5	12,37	4

Примечание: МК – мочевая кислота; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI.

Рис. 3. Средние значения расчетной скорости клубочковой фильтрации у обследованных больных остеоартритом в зависимости от квартиля мочевой кислоты в сыворотке крови (лица, не получавшие медикаментозную уратснижающую терапию)



наименьшие показатели рСКФ (табл. 4, рис. 3).

В результате проведения логистической регрессии было установлено, что нескорректированное отношение шансов (ОШ) для снижения рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² у больных ОА при нарастании уровня МК в сыворотке крови на 1 мг/дл (59 мкмоль/л) составляет 1,4 (95% ДИ: 1,3–1,6). После корректировки на другие факторы риска ХБП, такие как пол, возраст, АГ, СД 2 и ожирение, вероятность снижения рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² увеличивалась до 50% (скорректированное ОШ 1,5; 95% ДИ: 1,4–1,7).

На небольшой когорте пациентов удалось определить, что за время длительного (более 3 лет)

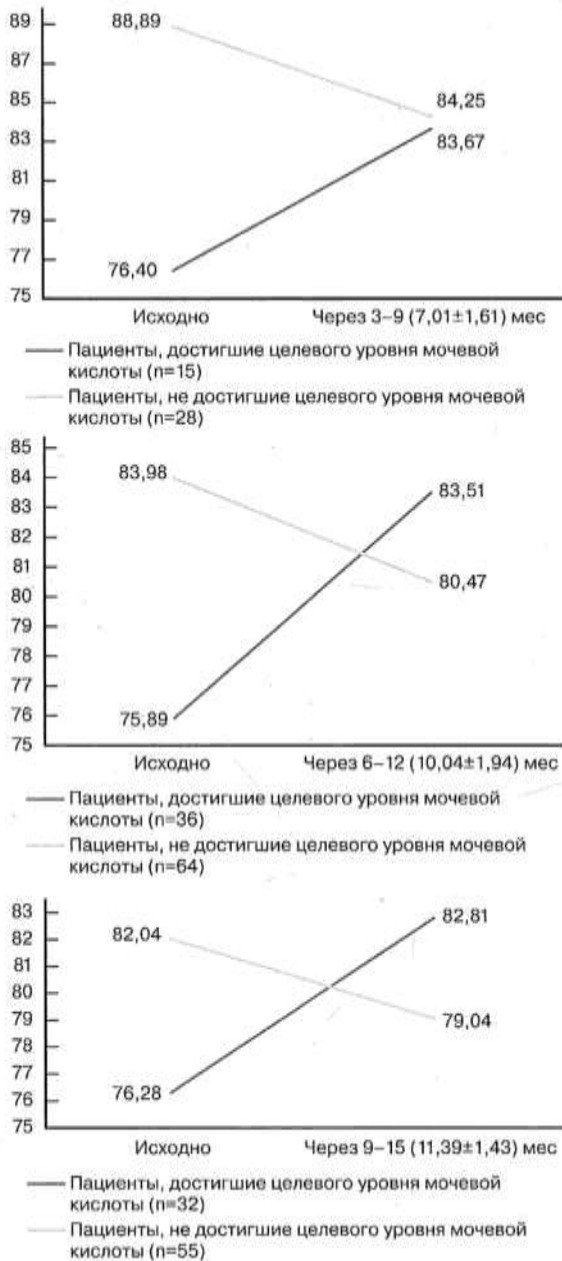
периода наблюдения снижение уровня МК в сыворотке крови у лиц, не получавших медикаментозную УСТ, сопровождается нарастанием рСКФ (табл. 5).

На втором визите в исследовательский центр все пациенты с ОА и БГУ были разделены на две группы в зависимости от достижения или недостижения целевых уровней МК в сыворотке крови (менее 360 мкмоль/л) на фоне немедикаментозной или медикаментозной УСТ. Динамика сывороточных уровней МК и креатинина, а также рСКФ оценивались во время повторного осмотра лечащим врачом на следующих временных интервалах: 3–9 мес (7,01 \pm 1,61), 6–12 (10,04 \pm 1,94), 9–15 (11,39 \pm 1,43) и 12–24 (13,87 \pm 3,35) мес.

У больных ОА в сочетании с БГУ, достигавших целевых уровней МК в сыворотке крови, вне зависимости от метода лечения отмечалось значимое увеличение рСКФ через 3–9 (7,01 \pm 1,61), 6–12 (10,04 \pm 1,94) и 9–15 (11,39 \pm 1,43) мес проводимой терапии, тогда как у обследованных пациентов с ОА и сохраняющейся ГУ в тех же временных интервалах наблюдалось снижение рСКФ (табл. 6, рис. 4).

В группе больных ОА с БГУ при достижении целевых уровней МК вероятность прогрессирования стадии ХБП через 6–12 (10,04 \pm 1,94) мес

Рис. 4. Динамика расчетной скорости клубочковой фильтрации в зависимости от факта достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у обследованных больных остеоартритом с бессимптомной гиперурикемией через 3–9, 6–12 и 9–15 мес проводимой терапии



проводимой терапии была значимо ниже (ОШ 0,087; 95% ДИ: 0,011–0,701; $p=0,006$), чем в группе пациентов, у которых сохранялась БГУ (табл. 7).

Следует отметить, что проведение как немедикаментозной, так и медикаментозной УСТ приводило к снижению уровня МК в сыворотке крови на всех временных интервалах. При этом в группе пациентов, принимавших препараты из группы ИКСО, отмечалась достоверно более значимая положительная динамика через 6–12 (10,04±1,94), 9–15 (11,39±1,43) и 12–24 (13,87±3,35) мес. Более того, у обследованных лиц, получавших меди-

каментозную УСТ в течение 6–12 (10,04±1,94) и 9–15 (11,39±1,43) мес, наблюдалось значимое увеличение рСКФ по сравнению с пациентами, которым проводилось немедикаментозное лечение (табл. 8).

У пациентов с ОА и БГУ, которым проводилась медикаментозная УСТ, в отличие от пациентов, получавших немедикаментозное лечение, вероятность прогрессирования стадии ХБП через 6–12 (10,04±1,94) мес (ОШ 0,252; 95% ДИ: 0,078–0,815; $p=0,031$) и 9–15 (11,39±1,43) мес (ОШ 0,216; 95% ДИ: 0,057–0,822; $p=0,024$) была достоверно ниже (табл. 9).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам проведенного исследования, у больных ОА с БГУ значительно чаще выявляются АГ, СД 2, ожирение и ХБП относительно группы пациентов с ОА и нормоурикемией. Полученные данные позволяют расценивать стойкое повышение МК в сыворотке крови у пациентов с ОА как значимый фактор риска заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек, а также СД 2 и ожирения. Подтверждением этому служит целый ряд крупных популяционных исследований. Так, в одном из них было показано, что возрастание уровня МК в сыворотке крови у наблюдаемых 5899 человек без сопутствующих заболеваний в течение 5 лет сопровождалось значимым увеличением заболеваемости АГ ($p < 0,001$), дислипидемии ($p < 0,001$), ХБП ($p < 0,001$), а также нарастанием массы тела ($p < 0,001$), в то время как для СД 2 отмечалась тенденция ($p=0,087$) [32]. По данным крупных метаанализов, наличие у пациента высоких значений МК в сыворотке крови приводит к увеличению риска развития АГ на 41–48% [33, 34], а СД 2 – на 56–67% [35, 36]. Более того, нарастание уровня МК в сыворотке крови на 1 мг/дл (59 мкмоль/л) повышает вероятность возникновения АГ на 13–15% [33, 34], СД 2 – на 6–11% [36, 37], метаболического синдрома – на 30% [38].

Можно полагать, что ГУ оказывает свое негативное влияние не только посредством прямого патогенного действия МК на целый ряд метаболических процессов в организме человека, но и через ксантиноксидазу, которая обладает способностью к взаимодействию с поверхностью эндотелиальных клеток и использует молекулярный кислород в качестве акцептора; это приводит к увеличению оксидативной активности, образованию супероксид-аниона и активации перекисного окисления липидов [5–8, 39, 40].

В настоящее время в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества и Европейского общества кардиологов (ESC) определение уровня МК в сыворотке крови рекомендовано всем пациентам с верифицированным

Таблица 6. Динамика показателей расчетной скорости клубочковой фильтрации и креатинина в сыворотке крови в зависимости от достижения целевых уровней мочевого кислоты у обследованных пациентов через 3–9, 6–12, 9–15 и 12–24 мес проводимой терапии

Показатель	Количество человек, достигших ЦУ МК в сыворотке крови	Средняя дельта±SD у лиц, достигших ЦУ МК в сыворотке крови	Количество человек, не достигших ЦУ МК в сыворотке крови	Средняя дельта±SD у лиц, не достигших ЦУ МК в сыворотке крови	P-value
3–9 (7,01±1,61) мес					
Уровень МК в сыворотке крови, мкмоль/л	15	-160,74±76,42	28	-35,19±75,05	<0,001
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	15	+7,27±9,28	28	-4,64±13,95	0,005
Уровень креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л	15	-7,43±9,38	28	+5,38±14,97	0,005
6–12 (10,04±1,94) мес					
Уровень МК в сыворотке крови, мкмоль/л	36	-159,9±70,97	64	-33,73±69,93	<0,001
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	36	+8,09±9,99	64	-3,52±15,12	<0,001
Уровень креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л	36	-9,11±13,51	64	+3,55±15,17	<0,001
9–15 (11,39±1,43) мес					
Уровень МК в сыворотке крови, мкмоль/л	32	-155,08±65,46	55	-39,8±66,81	<0,001
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	32	+7,03±11,91	55	-3,0±15,12	0,002
Уровень креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л	32	-8,39±15,11	55	+2,42±15,03	0,002
12–24 (13,87±3,35) мес					
Уровень МК в сыворотке крови, мкмоль/л	18	-148,95±83,97	35	-8,23±109,48	<0,001
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	18	+3,88±10,21	35	-3,29±15,04	0,083
Уровень креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л	18	-4,92±9,68	35	+2,29±14,96	0,077

Примечание: Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

SD – стандартное отклонение; ЦУ – целевые уровни; МК – мочевая кислота; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI. ЦУ МК в сыворотке крови считались значения менее 360 мкмоль/л.

Таблица 7. Вероятность прогрессирования хронической болезни почек в зависимости от достижения целевых уровней мочевого кислоты у пациентов с остеоартритом и бессимптомной гиперурикемией через 3–9, 6–12, 9–15 и 12–24 мес проводимой терапии

Период	Лица, достигшие ЦУ МК в сыворотке крови	Лица, не достигшие ЦУ МК в сыворотке крови	P-value	Отношение шансов [95% ДИ]
3–9 мес	1/11 9,09% (0,0–39,91)	4/20 20,0% (7,49–42,18)	0,631	0,4 (0,039–4,109)
6–12 мес	1/29 3,45% (0,0–18,63)	14/48 29,17% (18,15–43,27)	0,006	0,087 (0,011–0,701)
9–15 мес	2/26 7,69% (1,02–25,26)	10/39 25,64% (14,41–41,24)	0,103	0,242 (0,048–1,211)
12–24 мес	2/15 13,33% (2,48–39,14)	8/24 33,33% (17,84–53,42)	0,263	0,308 (0,055–1,707)

Примечание: данные представлены в виде n/N p (95% ДИ), где n – абсолютные значения, N – размеры группы, p – частота, ДИ – доверительный интервал. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

ЦУ – целевые уровни; МК – мочевая кислота. ЦУ МК в сыворотке крови считались значения менее 360 мкмоль/л.

диагнозом АГ как часть скрининга на модифицируемые сердечно-сосудистые факторы риска [41, 42]. Кроме того, Borghi S. et al. был принят и опубликован «Экспертный консенсус по диагностике и лечению пациентов с гиперурикемией

и высоким сердечно-сосудистым риском» [8, 9]. Инициатива зарубежных коллег была поддержана и модифицирована российскими экспертами в области кардиологии в виде опубликования Консенсуса по ведению пациентов с гиперурике-

Таблица 8. Динамика уровней мочевой кислоты и креатинина в сыворотке крови, а также расчетной скорости клубочковой фильтрации в зависимости от проводимой немедикаментозной или медикаментозной уратснижающей терапии у пациентов с остеоартритом и бессимптомной гиперурикемией через 3–9, 6–12, 9–15 и 12–24 мес

Показатель	Количество человек, получавших медикаментозную УСТ	Средняя дельта±SD у лиц, получавших медикаментозную УСТ	Количество человек, не получавших медикаментозную УСТ	Средняя дельта±SD у лиц, не получавших медикаментозную УСТ	P-value
3–9 (7,01±1,61) мес					
Уровень МК в сыворотке крови, мкмоль/л	26	-101,1±99,55	17	-45,17±82,11	0,061
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	26	+1,0±14,3	17	-2,76±12,72	0,384
Уровень креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л	26	-0,79±16,05	17	+3,52±11,87	0,347
6–12 (10,04±1,94) мес					
Уровень МК в сыворотке крови, мкмоль/л	65	-104,21±93,13	35	-32,62±72,66	<0,001
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	65	+2,98±12,34	35	-3,8±17,33	0,026
Уровень креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л	65	-3,42±14,32	35	+3,63±17,39	0,033
9–15 (11,39±1,43) мес					
Уровень МК в сыворотке крови, мкмоль/л	54	-112,74±85,69	33	-32,23±61,46	<0,001
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	54	+3,08±12,11	33	-3,33±17,8	0,049
Уровень креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л	54	-3,98±14,08	33	+2,54±17,85	0,064
12–24 (13,87±3,35) мес					
Уровень МК в сыворотке крови, мкмоль/л	22	-127,01±93,45	31	-5,64±113,99	<0,001
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	22	+0,05±10,36	31	-1,61±16,09	0,678
Уровень креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л	22	-1,16±9,05	31	+0,68±16,36	0,641

Примечание: Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

МК – мочевая кислота; SD – стандартное отклонение; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI; УСТ – уратснижающая терапия. Медикаментозная терапия проводилась препаратами из группы ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринолом или фебуксостатом).

мией и высоким сердечно-сосудистым риском, регламентирующего проведение УСТ у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [10, 43].

Продолжением этой работы стало проведение в конце 2022 г. совета экспертов «В фокусе – гиперурикемия», по результатам которого была принята и опубликована резолюция, содержащая подробный пошаговый алгоритм по выбору лечебной

тактики у пациента с повышенным уровнем МК в сыворотке крови [31]. Согласно предлагаемой схеме, медикаментозное лечение должно проводиться лицам с БГУ и наличием сердечно-сосудистых рисков, а также больным ХБП с уровнем МК в сыворотке крови более 600 мкмоль/л и ее суточной экскрецией более 1 г. В качестве препарата первой линии УСТ рекомендовано применение

Таблица 9. Вероятность прогрессирования хронической болезни почек в зависимости от проводимой немедикаментозной или медикаментозной уратснижающей терапии у пациентов с остеоартритом и бессимптомной гиперурикемией через 3–9, 6–12, 9–15 и 12–24 мес

Период	Лица, не получавшие медикаментозную УСТ	Лица, получавшие медикаментозную УСТ	P-value	Отношение шансов (95% ДИ)
3–9 мес	3/11 27,27% (9,2–57,11)	2/20 10,0% (1,57–31,32)	0,317	0,296 (0,041–2,132)
6–12 мес	9/26 34,62% (19,31–53,88)	6/51 11,76% (5,14–23,75)	0,031	0,252 (0,078–0,815)
9–15 мес	8/24 33,33% (17,84–53,42)	4/41 9,76% (3,3–23,11)	0,024	0,216 (0,057–0,822)
12–24 мес	7/22 31,82% (16,19–52,85)	3/17 17,65% (5,38–41,84)	0,464	0,459 (0,099–2,134)

Примечание: данные представлены в виде n/N p (95% ДИ), где n – абсолютные значения, N – размеры группы, p – частота, ДИ – доверительный интервал. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты. УСТ – уратснижающая терапия. Медикаментозная терапия проводилась препаратами из группы ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринолом или фебуксостатом).

аллопуринола [31]. В случае недостижения целевых уровней МК в сыворотке крови при назначении максимально возможных терапевтических доз аллопуринола или при его непереносимости у пациентов с ГУ возможно рассмотрение терапии лекарственными средствами из группы урикозуретиков или фебуксостатом в зависимости от клинической ситуации.

Следует подчеркнуть, что результаты проведенного анализа подтверждают значимую роль БГУ в увеличении частоты ХБП и ее прогрессировании у пациентов с ОА. Так, у лиц с высоким уровнем МК в сыворотке крови наблюдались наименьшие значения рСКФ и чаще регистрировались тяжелые стадии ХБП. Более того, при увеличении уровня МК в сыворотке крови на 1 мг/дл (59 мкмоль/л) у пациентов с ОА вероятность снижения рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² возрастала на 50% (скорректированное ОШ 1,5; 95% ДИ: 1,4–1,7). Приведенные нами результаты согласуются с выводами крупных зарубежных исследований, в соответствии с которыми ГУ относится к независимым факторам риска развития и прогрессирования ХБП [6, 7, 19, 20, 23, 32, 44–48]. Так, метаанализ 13 клинических исследований (КИ) выявил значимую положительную связь между повышенным уровнем МК в сыворотке крови и впервые возникшей ХБП (отношение рисков (ОР) 2,35; 95% ДИ: 1,59–3,46) [44]. Согласно метаанализу 15 КИ, при увеличении уровня МК в сыворотке крови на 1 мг/дл (59 мкмоль/л) ОР для формирования ХБП составило 1,22 (95% ДИ: 1,16–1,28) [45], а в метаанализе 21 КИ вероятность неблагоприятного исхода у пациентов с ХБП увеличивалась на 67% (95% ДИ: 1,29–2,16) [46]. В других работах было показано, что уровень смертности у пациентов с хроническими заболеваниями почек коррелирует с концентрацией МК в сыворотке крови [46–48].

В выполненной нами работе было установлено, что у пациентов, получавших медикаментозную

УСТ препаратами из группы ингибиторов ксантиноксидазы, отмечался значимый прирост рСКФ и замедление прогрессирования ХБП. Важным является тот факт, что позитивные результаты достигались на фоне применения низких доз аллопуринола (117,1±59,3 мг/сут) или фебуксостата (60±23,1 мг/сут). При этом значимый терапевтический эффект отмечался как через 6–12, так и через 9–15 мес проведения лечения. В литературе широко представлены результаты наблюдательных и клинических исследований, демонстрирующих различные эффекты УСТ у пациентов с ГУ. Однако крупных метаанализов по изучению данной взаимосвязи у пациентов с отсутствием подагры на данный момент недостаточно.

Некоторыми рандомизированными контролируемыми испытаниями (РКИ) продемонстрировано улучшение функции почек у лиц с БГУ на фоне применения ингибиторов ксантиноксидазы [24–26]. Так, в работе Baugam D. et al. [24] в группе пациентов, получавших аллопуринол в течение 104 нед, отмечалось увеличение клиренса креатинина с 43,4±20,1 до 51,4±24,9 мл/мин (p=0,011). В исследовании Goicoechea M. et al. [25] были получены данные, согласно которым через 24 мес терапии в контрольной группе уровень рСКФ снижался на 3,3±1,2 мл/мин/1,73 м², тогда как в группе аллопуринола этот показатель возрастал на 1,3±1,3 мл/мин/1,73 м² (p=0,018). В свою очередь, в исследовании Mukri M. et al. [26] было обнаружено, что через 6 мес терапии в группе пациентов, получавших фебуксостат, рСКФ оставалась без существенного изменения (от 26,2 до 26,3 мл/мин/1,73 м²), а вот в контрольной группе наблюдалось значимое снижение этого показателя (с 28,2 до 27,6 мл/мин/1,73 м²). В то же время результаты других РКИ, проведенных Vadve S. et al. [49] и Kimura K. et al. [50], не выявили значимого положительного влияния применения ингибиторов ксантиноксидазы на СКФ у пациентов с БГУ.

Стоит отметить следующее: в ходе анализа представленного ретроспективного исследования, в котором авторы непосредственно не принимали участия (согласно дизайну КИ), выяснилось, что у 38% пациентов не удалось достигнуть целевых уровней МК в крови на фоне УСТ, а у 5,5% отмечалось ускользание эффекта в ходе проведения лечения. Прежде всего это было обусловлено недостаточной приверженностью пациентов к рекомендованной терапии (нерегулярный прием препаратов, склонность к самостоятельному снижению дозы и/или несоблюдение рекомендаций по коррекции ОЖ) и/или несвоевременной коррекцией дозы ЛС лечащим врачом. Приведенные данные служат основанием для более эффективного взаимодействия между медицинским персоналом и пациентом, направленного на динамический контроль за выполнением врачебных рекомендаций (низкопуриновая диета, здоровый ОЖ, борьба с избытком массы тела, физическая активность, прием лекарственных препаратов) и выполнение лабораторного исследования уровня МК 1 раз в 3 мес для оценки эффективности назначенной терапии. Важная роль в выполнении врачебных рекомендаций должна ложиться и на родственников пациента. В дальнейших исследованиях планируется более подробный анализ эффективности и безопасности УСТ у пациентов с БГУ.

Немаловажным аспектом является безопасность лекарственной терапии. Так, в группе пациентов с ОА и БГУ, получавших медикаментозную УСТ, нежелательные явления наблюдались у 6 пациентов и включали нетяжелые кожную аллергическую реакцию, диарею и головокружение во время приема аллопуринола, а также нарастание печеночных трансаминаз при терапии фебуксостатом. Эти реакции полностью купировались после отмены препарата.

Ограничения исследования. Представленное исследование является ретроспективным анализом данных, с чем ассоциирован ряд ограничений, в частности отсутствие рандомизации, ослепления

и группы плацебо при изучении роли лекарственной терапии. Ограничениями могут выступать также отбор пациентов с наличием основного диагноза, такого как ОА, и изучение населения одного региона (Российская Федерация), что не позволяет считать исследованную выборку репрезентативной для общей популяции и полностью здоровых лиц. В проведенном исследовании не исключалось воздействие всех возможных факторов риска риска ХБП (влияние основного диагноза, лекарственная терапия и т.д.). Все данные оценивались ретроспективно, что не исключает возможных погрешностей в определении распространенности некоторых хронических заболеваний. Оценка функции почек выполнялась в смешанной популяции (лица, имеющие и не имеющие признаков ХБП на момент включения в анализ) и только по показателю рСКФ без данных об альбуминурии. Для более достоверной оценки влияния БГУ и УСТ на формирование и течение патологии почек необходимо проведение крупных проспективных многолетних наблюдений, РКИ и особенно мета-анализов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно анализу данных «Городского регистра Санкт-Петербурга пациентов с подагрой и бессимптомной гиперурикемией» повышение уровня МК в сыворотке крови у больных ОА, не имеющих признаков подагры, ассоциировано с более широкой распространенностью заболеваний почек и тяжестью их течения. У больных ОА с БГУ достижение целевых уровней МК в сыворотке крови, в том числе при помощи медикаментозной УСТ, способно оказывать позитивное влияние на рСКФ и замедлять прогрессирование стадии ХБП. Разработка междисциплинарных алгоритмов диагностики и ведения пациентов с ГУ на этапе ее бессимптомного течения видится важной стратегической задачей, решение которой может привести к снижению заболеваемости и интенсивности прогрессирования патологии почек.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. с соавт. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10(1): 153–159. [Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V. et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014; 10(1): 153–159. <https://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159> [In Russ.]. EDN: SCOUHN.
2. Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K. et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the united states and decadal trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71(6): 991–999. <https://dx.doi.org/10.1002/art.40807>.
3. Мазуров В.И., Башкинов Р.А., Гайдукова И.З., Фонтуренко А.Ю. Влияние бессимптомной гиперурикемии на коморбидные заболевания и возможности ее коррекции. РМЖ. 2021; 29(7): 24–30. [Mazurov V.I., Bashkinov R.A., Gaidukova I.Z., Fonturenko A.Yu. The effect of asymptomatic hyperuricemia on comorbidities and the possibility of its correction. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2021; 29(7): 24–30 [In Russ.]. EDN: EZWQ00.
4. Yip K., Cohen R.E., Pillinger M.H. Asymptomatic hyperuricemia: Is it really asymptomatic?. *Curr Opin Rheumatol*. 2020; 32(1): 71–79. <https://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000679>.

5. Zhang S., Wang Y., Cheng J. et al. Hyperuricemia and Cardiovascular Disease. *Curr Pharm Des.* 2019; 25(6): 700–9. <https://dx.doi.org/10.2174/138161282566619040812255>.
6. Borghi C., Agabiti-Rosei E., Johnson R.J. et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med.* 2020; 80: 1–11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2020.07.006>.
7. Wang H., Zhang H., Sun L., Guo W. Roles of hyperuricemia in metabolic syndrome and cardiac-kidney-vascular system diseases. *Am J Transl Res.* 2018; 10(9): 2749–63.
8. Borghi C., Tykarski A., Widecka K. et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J.* 2018; 25(5): 545–63. <https://dx.doi.org/10.5603/CJ.2018.0116>.
9. Borghi C., Domienik-Kartowicz J., Tykarski A. et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update. *Cardiol J.* 2021; 28(1): 1–14. <https://dx.doi.org/10.5603/CJ.a2021.0001>.
10. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. с соавт. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском: 2022. Системные гипертензии. 2022; 19(1): 5–22. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Kislyak O.A. et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment: 2022. Sistemnyye gipertenzii = Systemic Hypertension. 2022; 19(1): 5–22 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-5-22>. EDN: HBLVVV.
11. Allen K.D., Thoma L.M., Golightly Y.M. Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2022; 30(2): 184–95. <https://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2021.04.020>.
12. Hunter D.J., Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet.* 2019; 393(10182): 1745–59. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30417-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30417-9).
13. Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Башкинов Р.А. с соавт. Влияние бессимптомной гиперурикемии на течение коморбидной патологии у пациентов с остеоартритом и возможности ее коррекции. *PMЖ.* 2021; 29(6): 56–62. [Mazurov V.I., Gaidukova I.Z., Bashkinov R.A. et al. Asymptomatic hyperuricemia impact on the comorbid pathology course in patients with osteoarthritis and the possibility of its correction. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal.* 2021; 29(6): 56–62 (In Russ.)]. EDN: GDWNGZ.
14. Мазуров В.И., Башкинов Р.А., Фонтуренко А.Ю. с соавт. Особенности течения ревматоидного артрита и остеоартрита у пациентов с бессимптомной гиперурикемией. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2020; 12(3): 63–72. [Mazurov V.I., Bashkinov R.A., Fonturenko A.Yu. et al. Features of the course of rheumatoid arthritis and osteoarthritis in patients with asymptomatic hyperuricemia. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2020; 12(3): 63–72 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17816/mechnikov44234>. EDN: XQZWVY.
15. Neogi T., Krasnokutsky S., Pillinger M.H. Urate and osteoarthritis: Evidence for a reciprocal relationship. *Joint Bone Spine.* 2019; 86(5): 576–82. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.11.002>.
16. Roddy E., Doherty M. Gout and osteoarthritis: A pathogenetic link?. *Joint Bone Spine.* 2012; 79(5): 425–27. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.03.013>.
17. Ding X., Zeng C., Wei J. et al. The associations of serum uric acid level and hyperuricemia with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2016; 36(4): 567–73. <https://dx.doi.org/10.1007/s00296-015-3418-7>.
18. Xiao L., Lin S., Zhan F. The association between serum uric acid level and changes of MRI findings in knee osteoarthritis: A retrospective study (A STROBE-compliant article). *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(21): e15819. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000015819>.
19. Sanchez-Lozada L.G. The pathophysiology of uric acid on renal diseases. *Contrib Nephrol.* 2018; 192: 17–24. <https://dx.doi.org/10.1159/000484274>.
20. Tsai C.W., Lin S.Y., Kuo C.C., Huang C.C. Serum uric acid and progression of kidney disease: A longitudinal analysis and mini-review. *PLoS One.* 2017; 12(1): e0170393. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0170393>.
21. Смирнов А.В., Ватазин А.В., Добронравов В.А. с соавт. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология.* 2021; 25(5): 10–82. [Smirnov A.V., Vatazin A.V., Dobronravov V.A. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nefrologiya = Nephrology (Saint Petersburg).* 2021; 25(5): 10–82 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-84>. EDN: GHHTEG.
22. Nashar K., Fried L.F. Hyperuricemia and the progression of chronic kidney disease: Is uric acid a marker or an independent risk factor?. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012; 19(6): 386–91. <https://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2012.05.004>.
23. Sharma G., Dubey A., Nolkha N., Singh J.A. Hyperuricemia, urate-lowering therapy, and kidney outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021; 13: 1759720X211016661. <https://dx.doi.org/10.1177/1759720X211016661>.
24. Bayram D., Tugrut Sezer M., Inal S. et al. The effects of allopurinol on metabolic acidosis and endothelial functions in chronic kidney disease patients. *Clin Exp Nephrol.* 2015; 19(3): 443–49. <https://dx.doi.org/10.1007/s10157-014-1012-z>.
25. Goicoechea M., de Vinuesa S.G., Verdalles U. et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(8): 1388–93. <https://dx.doi.org/10.2215/CJN.01580210>.
26. Mukri M.N.A., Kong W.Y., Mustafar R. et al. Role of febuxostat in retarding progression of diabetic kidney disease with asymptomatic hyperuricemia: A 6-months open-label, randomized controlled trial. *EXCLI J.* 2018; 17: 563–75. <https://dx.doi.org/10.17179/excli2018-1256>.
27. Neogi T., Jansen T.L., Dalbeth N. et al. 2015 gout classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [published correction appears in *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(2): 515. Vaquez-Mellado, Janitzia [corrected to Vaquez-Mellado, Janitzia]]. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(10): 2557–68. <https://dx.doi.org/10.1002/art.39254>.
28. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum.* 1977; 20(3): 895–900. <https://dx.doi.org/10.1002/art.1780200320>.
29. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2011; 155(6): 408]. *Ann Intern Med.* 2009; 150(9): 604–12. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>.
30. Levey A.S., Stevens L.A. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55(4): 622–27. <https://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.02.337>.
31. Драпкина О.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И. с соавт. «В фокусе гиперурикемия». Резолюция Совета экспертов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023; 22(4): 77–84. [Drapkina O.M., Mazurov V.I., Martynov A.I. et al. «Focus on hyperuricemia». The resolution of the Expert Council. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023; 22(4): 77–84 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3564>. EDN: KRCKAU.
32. Kuwabara M., Niwa K., Hisatome I. et al. Asymptomatic hyperuricemia without comorbidities predicts cardiometabolic diseases: Five-year Japanese cohort study. *Hypertension.* 2017; 69(6): 1036–44. <https://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08998>.

33. Grayson P.C., Kim S.Y., LaValley M., Choi H.K. Hyperuricemia and incident hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63(1): 102–10. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.20344>.
34. Wang J., Qin T., Chen J. et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014; 9(12): e114259. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0114259>.
35. Jia Z., Zhang X., Kang S., Wu Y. Serum uric acid levels and incidence of impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013; 101(1): 88–96. <https://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2013.03.026>.
36. Lv Q., Meng X.F., He F.F. et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: A systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2013; 8(2): e56864. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0056864>.
37. Kodama S., Saito K., Yachi Y. et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(9): 1737–42. <https://dx.doi.org/10.2337/dc09-0288>.
38. Yuan H., Yu C., Li X. et al. Serum uric acid levels and risk of metabolic syndrome: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(11): 4198–207. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-2527>.
39. Grassi D., Desideri G., Di Giacomantonio A.V. et al. Hyperuricemia and cardiovascular risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2014; 21(4): 235–42. <https://dx.doi.org/10.1007/s40292-014-0046-3>.
40. Perez-Ruiz F., Becker M.A. Inflammation: A possible mechanism for a causative role of hyperuricemia/gout in cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31 Suppl 2: 9–14. <https://dx.doi.org/10.1185/03007995.2015.1087980>.
41. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. с соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(3): 149–218. [Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(3): 149–218 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>. EDN: TCRBRB.
42. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [published correction appears in *Eur Heart J*. 2019; 40(5): 475]. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021–104. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
43. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. с соавт. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019; 16(4): 8–21. [Chazova I.E., Zhernakova Ju.V., Kisliak O.A. et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. *Sistemnyye gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2019; 16(4): 8–21 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.26442/2075082X.2019.4.190686>. EDN: HSKPCZ.
44. Li L., Yang C., Zhao Y. et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol*. 2014; 15: 122. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-15-122>.
45. Zhu P., Liu Y., Han L. et al. Serum uric acid is associated with incident chronic kidney disease in middle-aged populations: A meta-analysis of 15 cohort studies. *PLoS One*. 2014; 9(6): e100801. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0100801>.
46. Li Y.L., Wang L., Li J. et al. The correlation between uric acid and the incidence and prognosis of kidney diseases: A systematic review and meta-analysis of cohort studies *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2011; 50(7): 555–61 [In Chinese]].
47. Xia X., Luo Q., Li B. et al. Serum uric acid and mortality in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2016; 65(9): 1326–41. <https://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2016.05.009>.
48. Luo Q., Xia X., Li B. et al. Serum uric acid and cardiovascular mortality in chronic kidney disease: A meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2019; 20(1): 18. <https://dx.doi.org/10.1186/s12882-018-1143-7>.
49. Badve S.V., Pascoe E.M., Tikku A. et al. Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020; 382(26): 2504–13. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1915833>.
50. Kimura K., Hosoya T., Uchida S. et al. Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: A randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2018; 72(6): 798–810. <https://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.028>.

Поступила/Received: 21.04.2023

Принята в печать/Accepted: 21.09.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Вадим Иванович Мазуров, д.м.н., профессор, академик РАН, главный научный консультант, директор НИИ ревматологии, зав. кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, руководитель центра аутоиммунных заболеваний СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», заслуженный деятель науки РФ. Адрес: 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

E-mail: maz.nwgmui@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

Сергей Анатольевич Сайганов, д.м.н., профессор, ректор и зав. кафедрой госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Адрес: 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

E-mail: sergey.saiganov@szgmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8325-1937>

Роман Андреевич Башкинов, аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, врач-ревматолог СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25». Адрес: 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

E-mail: bashkinov-roman@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9344-1304>

Кирилл Викторович Сапожников, к.м.н., независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления – филиала ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации». Адрес: 199178, г. Санкт-Петербург, Средний проспект В.О., д. 57/43.

E-mail: marinheira@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2476-7666>

Инна Зурабиевна Гайдукова, д.м.н., профессор, зам. директора НИИ ревматологии, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, врач-ревматолог СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25». Адрес: 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

E-mail: ubp1976@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>

Дарья Георгиевна Толкачева, независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления – филиала ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации». Адрес: 199178, г. Санкт-Петербург, Средний проспект В.О., д. 57/43.

E-mail: tolkacheva.d@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6314-4218>

Наталья Александровна Саблева, независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления – филиала ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации». Адрес: 199178, г. Санкт-Петербург, Средний проспект В.О., д. 57/43.

E-mail: sablevana@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5809-9221>

Оксана Владимировна Инамова, к.м.н., зам. директора НИИ ревматологии, ассистент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, главный врач СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25». Адрес: 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

E-mail: ovig74@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9126-3639>

Марианна Семеновна Петрова, к.м.н., доцент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, зам. главного врача СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25». Адрес: 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

E-mail: podagra@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5261-6614>

Александра Юрьевна Цинзерлинг, старший лаборант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, врач-ревматолог СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25». Адрес: 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

E-mail: aleksa.fonturenko@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0518>

ABOUT THE AUTHORS:

Vadim I. Mazurov, MD, professor, academician of RAS, principal scientific advisor, director of the Research Institute of Rheumatology and head of the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, head of autoimmune center of Clinical Rheumatology Hospital No. 25, Honored Worker of Science of the Russian Federation. Address: 191014, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str.

E-mail: maz.nwgmul@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

Sergey A. Sayganov, MD, professor, rector and head of the Department of hospital therapy and cardiology named after M.S. Kushakovskiy, I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 191014, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str.

E-mail: sergey.sayganov@szgmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8325-1937>

Roman A. Bashkinov, postgraduate student of the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, rheumatologist at Clinical Rheumatology Hospital No. 25. Address: 191014, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str.

E-mail: bashkinov-roman@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9344-1304>

Kirill V. Sapozhnikov, PhD in Medical Sciences, independent expert on research projects of Project office of the North-Western Institute of Management – a branch of Russian Academy of National Economy and Public Administration under the President of the Russian Federation. Address: 199178, Saint Petersburg, 57/43 Sredny Avenue V.O.

E-mail: marinheira@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2476-7666>

Inna Z. Gaydukova, MD, professor, deputy director of the Research Institute of Rheumatology, professor of the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, rheumatologist at Clinical Rheumatology Hospital No. 25. Address: 191014, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str.

E-mail: ubp1976@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>

Daria G. Tolkacheva, independent expert on research projects of Project office of the North-Western Institute of Management – a branch of Russian Academy of National Economy and Public Administration under the President of the Russian Federation. Address: 199178, Saint Petersburg, 57/43 Sredny Avenue V.O.

E-mail: tolkacheva.d@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6314-4218>

Natalia A. Sableva, independent expert on research projects of Project office of the North-Western Institute of Management – a branch of Russian Academy of National Economy and Public Administration under the President of the Russian Federation. Address: 199178, Saint Petersburg, 57/43 Sredny Avenue V.O.

E-mail: sablevana@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5809-9221>

Oksana V. Inamova, PhD in Medical Sciences, deputy director of the Research Institute of Rheumatology, assistant at the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, chief physician of Clinical Rheumatology Hospital No. 25. Address: 191014, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str.

E-mail: ovig74@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9126-3639>

Marianna S. Petrova, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, deputy chief physician of Clinical Rheumatology Hospital No. 25. Address: 191014, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str.

E-mail: podagra@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5261-6614>

Alexandra Yu. Tsinslerling, senior laboratory assistant at the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, rheumatologist at Clinical Rheumatology Hospital No. 25. Address: 191014, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str.

E-mail: aleksa.fonturenko@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0518>

©А.С. Абызов, В.А. Кичигин, О.А. Савватеева, 2023

ПАНДЕМИЯ COVID-19 И СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

А.С. АБЫЗОВ¹, В.А. КИЧИГИН¹, О.А. САВВАТЕЕВА²¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России [Сеченовский Университет]

Аннотация. На настоящий момент установлено, что при COVID-19, наряду с поражением легких, наблюдается нарушение функции многих других органов, включая почки.

Цель – изучить состояние почечной функции у пациентов при COVID-19 и ее связь с исходами заболевания.

Материал и методы. В исследование случайным методом были включены 182 пациента, госпитализированных в БУ «Больница скорой медицинской помощи» (г. Чебоксары) в 2021 г. с подтвержденным диагнозом COVID-19.

Результаты. Хроническая болезнь почек (ХБП) зарегистрирована у 52,7% человек, острое повреждение почек (ОПП) – у 17,6%. При ОПП была выше доля пациентов, находящихся на кислородотерапии (84,4 против 58%; $p=0,005$), им чаще требовалась ИВЛ (87,5 против 31,5%; $p < 0,001$). Летальность от COVID-19 у лиц без ОПП составила 35,3%, с ОПП – 90,6% ($p < 0,001$). Среди пациентов с ХБП чаще встречались пациенты с сопутствующей патологией, в частности артериальной гипертензией, ИБС, сахарным диабетом. У пациентов с ХБП отмечались более высокие показатели суммы баллов по шкале NEWS 2 и более низкие уровни сатурации кислорода с 3-го дня госпитализации. Летальность в группе без ХБП достигла 33,7%, при ХБП – 52,7% ($p=0,004$). Индекс коморбидности Чарлсона был ожидаемо выше у пациентов с ХБП – 6,5 против 4 баллов у пациентов без ХБП ($p < 0,001$). В группе с высокой коморбидностью летальность пациентов без ХБП составила 75,9%, с ХБП – 73,0% ($p=0,773$), а в группе с низкой коморбидностью – 13,8 и 30% соответственно ($p=0,050$).

Заключение. COVID-19 может иметь и внелегочное течение, в том числе вызывать или усугублять патологию почек. Лица с ХБП и/или ОПП и COVID-19 характеризуются более тяжелыми проявлениями болезни и большей летальностью. Изучение факторов риска неблагоприятного исхода позволит более эффективно лечить пациентов с нарушением функции почек и COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, хроническая болезнь почек, острое повреждение почек, индекс коморбидности Чарлсона.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.С. Абызов, В.А. Кичигин, О.А. Савватеева. Пандемия COVID-19 и состояние функции почек.

Терапия. 2023; 9(7): 72–80.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.72-80>

COVID-19 PANDEMIC AND THE STATE OF KIDNEY FUNCTION

ABYSOV A.S.¹, KICHIGIN V.A.¹, SAVVATEEVA O.A.²¹L.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia [Sechenov University]

Abstract. Currently it is fixed, that in case of COVID-19, along with the lung damage, there is coming the disorder of many other organs' function, including kidneys.

The aim: to study the renal function condition in COVID-19 patients and its connection with the outcome of the disease.

Material and methods. 182 patients hospitalized in Emergency Care Hospital (Cheboksary) in 2021 with a confirmed COVID-19 diagnosis were included in the study by the randomized methodic.

Results. Chronic kidney disease (CKD) was registered in 52,7% persons, acute kidney damage (AKD) – in 17,6%. In case of AKD the proportion of patients in oxygen therapy (84,4 vs 58%; $p=0,005$) was higher, it was more commonly required an IVL (87,5 vs 31,5%; $p < 0,001$). The mortality from COVID-19 in individuals without AKD was 35,3%, with AKD – 90,6% ($p < 0,001$). Among patients with CKD, patients with concomitant pathology, in particular, arterial hypertension, CHD, diabetes, were more common. In patients with CKD, higher rates of the scores on the NEWS 2 scale and lower levels of oxygen saturation from the 3rd day of hospitalization were fixed. The mortality in the group without CKD reached 33,7%, with CKD – 52,7% ($p=0,004$). Charlson's Comorbide Index was expected to be higher in patients with CKD – 6,5 against 4 points in patients without CKD ($p < 0,001$). In a group with a high comorbidity, the mortality of patients without CKD was 75,9%, with CKD – 73,0% ($p=0,773$), and in a group with a low comorbidity – 13,8 and 30%, respectively ($p=0,050$).

Conclusion. COVID-19 can also have an extrapulmonary course, including causing or exacerbating kidney disease. Persons with CKD and/or AKD and COVID-19 are characterized by more severe manifestations of the disease and higher mortality. Studies of risk factors for poor outcomes will allow to perform more effective treatment of patients having impaired renal function and COVID-19.

Key words: COVID-19, chronic kidney disease, acute kidney injury, Charlson Comorbidity Index.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Abysov A.S., Kichigin V.A., Savvateeva O.A. COVID-19 pandemic and the state of kidney function.

Therapy. 2023; 9(7): 72–80.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.72-80>

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 послужила ярким примером вызова, с которым столкнулось здравоохранение при обеспечении медицинской помощи пациентам с хроническими неинфекционными заболеваниями. Первоначально представление о болезни формировалось как об инфекционном процессе, сопровождающемся поражением легких с высокой заболеваемостью и смертностью, но на настоящий момент установлено, что при COVID-19 наблюдается нарушение функции и многих других органов [1–3].

Для инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, характерен широкий спектр клинических проявлений, свидетельствующий о полиорганном поражении, что подтверждается патологоанатомическими исследованиями [4–6]. Если легкие обычно являются «полем боя», то почки зачастую становятся одним из ключевых органов-мишеней при коронавирусной инфекции [4, 7]. Вовлечение различных органов и степень их поражения можно считать надежными прогностическими факторами неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19 [8]. Почечный тропизм служит потенциальным объяснением частого поражения почек у пациентов с COVID-19, причем даже у пациентов, которые не относятся к критически тяжелым больным [9].

По мере накопления данных стало известно, что вирус SARS-CoV-2 поражает клетки, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2) [10]. Рецептор АПФ2 и ген мембраносвязанной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2)

экспрессируются на границе клеток проксимальных канальцев, что способствует инфицированию SARS-CoV-2, причем экспрессия рецептора АПФ2 в почках потенциально выше, чем в легких [11].

Проникновение вируса в почки происходит через рецептор АПФ2. Было показано, что коронавирусы используют его в качестве рецептора входа в клетку, который идентичен рецептору SARS-CoV [12]. Считается, что при связывании вируса и рецептора АПФ2 повышается доступность ангиотензина II для связывания с рецептором ангиотензина II типа 1. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) приводит к повреждению почек через активацию воспаления и фиброза. Таким образом, РААС выступает важным участником повреждения почек [13].

При проведении исследования биоптата почек пациентов, причиной смерти которых стал COVID-19, в 60% случаев было обнаружено присутствие в них РНК SARS-CoV-2. При остром повреждении почек (ОПП) РНК вируса определялась чаще. Это позволяет говорить о прямой связи между экстрареспирационным, в частности почечным, тропизмом SARS-CoV-2 и тяжестью течения COVID-19. Полагают, что поражение почек при COVID-19 обусловлено нефротропным и цитопатическим воздействием вируса на канальцевый эпителий почек [9].

У пациентов с COVID-19 при развитии ОПП уровень креатинина выше, чем у пациентов с ОПП, не связанным с COVID-19. Эти наблюдения подтверждают идею о том, что у пациентов с COVID-19 развивается более тяжелое поражение почек [14–16].

Данные о частоте поражения почек при COVID-19 довольно противоречивы и менялись в зависимости от региона мира и по мере прогрессирования пандемии. Распространенность ОПП среди госпитализированных пациентов с COVID-19, несмотря на наличие единых критериев KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 2012 г., значительно варьировали между странами и внутри стран. В публикациях из США частота ОПП по критериям KDIGO 2012 г. составляла более 15%, причем в некоторых сериях случаев эти показатели приближались к 60% среди госпитализированных пациентов [17, 18]. При обследовании 5449 госпитализированных пациентов в Нью-Йорке у 36,6% госпитализированных развилось ОПП [19]. Фактором риска развития ОПП является хроническая болезнь почек (ХБП). У пациентов с ХБП, скончавшихся от COVID-19, в 61% случаев развивалось ОПП [20].

Имеются данные о том, что патология почек как установленная ранее, так и развивающаяся *de novo*, выступает важным фактором риска тяжелого течения COVID-19 и сопряжена с высокой летальностью [21, 22]. По данным, опубликованным в Италии (2020), установлено, что у пациентов, умерших от COVID-19, ХБП является одной из наиболее частых сопутствующих патологий (23,1%), наряду с такими заболеваниями, как артериальная гипертензия (66%), сахарный диабет 2-го типа (29%), ишемическая болезнь сердца (27,9%) [23].

Henry B.M. и Lippi G., выполнив в 2020 г. анализ 1389 госпитализированных пациентов, выявили статистически значимую связь между ХБП и тяжелым течением COVID-19 с отношением шансов 3,03 [24]. D'Marco L. et al. (2019) также установили, что риск тяжелого течения COVID-19 в 3 раза выше у больных с ХБП [25]. По данным Cheng Y. et al. (2020), у 13% больных с новой коронавирусной инфекцией в анамнезе имела место ХБП, а у 40% наблюдались такие признаки поражения почек, как протеинурия (43,9%), гематурия (26,7%), развитие ОПП (5,1%), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин (13,1%). Независимыми факторами риска смерти у пациентов оказались возраст старше 65 лет, мужской пол, наличие сопутствующей патологии (ХБП, хронической обструктивной болезни легких, артериальной гипертензии, сахарного диабета, онкологических заболеваний) [13].

Цель исследования – изучить состояние почечной функции у пациентов при коронавирусной инфекции COVID-19 и ее связь с исходами заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование случайным методом были включены 182 пациента, госпитализированных

в БУ «Больница скорой медицинской помощи» (г. Чебоксары) в 2021 г. с подтвержденным диагнозом COVID-19, из которых 100 пациентов были выписаны домой, 82 скончались. Диагноз коронавирусной инфекции выставлялся на основании положительного результата лабораторного исследования на наличие РНК коронавируса с применением методов амплификации нуклеиновых кислот и/или антигена SARS-CoV-2 при помощи иммунохроматографического анализа вне зависимости от клинических проявлений [26].

Критериями для госпитализации считались сатурация кислорода в артериальной крови (SpO_2) <95%; температура тела ≥ 38 °C; частота дыхательных движений (ЧДД) >22/мин. [27].

Не включались в исследование пациенты, поступившие на лечение из другого стационара или переведенные в другой стационар, которые не имели данных о содержании креатинина и мочевины в течение года, предшествовавшего заболеванию. Все пациенты при поступлении дали информированное согласие на лечение, обследование и использование данных в научных исследованиях.

При осмотре участникам измеряли SpO_2 , ЧДД, артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), проводили компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК), общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмму, развернутый биохимический анализ крови. Данные лабораторных исследований анализировались на 1, 3, 7, 14-й дни госпитализации и на момент выписки. Рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI. ОПП и его стадия определялись по критериям KDIGO 2012 г. [28]. Критерии диуреза не учитывались в связи с частым отсутствием соответствующих данных в истории болезни пациентов. Обследование и лечение пациентов осуществлялось в соответствии с актуальными методическими рекомендациями по лечению COVID-19 [26]. Для дифференцировки ОПП и ХБП у пациентов использовались данные креатинина и мочевины в течение предшествующего года.

Статистическая обработка данных выполнялась при помощи программ STATISTICA 10.0, MedCalc 19.0 с расчетом относительного риска летального исхода (ОР) и его 95% доверительного интервала (ДИ). В связи с неправильным распределением данных при описании указывали медиану, нижнюю и верхнюю квартили – Me {Q1–Q3}. Статистическую значимость различий (p) считали значимой при вероятности ошибки (p) менее 0,05 и определяли с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) для относительных величин и критерия Манна–Уитни – для количественных данных (p_{m-u}).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На момент госпитализации после изучения данных анамнеза ОПП было выявлено у 32 человек (17,6%), в том числе у 17 человек – ОПП 1-й стадии (ОПП-1), у 9 – ОПП-2, у 6 – ОПП-3. Доля пациентов с ОПП была выше среди лиц пожилого и старческого возраста по сравнению с лицами молодого и среднего возраста (20,5 и 28% против 7,7 и 2,2%; $p < 0,05$ во всех случаях). У больных с ХБП ОПП развивалось чаще, чем у лиц без этого заболевания – 25 случаев против 9,3% ($p^{\chi^2}=0,005$).

В группе больных с ОПП, по сравнению с пациентами без ОПП, были выше показатели ЧДД (23 {20–24} против 19,5 {18–22}; $p < 0,001$), частоты нарушения сознания (43,8 против 17,3%; $p=0,001$), ниже SpO_2 (93,5 {92–94,5} против 95 {94–97}%; $p < 0,001$), выше баллы по шкале NEWS 2 (7 {5–9,5} против 3 {1–6} баллов; $p < 0,001$).

Доля пациентов с ОПП, имеющих значительное повреждение легких (более 50% поражения по КТ ОГК), оказалась выше, чем в группе без ОПП (37,5 против 15,3%; $p=0,004$). Также при ОПП была выше доля пациентов, находящихся на кислородотерапии (84,4 против 58%; $p=0,005$), им чаще требовалась искусственная вентиляция легких (87,5 против 31,5%; $p < 0,001$).

Летальность от новой коронавирусной инфекции у лиц без ОПП составила 35,3%, тогда как у пациентов с ОПП – 90,6% (ОР 2,57; ДИ: 2,18–3,02), причем в подгруппе с ОПП-1 этот показатель составил 82,4%, а с ОПП-2 и ОПП-3 – 100%. Ни у одного из пациентов развитие ОПП не было непосредственной причиной смертельного исхода; это свидетельствует о том, что ОПП является одним из индикаторов тяжелого течения болезни.

ХБП была зарегистрирована у 96 пациентов из 182 (52,7%), в том числе ХБП 1-й степени (ХБП-1) – у 14, ХБП-2 – у 43, ХБП-3 – у 36, ХБП-4 – у 3 человек. Среди больных с ХБП была выше доля пациентов пожилого и старческого возраста – 78,1 против 57,0% ($p^{\chi^2}=0,002$). Кроме того, у пациентов с ХБП закономерно чаще встречались такие сопутствующие патологии, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет (табл. 1).

У пациентов с ХБП по сравнению с пациентами без ХБП чаще встречались повышение температуры тела $>37^\circ\text{C}$ (87,2 против 78,1%; $p < 0,001$) и одышка (49 против 35%; $p < 0,001$). Не было выявлено различий в клинических показателях шкалы NEWS 2 при поступлении между пациентами, имеющими и не имеющими ХБП (табл. 2).

Таблица 1. Особенности соматического статуса у исследованных пациентов с различным состоянием почечной функции

Показатели	Группа с хронической болезнью почек (n=96)	Группа без хронической болезни почек (n=86)	$P_{\text{Mann-Whitney}}$
Возраст, лет	70,5 {61–82}	63,5 {55–71}	$<0,001^*$
Доля пациентов пожилого и старческого возраста, %	78,1	56,9	0,002**
Артериальная гипертензия, %	84,3	54,6	0,002**
Ишемическая болезнь сердца, %	41,6	27,9	0,001**
Хроническая сердечная недостаточность, %	47,9	27,9	0,001**
Сахарный диабет, %	23,2	8,1	0,006**

Примечание: * – критерий Манна–Уитни; ** – критерий хи-квадрат.

Таблица 2. Клинические показатели по шкале NEWS 2 у исследованных пациентов с различной функцией почек на момент поступления в стационар

Показатели, единицы измерения	Группа с хронической болезнью почек (n=96)	Группа без хронической болезни почек (n=86)	$P_{\text{Mann-Whitney}}$
ЧДД, в мин	20 {18,5–22,5}	19 {18–23}	0,281
Систолическое АД, мм рт.ст.	130 {120–139,5}	125 {115–139}	0,230
Диастолическое АД, мм рт.ст.	78 {70–85}	77,5 {70–85}	0,954
SpO_2 , %	95 {93–96}	95 {93–97}	0,242
Температура тела, $^\circ\text{C}$	37,5 {37–38}	37,7 {37,2–38,1}	0,181
Сумма баллов по NEWS 2	4 {3–7}	4 {1–7}	0,290

Примечание: ЧДД – частота дыхательных движений, SpO_2 – сатурация кислорода; АД – артериальное давление; $P_{\text{Mann-Whitney}}$ – критерий Манна–Уитни.

По результатам анализа при поступлении в стационар, у пациентов с ХБП в сравнении с больными без этой болезни оказались закономерно хуже показатели почечной функции, также у них сильнее были выражены лимфопения и выше уровень интерлейкина 6 (табл. 3).

У пациентов с ХБП наблюдались более высокие показатели суммы баллов по шкале NEWS 2 и более низкие показатели сатурации кислорода, начиная с 3-го дня госпитализации (табл. 4).

Также у пациентов с ХБП отмечалась худшая регрессия лимфопении, нейтрофилии, и уровня С-реактивного белка (табл. 5).

Летальность в группе без ХБП составила 33,7%, с ХБП – 52,7%. В целом для больных с ХБП ОР смерти был равен 1,64 (ДИ: 1,1–2,30; $p=0,004$). При детализации по стадиям ХБП летальность составила при ХБП-1 – 28,6%, ХБП-2 – 51,2%, ХБП-3 – 75% ($p < 0,001$). Среди пациентов с ХБП-4 ($n=3$) умерших не было, больные с этой стадией заболевания имели низкий риск смерти по шкале NEWS 2.

Также нами была выполнена оценка влияния сопутствующей патологии на исходы с помощью индекса коморбидности (ИК) Чарлсона, который учитывает наличие сопутствующих заболеваний и возраст. Для его расчета производилось сумми-

рование баллов, соответствующих определенным сопутствующим заболеваниям: если возраст пациента превышает 40 лет, то на каждую декаду жизни также добавляется по одному баллу [29]. Наряду с этим проводилась оценка модифицированного ИК Чарлсона. При его расчете в случае наличия у пациента ОПП и/или СКФ менее 60 мл/мин к итоговой сумме добавлялись 2 балла [30, 31] (табл. 6).

При оценке суммы баллов модифицированный ИК Чарлсона у пациентов с ХБП был выше, чем у лиц без ХБП – 7 {5–9} против 4 {2–6} баллов ($p < 0,001$). Показатели оригинального ИК Чарлсона в группе ХБП оказались также оказались выше – 6,5 {4–7} против 4 {2–6} баллов у больных без ХБП ($p < 0,001$).

Количество баллов по шкале NEWS 2 при поступлении было ожидаемо выше у пациентов с высоким уровнем коморбидности, как в группе с ХБП, так и без нее. При сопоставимом ИК различий между пациентами с ХБП и без ХБП по этому параметру выявлено не было (табл. 7).

При оценке летальности у пациентов с высокой коморбидностью по оригинальному ИК Чарлсона она составила 75% в группе без ХБП и 73,2% – с ХБП (ОР 0,967; ДИ: 0,48–1,97; $p=0,861$), а в группе с низкой коморбидностью – 13,8 и 30% соответственно (ОР 2,175; ДИ: 1,24–3,81; $p=0,050$; табл. 8).

Таблица 3. Показатели, различавшиеся у исследованных пациентов с хронической болезнью почек и без нее при поступлении в стационар

Показатели	Группа с хронической болезнью почек (n=96)	Группа без хронической болезни почек (n=86)	P _{т-и}
СКФ, мл/мин	59,5 (44,7–80,6)	75,5 (62,8–90,3)	<0,001
Мочевина, ммоль/л	7,5 (5,3–11,3)	5,5 (4–7,6)	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	90 (74,8–111,4)	80,1 (67,7–93)	0,002
Мочевая кислота, ммоль/л	345 (275,6–462,5)	303 (250–353)	0,001
Гемоглобин, г/л	128,5 (111–139)	129,5 (117–144)	0,273
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	6,2 (3,8–10,8)	5,7 (3,6–8,1)	0,168
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	0,85 (0,57–1,3)	1,04 (0,7–1,7)	0,006
Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л	4,6 (2,5–8,6)	3,8 (2,2–6,6)	0,091
СОЭ, мм/ч	28,5 (17–55,5)	27 (17–52)	0,441
С-реактивный белок, мг/л	31 (11–79)	25 (7–63)	0,235
D-димер, нг/мл	393,3 (158,4–1182,5)	321 (232,2–826,5)	0,759
Интерлейкин 6, пг/мл	46,9 (4,8–271,9)	13,2 (1,8–36,7)	0,021
ЛДГ, ммоль/л	417,5 (308–558)	426,5 (257,5–690)	0,847

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; P_{т-и} – критерий Манна–Уитни.

Таблица 4. Динамика клинических параметров у исследованных пациентов с различным состоянием почечной функции

Показатели	Дни госпитализации							
	1-й день		3-й день		7-й день		14-й день	
	Без ХБП	С ХБП	Без ХБП	С ХБП	Без ХБП	С ХБП	Без ХБП	С ХБП
SpO ₂ , %	95 (93–97)	95 (93–96)	96(94–97)	94(92–96)*	96 (93–97)	94 (86–97)*	96 (91–98)	95 (81–98)
Сумма баллов по NEWS 2	4 (1–7)	4 (3–7)	3 (0–6)	4 (2–9)*	2 (0–7)	6 (2–12)*	3 (1–12)	3 (2–12)

Примечание: * – достоверные различия ($p < 0,05$) в сравнении с группой без ХБП.

SpO₂ – сатурация кислорода; ХБП – хроническая болезнь почек.

Таблица 5. Динамика лабораторных параметров у исследованных пациентов с различным состоянием почечной функции

Показатели	День	Группа с хронической болезнью почек (n=96)	Группа без хронической болезни почек (n=86)	P _{M-U}
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	1-й	6,2 (3,8–10,8)	5,7 (3,6–8,1)	0,168
	3-й	10,7 (6,9–14,2)	8,5 (5,9–10,5)	0,145
	7-й	8,2 (5,7–12,2)	9,6 (7,1–12)	0,281
	14-й	9,5 (7,2–16,2)	9,1 (6,2–14,3)	0,426
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1-й	0,85 (0,57–1,3)	1,04 (0,7–1,7)	0,006
	3-й	0,75 (0,5–1,3)	1,19 (0,92–1,7)	<0,001
	7-й	1,00 (0,5–1,5)	1,55 (0,75–2,3)	<0,001
	14-й	1,07 (0,4–1,7)	1,4 (0,92–2,2)	0,075
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	1-й	4,6 (2,5–8,6)	3,8 (2,2–6,6)	0,091
	3-й	7,6 (4,4–10,9)	6,39 (4–9,1)	0,061
	7-й	8,1 (5,2–13,2)	6,81 (4,1–9,9)	0,011
	14-й	8,1 (4,9–14,6)	6,85 (4,23–13,04)	0,286
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	1-й	28,5 (17–55,5)	27 (17–52)	0,441
	3-й	28 (16–58)	27 (15–45)	0,380
	7-й	33 (15–59)	24 (13–41)	0,069
	14-й	32 (16–51)	26 (15–49)	0,676
С-реактивный белок, мг/л	1-й	31 (11–79)	25 (7–63)	0,235
	3-й	37 (11–79)	18 (7–63)	0,008
	7-й	21 (9–75)	7,1 (3–36)	0,003
	14-й	20 (7–85)	14 (3,4–35)	0,208
D-димер, нг/мл	1-й	393,3 (158,4–1182,5)	321 (232,2–826,5)	0,759
	3-й	558 (173,3–1522)	550,1 (221–1423)	0,694
	7-й	689,1 (215,3–1994)	606 (202–1510)	0,414
	14-й	1024 (185,5–2600)	586 (227–2400)	0,941

Примечание: P_{M-U} – критерий Манна–Уитни.

Таблица 6. Индекс коморбидности Чарлсона у исследованных пациентов с различным состоянием почечной функции

Показатели	Группа с хронической болезнью почек (n=96)	Группа без хронической болезни почек (n=86)	P
ИК, баллы	6,5 (4–7)	4 (2–6)	<0,001*
Высокая коморбидность по ИК, %	58,3	32,5	<0,001**
ИК модифицированный	7 (5–9)	4 (2–6)	<0,001*
Высокая коморбидность по модифицированному ИК, %	65,6	33,7	<0,001**

Примечание: * – достоверность различий по методу Манна–Уитни; ** – достоверность различий по методу хи-квадрат. ИК – индекс коморбидности Чарлсона.

Таблица 7. Баллы по шкалы NEWS 2 у исследованных в зависимости от индекса коморбидности и наличия хронической болезни почек

Показатели	Группа с хронической болезнью почек (n=96)	Группа без хронической болезни почек (n=86)	P _{M-U}
	Шкала NEWS 2, баллы		
ИК >5 баллов	6 (3–8)	7,5 (2,5–11)	0,187
ИК ≤5 баллов	3 (1,5–4,5)	3 (1–5)	0,648
P _{M-U}	<0,001	<0,001	
Модифицированный ИК >5 баллов	5 (3–8)	8 (3–11)	0,130
Модифицированный ИК ≤5 баллов	3 (1–4)	3 (1–4)	0,939
P _{M-U}	<0,001	<0,001	

Примечание: ИК – индекс коморбидности Чарлсона; P_{M-U} – критерий Манна–Уитни.

Таблица 8. Индекс коморбидности и летальность у пациентов с наличием и отсутствием хронической болезни почек

Показатели	Группа с хронической болезнью почек (n=96)	Группа без хронической болезни почек (n=86)	Px ²
Летальность, %			
ИК >5 баллов	73,2	75	0,861
ИК ≤5 баллов	30	13,8	0,050
Модифицированный ИК >5 баллов	73,0	75,9	0,773
Модифицированный ИК ≤5 баллов	21,2	12,3	0,260

Примечание: ИК – индекс коморбидности Чарлсона; Px² – критерий хи-квадрат.

При высокой коморбидности по модифицированному ИК Чарлсона летальность у пациентов без ХБП составила 75,9%, с ХБП – 73,0% (ОР 0,962; ДИ: 0,47–1,96; p=0,773); при низкой коморбидности соответствующие показатели равнялись 21,2 против 12,3% (ОР 1,727; ДИ: 0,99–2,99; p=0,260).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в ходе проведенного анализа выявлено, что распространенность ХБП среди госпитализированных пациентов с COVID-19 составила 52,7%, что превышает распространенность ХБП в российской популяции в целом (13,4%) [32]. ОПП при этом развилось у 17,6% исследованных пациентов.

Среди пациентов с ХБП и COVID-19 чаще встречались больные с сопутствующими патологиями, такими как артериальная гипертензия, ИБС, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, также среди них была выше доля пациентов пожилого и старческого возраста (см. табл. 1), что согласуется с данными российского «Анализа динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (регистр АКТИВ, n=9364) [33].

У пациентов с ХБП были выше уровни интерлейкина 6 и С-реактивного белка, ниже уровень лимфоцитов. При анализе динамики клинических данных было установлено, что с 3-го дня заболевания у пациентов с ХБП регистрировались достоверно худшие клинические показатели.

Летальность в группе без ХБП составила 33,7%. Для больных с ХБП ОР смерти в целом составил 1,64 (ДИ: 1,17–2,30; p=0,004). При этом не было отмечено повышения летальности для пациентов с ХБП-1.

ОПП развивалось у лиц с ХБП в 25% случаев против 9,3% у лиц без ХБП (px²=0,005). Летальность от новой коронавирусной инфекции у лиц без ОПП составила 35,3%, у пациентов с ОПП – 90,6% (ОР 2,57; ДИ: 2,18–3,02). Представленные данные также согласуются с данными отечественных исследователей [33].

У пациентов с ХБП и COVID-19 оказалась выше сумма баллов как оригинального, так и модифицированного ИК Чарлсона (при наличии ХБП, начи-

мая с 3-й стадии, наличия ОПП) по сравнению с пациентами без ХБП. Высокая коморбидность (ИК Чарлсона более 5 баллов) чаще наблюдалась у пациентов с ХБП, чем у пациентов без ХБП.

ИК, безусловно, обуславливает тяжесть состояния пациентов при COVID-19. Баллы шкалы NEWS были достоверно выше при высоком ИК независимо от наличия или отсутствия ХБП.

Летальность при COVID-19 напрямую связана с высокой коморбидностью пациентов; в нашем исследовании при высоком ИК она оказалась очень высока – 73,2% у больных с ХБП и 75% без нее. При этом оценка ИК не отменяет необходимости учета ХБП. Так, при низкой коморбидности летальность у больных с ХБП равнялась 30 против 13,8% у пациентов без ХБП (p=0,050). Добавим также, что использование модифицированного ИК существенно не меняет потребность в учете ХБП. Часть пациентов при применении модифицированного ИК в нашем исследовании перешла в более тяжелую категорию, при этом в оставшейся подгруппе больных с низким ИК летальность снизилась, составив 21,2% у пациентов с ХБП и 12,3% без ХБП (px²=0,260).

В целом надо отметить, что ХБП при новой коронавирусной инфекции сочетается с другими факторами риска летального исхода (как правило, сопряженными со старением), служит отражением тяжелого соматического статуса больного и требует особого внимания со стороны врача. В свою очередь, развивающееся ОПП при COVID-19 не является непосредственной причиной смерти, но отражает тяжесть течения инфекции и риск летального исхода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Будучи респираторным заболеванием, COVID-19 может иметь и внелегочное течение, в частности вызывать или усугублять патологию почек. Нарушение функции почек рассматривается как следствие целого ряда механизмов, которые напрямую или косвенно индуцированы вирусом SARS-CoV-2. Выявлено, что среди пациентов с ХБП и ОПП при COVID-19 выше доля лиц пожилого и старческого возраста; в сочетании с сопут-

ствующими патологиями при ХБП (артериальной гипертензией, ИБС, хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом) это может быть предиктором неблагоприятных исходов.

Лица с ХБП и COVID-19 имеют более выраженные изменения лабораторных параметров,

в том числе и отражающих почечную функцию и худшую динамику клинических показателей. Дальнейшее изучение факторов риска неблагоприятного исхода позволит эффективно влиять на состояние пациентов с нарушением функции почек и COVID-19.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 19(3): 141–54. <https://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.
2. Berlin D.A., Gulick R.M., Martinez F.J. Severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 383(25): 2451–60. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2009575>.
3. Lopes-Pacheco M., Silva P.L., Cruz F.F. et al. Pathogenesis of multiple organ injury in COVID-19 and potential therapeutic strategies. *Front Physiol.* 2021, 12: 593223. <https://dx.doi.org/10.3389/fphys.2021.593223>.
4. Nadim M.K., Forni L.G., Mehta R.L. et al. COVID-19-associated acute kidney injury: Consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16(12): 747–64. <https://dx.doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5>.
5. Deshmukh V., Motwani R., Kumar A. et al. Histopathological observations in COVID-19: A systematic review. *J Clin Pathol.* 2021; 74(2): 76–83. <https://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206995>.
6. Caramaschi S., Kapp M.E., Miller S.E. et al. Histopathological findings and clinicopathologic correlation in COVID-19: A systematic review. *Mod Pathol.* 2021; 34(9): 1614–33. <https://dx.doi.org/10.1038/s41379-021-00814-w>.
7. Legrand M., Bell S., Forni L. et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2021; 17(11): 751–64. <https://dx.doi.org/10.1038/s41581-021-00452-0>.
8. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021; 27(4): 601–15. <https://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.
9. Томилина Н.А. COVID-19: связь с патологией почек: обзор литературы. *Нефрология и диализ.* 2021; 23(2): 147–159. [Tomilina N.A. COVID-19: Connection with kidney pathology: literature review. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis.* 2021; 23(2): 147–159 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.28996/2618-9801-2021-2-147-159>. EDN: UALODT.
10. Wan Y., Shang J., Graham R. et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol.* 2020; 94(7): e00127–20. <https://dx.doi.org/10.1128/JVI.00127-20>.
11. Wong D.W.L., Klinkhammer B.M., Djurdjaj S. et al. Multisystemic cellular tropism of SARS-CoV-2 in autopsies of COVID-19 patients. *Cells.* 2021; 10(8): 1900. <https://dx.doi.org/10.3390/cells10081900>.
12. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579(7798): 270–73. <https://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
13. Cheng Y., Luo R., Wang K. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Intl.* 2020; 97(5): 829–38. <https://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.
14. Diao B., Wang C., Wang R. et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 2506. <https://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-22781-1>.
15. Silver S.A., Beaubien-Souligny W., Shah P.S. et al. The prevalence of acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Med.* 2021; 3(1): 83–98.e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.xkme.2020.11.008>.
16. Nugent J., Aklilu A., Yamamoto Y. et al. Assessment of acute kidney injury and longitudinal kidney function after hospital discharge among patients with and without COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(3): e211095. <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.1095>.
17. Robbins-Juarez S.Y., Qian L., King K.L. et al. Outcomes for patients with COVID-19 and acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Int Rep.* 2020; 5(8): 1149–60. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2020.06.013>.
18. Fisher M., Neugarten J., Bellin E. et al. AKI in hospitalized patients with and without COVID-19. A comparison study. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31(9): 2145–57. <https://dx.doi.org/10.1681/ASN.2020040509>.
19. Hirsch J.S., Ng J.H., Ross D.W. et al.; Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 98(1): 209–18. <https://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>.
20. Столяревич Е.С., Фролова Н.Ф., Артюхина Л.Ю., Варясин В.В. Поражение почек при COVID-19: клинические и морфологические проявления почечной патологии у 220 пациентов, умерших от COVID-19. *Нефрология и диализ.* 2020; 22(S): 46–55. [Stolyarevich E.S. Frolova N.F., Artyukhina L.Yu., Varyasin V.V. Kidney damage in COVID-19: Clinical and morphological manifestations of renal pathology in 220 patients who died from COVID-19. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis.* 2020; 22(S): 46–55 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.28996/2618-9801>. EDN: UIBBVU.
21. Pei G., Zhang Z., Peng J. et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31(6): 1157–65. <https://dx.doi.org/10.1681/ASN.2020030276>.
22. Li Z., Wu M., Yao J. et al. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients. *medRxiv.* 2020. <https://dx.doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>. Preprint.
23. SARS-CoV-2 Surveillance Group, Istituto Superiore di Sanita [2020]. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy URL: <https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/sars-cov-2-analysisof-deaths> (date of access – 01.09.2023).
24. Henry B.M., Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 [COVID 19] infection. *Int Urol Nephrol.* 2020; 52(6): 1193–94. <https://dx.doi.org/10.1007/s11255-020-02451-9>.
25. D'Marco L., Puchades M.J., Romero-Parra M. et al. Coronavirus disease 2019 in chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2020; 13(3): 297–306. <https://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfaa104>.
26. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 14 [27.12.2021]. Минздрав России. Доступ: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/BMP_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf [дата обращения – 01.09.2023]. [Prevention, diagnosis and treatment of novel

- coronavirus infection [COVID-19]: Interim guidelines. Version 14 [December 27, 2021]. Ministry of Healthcare of Russia. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/BMP_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf (date of access – 01.09.2023) [In Russ.].
27. Приказ Минздрава России от 19.03.2020 г. № 198н (с изм. и доп.) «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19». Приложение № 12. Доступ: <https://base.garant.ru/73769697> [дата обращения – 01.09.2023]. [Order of the Ministry of Healthcare of Russia dated March 19, 2020 no. 198n (as amended and supplemented) «On the temporary procedure for organizing the work of medical organizations in order to implement measures to prevent and reduce the risks of the spread of a new coronavirus infection COVID-19». Appendix No. 12. URL: <https://base.garant.ru/73769697> (date of access – 01.09.2023) (In Russ.)].
 28. Kellum J.A., Lameire N., Aspelin P. et al. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2(1): 1–138. <https://dx.doi.org/10.1038/kisup.2012.6>.
 29. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40(5): 373–83. [https://dx.doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://dx.doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).
 30. Страхов А.А. Прогностическое значение острогo повреждения почек у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: специальность – 14.01.04. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. Самара. 2017; 24 с. Доступ: <https://www.samsmu.ru/files/referats/2017/strahov/avtoreferat.pdf> [дата обращения – 01.09.2023]. [Strakhov A.A. Prognostic value of acute kidney injury in patients with acute decompensation of chronic heart failure. Abstract of the dissertation for the degree of PhD in Medical Sciences: Specialty – 14.01.04. Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Samara. 2017; 24 pp. URL: <https://www.samsmu.ru/files/referats/2017/strahov/avtoreferat.pdf> (date of access – 01.09.2023) (In Russ.)].
 31. Ефремова Е.В., Шутов А.М., Сакаева Э.Р. Способ прогнозирования риска смерти больных с хронической сердечной недостаточностью. Патент на изобретение RU 2706975 C1, 21.11.2019. Заявка № 2018132321 от 10.09.2018. [Efremova E.V., Shutov A.M., Sakaeva E.R. A method for predicting the risk of death in patients with chronic heart failure. Patent for invention RU 2706975 C1, 11/21/2019. Application No. 2018132321 dated 09/10/2018 (In Russ.)].
 32. Батюшин М.М., Гаврилов Д.В., Гусев А.В. с соавт. Распространенность хронической болезни почек по данным ретроспективного когортного исследования «Эпидемиология ХБП» (город Киров). *Нефрология и диализ.* 2021; 23(2): 192–203. [Batyushin M.M., Gavrilov D.V., Gusev A.V. et al. The prevalence of chronic kidney disease according to the retrospective cohort study «Epidemiology of CKD» (Kirov city). *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis.* 2021; 23(2): 192–203 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.28996/2618-9801-2021-2-192-202>. EDN: SIZPHX.
 33. Батюшин М.М., Трубникова М.А., Тарловская Е.И. с соавт. Влияние поражения почек на течение и прогноз при инфекции COVID-19 по данным международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2». *Архив внутренней медицины.* 2023; 13(2): 116–128. [Batyushin M.M., Trubnikova M.A., Tarlovskaya E.I. et al. The effect of kidney damage on the course and prognosis of COVID-19 infection according to the international registry «Analysis of the dynamics of comorbid diseases in patients who have been infected with SARS-CoV-2». *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine.* 2023; 13(2): 116–128 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.20514/2226-6704-2023-13-2-116-128>. EDN: OUIWMB.

Поступила/Received: 09.03.2023

Принята в печать/Accepted: 09.09.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Алексей Сергеевич Абызов, ассистент кафедры факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». Адрес: 428015, г. Чебоксары, Московский проспект, д. 15. E-mail: medikchuvsu@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3770-9414>

Вадим Александрович Кичигин, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». Адрес: 428015, г. Чебоксары, Московский проспект, д. 15. E-mail: vadim-kichigin@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9161-2066>

Ольга Александровна Савватеева, к.м.н., врач лечебно-диагностического отделения Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2. E-mail: olya-benda@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4919-9332>

ABOUT THE AUTHORS:

Aleksey S. Abyzov, assistant at the Department of faculty and hospital therapy, I.N. Ulyanov Chuvash State University. Address: 428015, Cheboksary, 15 Moskovsky Avenue. E-mail: medikchuvsu@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3770-9414>

Vadim A. Kichigin, PhD in Medical Sciences, associate professor, associate professor of the Department of faculty and hospital therapy, I.N. Ulyanov Chuvash State University. Address: 428015, Cheboksary, 15 Moskovsky Avenue. E-mail: vadim-kichigin@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9161-2066>

Olga A. Savvateeva, PhD in Medical Sciences, physician at the medical and diagnostical Department of the Sechenov Center for Motherhood and Childhood, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University). Address: 119991, Moscow, 8/2 Trubetskaya Str. E-mail: olya-benda@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4919-9332>

© Коллектив авторов, 2023

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В.Н. МУХАМАДИЕВА^{1, 2}, Н.Г. ШАМСУТДИНОВА^{1, 3}, Д.И. АБДУЛГАНИЕВА^{1, 3}, Р.З. АБДРАКИПОВ³, Р.Г. МУХИНА², Е.В. ДЬЯКОВА³, Е.В. СУХОРУКОВА³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7 им. М.Н. Садыкова», г. Казань

³ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань



Аннотация. Пациенты с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями составляют группу риска в отношении тяжести течения COVID-19.

Цель – изучить особенности течения и исходов новой коронавирусной инфекции (НКИ) у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ).

Материал и методы. С марта 2020 по февраль 2022 г. в исследование были включены 293 пациента (77 мужчин и 216 женщин) с достоверным РЗ и перенесенным COVID-19: 193 пациента с ревматоидным артритом (РА), 46 – с анкилозирующим спондилоартритом (АС), 38 – с псориатическим артритом (ПсА), 16 – с системным заболеванием соединительной ткани (СЗСТ). Средний возраст пациентов составил 61,32 [55,25; 69], длительность РЗ на момент НКИ – 14,06 [8; 17,5] лет.

Результаты. Бессимптомное течение COVID-19 было выявлено у 92 (31,4%), легкое – у 121 (41,3%), среднее – у 59 (20,1%), тяжелое – у 21 (7,16%) пациента. 201 пациент имел поражение легких разной степени тяжести: КТ-1 – у 94 (52,1%), КТ-2 – у 69 (26,0%), КТ-3 – у 22 (11,1%), КТ-4 – у 16 (10,7%) человек. Исследование позволило выявить значимое влияние ИБС (постинфарктного кардиосклероза) и ХСН на увеличение объема поражения легких, а также пароксизмальной формы фибрилляции предсердий на развитие фиброза легких при COVID-19. Из 293 пациентов госпитализация в инфекционный госпиталь потребовалась 37,1%, летальным исходом завершились 4,43% случаев НКИ. Увеличение риска неблагоприятного течения COVID-19 ассоциировалось с женским полом, наличием коморбидных состояний и избыточной массой тела, активностью основного заболевания до инфицирования НКИ.

Заключение. Течение COVID-19 у пациентов с РЗ гетерогенно. Более тяжелое течение (КТ-3–4) чаще встречалось у пациентов с СЗСТ и РА. Вид терапии РЗ не влиял на тяжесть НКИ, за исключением случаев применения ритуксимаба. Высокая активность РЗ до НКИ и сопутствующая сердечно-сосудистая патология играют существенную роль в развитии неблагоприятного исхода COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, ревматические заболевания, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, смешанное заболевание соединительной ткани, пневмония, глюкокортикостероиды, ритуксимаб.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. Работа выполнялась в рамках Гранта Президента РФ по поддержке ведущих научных школ РФ (тема «Разработка технологий здоровьесбережения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями в период пандемии COVID-19» (НШ-4321.2022.3).

Для цитирования: В.Н. Мухамадиева, Н.Г. Шамсутдинова, Д.И. Абдулганиева, Р.З. Абдракипов, Р.Г. Мухина, Е.В. Дьякова, Е.В. Сухорукова. Особенности течения COVID-19 у пациентов с различными ревматическими заболеваниями.

Терапия. 2023; 9(7): 81–88.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.81-88>

PECULIARITIES OF COVID-19 CLINICAL COURSE IN PATIENTS WITH VARIOUS RHEUMATIC DISEASES

MUKHAMADIEVA V.N.^{1, 2}, SHAMSUTDINOVA N.G.^{1, 3}, ABDULGANIEVA D.I.^{1, 3}, ABDRAKIPOV R.Z.³, MUKHINA R.G.², DYAKOVA E.V.³, SUKHORUKOVA E.V.³

¹Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

²M.N. Sadykov City Clinical Hospital, Kazan

³Republican Clinical Hospital of the Ministry of Healthcare of the Republic of Tatarstan, Kazan

Abstract. Patients with immunoinflammatory rheumatic diseases are forming the risk group for COVID-19 severe clinical course.

The aim: to study the peculiarities of clinical course and outcomes of a novel coronavirus infection (NCI) in patients with rheumatic diseases (RD).

Material and methods. From March 2020 to February 2022 in the study were included 293 patients (77 males and 216 females) with significant RD and a history of COVID-19: 193 patients with rheumatoid arthritis (RA), 46 with ankylosing spondylitis (AS), 38 with psoriatic arthritis (PsA), 16 – with systemic connective tissue disease (SCTD). Average age of patients was 61,32 [55,25; 69], duration of RD at the moment of NCI – 14,06 [8; 17,5] years.

Results. Asymptomatic COVID-19 clinical course was fixed in 92 (31,4%), mild in 121 (41,3%), moderate in 59 (20,1%), severe in 21 (7,16%) patients. 201 patient had pulmonary damage of varying severity: CT-1 – in 94 (52,1%), CT-2 – in 69 (26,0%), CT-3 – in 22 (11,1%), CT-4 – in 16 (10,7%) cases. The study revealed the significant influence of coronary artery disease [post-infarction atherosclerosis] and CHF at the increase in the volume of lung damage, as well as paroxysmal atrial fibrillation at the development of pulmonary fibrosis in COVID-19 case. From 293 patients, 37,1% required hospitalization in an infectious diseases hospital; 4,43% of NCI cases resulted in death. An increased risk of an unfavorable course of COVID-19 was associated with female gender, the presence of comorbid conditions and excess body weight, and the degree of activity of the underlying disease before infection with NCI.

Conclusion. The course of COVID-19 in RD patients is heterogeneous. A more severe course (CT-3–4) was more common in patients with CTD and RA. The type of RD therapy did not affect the severity of NCI, with the exception of rituximab use. High activity of RD before NCI and concomitant cardiovascular pathology play a significant role in the development of an unfavorable outcome of COVID-19.

Key words: novel coronavirus infection COVID-19, rheumatic diseases, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, mixed connective tissue disease, pneumonia, glucocorticosteroids, rituximab.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Mukhamadieva V.N., Shamsutdinova N.G., Abduganieva D.I., Abdrakipov R.Z., Mukhina R.G., Dyakova E.V., Sukhorukova E.V. Peculiarities of COVID-19 clinical course in patients with various rheumatic diseases.

Therapy. 2023; 9(7): 81–88.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.81-88>

ВВЕДЕНИЕ

За три года, прошедших с тех пор, как коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19) была признана глобальной пандемией, были достигнуты значительные успехи в ее тестировании, профилактике и лечении [1]. За это время пандемия COVID-19, этиологически связанного с вирусом SARS-CoV-2, привлекла внимание медицинского сообщества к новым клиническим проблемам заболеваний человека и фундаментальным вопросам иммунопатологии [2].

Пациенты с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) составляют группу риска в отношении тяжести течения COVID-19. Для понимания особенностей течения, исходов РЗ, оптимизации тактики ведения пациентов при инфицировании SARS-CoV-2 за период с 24 марта по 1 июля 2020 г. был создан регистр врачей Глобального ревматологического альянса COVID-19 (C19-GRA). По данным этого регистра, относительный риск развития инфекции COVID-19 у пациентов с РЗ на 52% выше по

сравнению с общей популяцией. Также у лиц с РЗ выше вероятность неблагоприятного исхода после заражения SARS-CoV-2, при этом вероятность летального исхода увеличивается на 74% по сравнению с пациентами без РЗ. Как и у населения в целом, пожилой возраст, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, заболевания легких, избыточная масса тела ассоциированы с худшими исходами при COVID-19. Более высокие шансы госпитализации и смерти были также связаны с длительным применением преднизолона в дозе более 10 мг/сут [3].

COVID-19 потенциально способен индуцировать обострение иммуновоспалительного процесса [2] или дебют аутоиммунной патологии. Влияние активности РЗ на исход COVID-19 имеет большое значение, поскольку пациенты с высокой активностью заболевания, даже без применения глюкокортикостероидов (ГКС), имеют худший исход. [4].

Цель исследования – изучить особенности течения и исходов новой коронавирусной инфекции (НКИ) у пациентов с РЗ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С марта 2020 по февраль 2022 г. в исследование были включены 293 пациента с достоверным РЗ и перенесенным COVID-19. Исследование получило одобрение локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из Протокола № 5 от 24.05.2022).

Диагноз НКИ выставлялся на основе Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России (версии 4–15). Диагноз РЗ верифицировался в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по соответствующим нозологиям.

Всем пациентам проводилось общеклиническое исследование, оценивались показатели общего и биохимического анализа крови, коагулограмма, выполнялась компьютерная томография (КТ) легких в остром периоде НКИ. Тяжесть течения НКИ определялась наличием КТ-верифицированной пневмонией. Для визуализации легких применялся компьютерный томограф Philips Ingenuity 64. Анализ КТ осуществлялся с помощью программного обеспечения на основе искусственного интеллекта (ИИ-сервисы) компании RADLogics Inc. ИИ-сервисы добавляли информацию об объеме поражений легких, характере изменений для каждого легкого и категорию по шкале КТ 0–4. Оценивались длительность РЗ до COVID-19, активность РЗ до и во время заболевания COVID-19, тяжесть течения COVID-19, исходы инфекции (выздоровление или смерть).

193 пациента страдали ревматоидным артритом (РА), 46 – анкилозирующим спондилоартритом (АС), 38 – псориатическим артритом (ПсА), 16 – системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ). Гендерное распределение участников исследования выглядело следующим образом: 77 пациентов – мужчины (26,3%), 216 – женщины (73,7%). Средний возраст больных составил 61,32 [55,25; 69] лет. Длительность РЗ на момент развития НКИ равнялась 14,06 [8; 17,5] лет.

Терапевтический подход к ведению пациентов определялся активностью и характером течения РЗ. В зависимости от этого основными используемыми лекарственными средствами были нестероидные противовоспалительные препараты (n=202; 69%), ГКС (n=147; 50,1%), препараты базисной противовоспалительной терапии – метотрексат (n=168; 57,3%), лефлуномид (n=22; 7,5%), сульфасалазин (n=22; 7,5%), гидроксихлорохин (n=15; 5,11%), генно-инженерные биологические препараты (n=32; 11%), азатиоприн, микофенолат мофетил, циклофосфан (n=1; 0,34%). Распределение применявшихся генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) среди

пациентов было следующим: ритуксимаб – 12, секукинумаб – 5, абатацепт – 4, адалимумаб, апремиласт, тоцилизумаб, цэртолизумаб пэгол – по 2 человека, белимумаб, барицитиниб и нетакимаб – по 1 человеку.

Около половины пациентов (49,7%) имели по крайней мере одну сопутствующую патологию, помимо РЗ. Наиболее распространенными среди них были гипертоническая болезнь (n=223; 76,1%), избыточная масса тела и ожирение (n=151; 51,5%), хроническая сердечная недостаточность (n=80; 27,3%), сахарный диабет (n=53; 18%), ишемическая болезнь сердца (n=38; 13%), острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (n=18; 6,14%), онкологические заболевания (n=18; 6,14%), нарушение ритма сердца, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (n=9; 3%), постоянная форма фибрилляции предсердий (n=8; 2,7%), хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма (n=7; 2,38%).

Математическая и статистическая обработка результатов выполнялась с помощью программ IBM SPSS Statistics Data Editor version 23, Microsoft Excel.

Работа проводилась в рамках Гранта Президента РФ по поддержке ведущих научных школ РФ (тема «Разработка технологий здоровьесбережения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями в период пандемии COVID-19» (НШ-4321.2022.3)).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Доминирующим симптомом среди исследованных пациентов оказалась общая слабость – 77% случаев. Фебрильная лихорадка и одышка регистрировались в 54 и 52% случаях соответственно, сухой кашель – в 43%, боль в грудной клетке и озноб – в 20%, аносмия/гипосмия – в 10%, тошнота – в 10%, головные боли – в 6% (рис. 1).

Пациенты с РА по сравнению с больными спондилоартритами (СпА) достоверно чаще (p < 0,05) предъявляли жалобы на общую слабость (86,9 про-

Рис. 1. Частота встречаемости симптомов COVID-19 среди исследованных пациентов с ревматическими заболеваниями (n=293)



тив 67,3%), повышение температуры тела (80,2 против 25,7%), сухой кашель (63,2 против 22,3%) и одышку (64 против 33,4%; *рис. 2*).

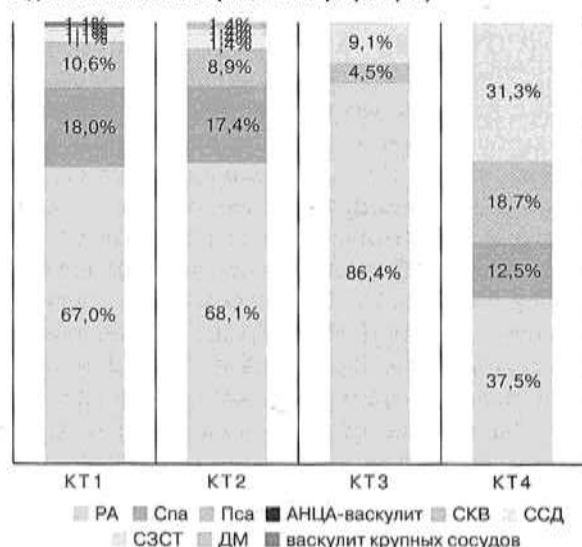
Бессимптомное течение COVID-19 было выявлено у 92 (31,4%) пациента, легкое течение – у 121 (41,3%), среднее – у 59 (20,1%), тяжелое – у 21 (7,16%). 201 пациент имел поражение легких разной степени тяжести: КТ-1 – 94 (52,1%) человека, КТ-2 – 69 (26,0%), КТ-3 – 22 (11,1%), КТ-4 – 16 (10,7%). Среди пациентов с объемом поражения легких 50–75% (КТ-3) 19 человек имели диагноз РА, 2 – СЗСТ, 1 – ПсА. В когорте больных с объемом поражения легких более 75% (КТ-4) 6 человек страдали РА, 5 – СЗСТ, 3 – ПсА, 2 – СпА (*рис. 3*). У 43,7% пациентов с СЗСТ развилась дыхательная недостаточность.

Для определения значимости сопутствующих заболеваний (гипертонической болезни, ожирения, сахарного диабета 2-го типа, ишемической болезни сердца (постинфарктного кардиосклероза), пароксизмальной и постоянной формы ФП, хронической сердечной недостаточности) и женского пола как факторов, влияющих на течение НКИ, была построена многофакторная модель логистической регрессии с целью выявления поражения легких при COVID-19. Оценивалась вероятность развития матового стекла, консолидаций (коэффициент уплотнений), фиброза легких и влияние указанных факторов на объем поражения легочной ткани. При наличии данных независимых факторов у пациентов достоверно чаще выявлялись фиброз легких ($R^2=0,246$) и большой объем

поражения легких ($R^2=0,128$). При этом достоверно значимый вклад в развитие фиброза легких вносили ИБС и пароксизмальная форма фибрилляции предсердий ($p < 0,000$; $\beta=0,554$; *рис. 4*).

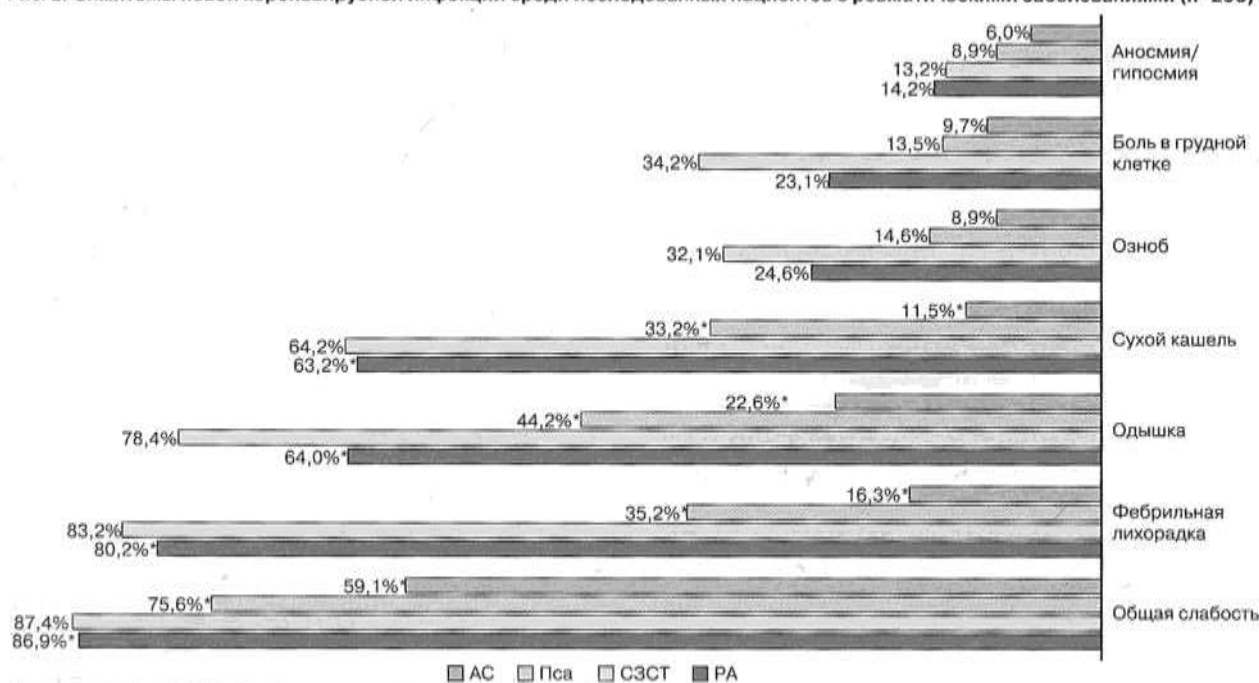
Ишемическая болезнь сердца (постинфарктный кардиосклероз; $p < 0,006$, $\beta=0,382$) и хроническая сердечная недостаточность ($p < 0,005$, $\beta=0,397$)

Рис. 3. Распределение исследованных пациентов с COVID-19 и ревматическими заболеваниями по степени поражения легких в соответствии с данными компьютерной томографии (КТ)



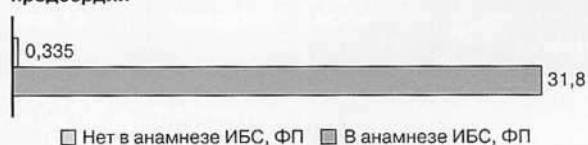
Примечание: РА – ревматоидный артрит; СпА – спондилоартриты; СКВ – системная красная волчанка; ССД – системная склеродермия; СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; ДМ – дерматомиозит.

Рис. 2. Симптомы новой коронавирусной инфекции среди исследованных пациентов с ревматическими заболеваниями (n=293)



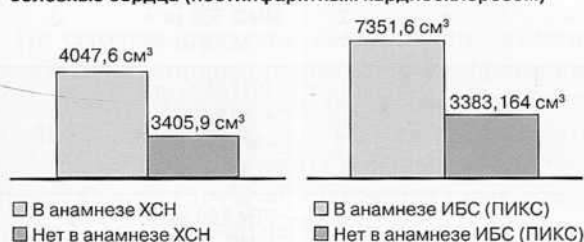
Примечание: * – $p < 0,05$ при сопоставлении пациентов с РА и СпА. АС – анкилозирующий спондилоартрит; ПсА – псориатический артрит; СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; РА – ревматоидный артрит.

Рис. 4. Средняя частота встречаемости фиброза легких при COVID-19 среди пациентов с ишемической болезнью сердца, пароксизмальной формой фибрилляции предсердий



Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий.

Рис. 5 а, б. Средний объем поражения легких среди исследованных пациентов с COVID-19, страдающих хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца (постинфарктным кардиосклерозом)



Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.

оказывали значимое влияние на объем поражения легких среди пациентов с РЗ (рис. 5 а, б).

При сравнительном анализе пациентов с РЗ и КТ-верифицированным поражением легких и без него было выявлено, что оно чаще встречалось у лиц старше 55 лет ($47,5 \pm 10,59$ против $63,5 \pm 9,21$ лет; $p < 0,002$), а также с повышенным индексом массы тела ($23,5 \pm 4,83$ против $28,9 \pm 4,42$ кг/м²; $p < 0,005$; табл. 1).

Таблица 1. Сравнительный анализ основных факторов риска поражения легких у исследованных пациентов с ревматическими заболеваниями

Факторы риска	КТ-0 (n=92)	КТ+ (n=201)
Возраст старше 55 лет (M±δ)	47,5±10,59	63,5±9,21*
Продолжительность ревматического заболевания, годы (M±δ)	12,1±5,66	16,4±8,95
Обострение ревматического заболевания до COVID-19, n (%)	5 (26,3)	23 (22,1)
Индекс массы тела, кг/м ² (M±δ)	23,5±4,83	28,9±4,42*
Гипертоническая болезнь 2-й стадии, n (%)	5 (26,3)	37 (35,5)
Гипертоническая болезнь 3-й стадии, n (%)	1 (5,2)	12 (11,5)
Сахарный диабет, n (%)	0	14 (13,4)
Прием ГКС до COVID-19, n (%)	6 (31,5)	39 (37,5)
Получение ГИБП до COVID-19, n (%)	5 (26,3)	8 (7,69)

Примечание: * – $p < 0,005$.

КТ – компьютерная томография; ГКС – глюкокортикостероиды; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

Также было обнаружено, что у пациентов с СЗСТ достоверно чаще наблюдалось вирусное поражение легких по сравнению с пациентами со СПА (93,75 против 60,7%; $p < 0,009$) и с РА (93,75 против 70%; $p < 0,04$). Такую же закономерность мы установили у пациентов с ПсА относительно больных АС (83,5 против 47,8%; $p < 0,016$). Таким образом, ПсА ввиду своего тяжелого иммуноопосредованного воспалительного характера утяжеляет течение НКИ по сравнению с пациентами, страдающими АС.

Лечение НКИ проводилось с учетом клинической картины, дня заболевания, тяжести течения и объема поражения легких, сопутствующей патологии. Основными видами терапии, которую получали наши пациенты, являлись низкомолекулярные гепарины и нестероидные противовоспалительные препараты – по 126 человек (43,0%); ГКС – 117 (39,9%); антибактериальные препараты – 97 (33,1%); кислородотерапия – 58 (19,7%); моноклональные антитела к интерлейкину-6 и его рецепторам – 42 (14,3%); антиковидная плазма – 3 (1,02%); барицитиниб – 3 (1,02%) человека.

Большинство пациентов 280 (95,5%) выздоровело, у 13 (4,43%) был зафиксирован летальный исход. Структура диагнозов среди умерших пациентов оказалась следующей: 7 человек имели в анамнезе РА, 3 – АНЦА-ассоциированный васкулит, 2 – СЗСТ, 1 – системную красную волчанку. В связи с этим отметим, что среди 600 пациентов с COVID-19 и РЗ, включенных в вышеупомянутый регистр С19-GRA, летальный исход был зарегистрирован у 55 (9%) человек [3].

Данные детального анализа 7 летальных исходов у больных с РЗ в нашем исследовании приведены в таблице 2. Все эти пациенты были лицами женского пола, средний возраст их составил 63,4 [60; 67] года, а средняя длительность РЗ до НКИ – 14,1 [9,5; 11,5] лет. Все они имели хотя бы одну сопутствующую патологию: чаще других среди них встречались гипертоническая болезнь (n=5) и ишемическая болезнь сердца (n=5), избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9 кг/м², n=4), ожирение (ИМТ ≥30 кг/м², n=2) и сахарный диабет (n=2). При анализе фактора коморбидности было выявлено, что гипертоническая болезнь 2 и 3-й стадии влияла на неблагоприятный исход НКИ в 50,0 и 37,5% случаях соответственно. Наличие ИБС и сердечной недостаточности II и III функционального класса внесло вклад в развитие неблагоприятного исхода COVID-19 в 25,0 и 12,5% случаях соответственно.

В данной когорте больных на момент дебюта НКИ пациентка № 1 наблюдалась с АНЦА-васкулитом – гранулематозом с полиангиитом, который сопровождался преимущественным поражением легких (образование правого легкого, деформация правого верхнедолевого бронха,

Таблица 2. Структура летальных исходов у исследованных пациентов с COVID-19 и ревматическими заболеваниями (n=7)

№	Пол/ возраст (годы)	РЗ	ИМТ, кг/м ²	Сопутствующие заболевания					Актив- ность РЗ	Терапия	Данные КТ при обращении
				ГБ	ИБС	СД	Онкология	ХСН, II-III ФК			
1	Ж/61	АНЦА-васкулит с 2019 г.	25,3	-	-	-	+	-	3	ЦФ 1000 мг + МП 10 мг	2→3
2	Ж/60	Криоглобули- немический васкулит с 2010 г.	22,3	+	+	-	-	-	2	ПЗ + ГХ 200 мг+ МП 16 мг	3
3	Ж/70	РА с 2011 г.	27,1	+	+	+	-	+	3	ЛФ 20 мг+ ГХ 400 мг+ МП 8 мг	2
4	Ж/64	СКВ с 1974 г.	26,4	+	+	+	-	+	2	ГХ 200 мг + ММФ 500 мг + МП 6 мг	3
5	Ж/60	РА с 2010 г.	27,5	+	+	-	-	+	3	РТМ 1000 мг + АЗА 100 мг + МТ 17,5 мг + МП 4 мг	2→4
6	Ж/57	РА с 2007 г.	30,2	+	+	-	-	-	3	РТМ 500 мг + МП 12 мг	2→3
7	Ж/72	РА с 2010 г.	30,6	+	-	-	-	+	3	РТМ 500 мг + ПЗ 10 мг	3→4

Примечание: РЗ – ревматическое заболевание; ИМТ – индекс массы тела; ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; КТ – компьютерная томография; РА – ревматоидный артрит; СКВ – системная красная волчанка; ЦФ – циклофосфан; МП – метилпреднизолон; ПЗ – преднизолон; ГХ – гидроксихлорохин; ЛФ – лефлуномид; ММФ – микрофенолат мофетил; РТМ – ритуксимаб; АЗА – азатиоприн; МТ – метотрексат.

дыхательная недостаточность 0–1 ст.), почек (гломерулонефрит, скорость клубочковой фильтрации СКД-ЕРІ 86 мл/мин/1,73 м²), вторичной сенсомоторной полинейропатии в форме нижнего преимущественно дистального парапареза и монопареза в правой руке, дакриоциститом, поражением кожи (трофические язвы обеих голеней).

У пациентки № 2 криоглобулинемический васкулит был ассоциирован с хроническим вирусным гепатитом С.

Пациентка № 4 на момент инфицирования COVID-19 наблюдалась с системной красной волчанкой умеренной степени активности (SLEDAI 2К 8 баллов), с поражением центральной нервной системы (органический мозговой синдром), суставов (полиартрит, функциональные нарушения 1 ст.), кожи («бабочка» в анамнезе), почек (люпуснефрит, хроническая болезнь почек С2, скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ 86 мл/мин/1,73 м²), легких (альвеолит, дыхательная недостаточность 1 ст.), криоглобулинемия.

У пациентки № 6 на тяжесть течение COVID-19 повлияла ИБС – стенокардия напряжения II функционального класса, постинфарктный кардиосклероз (Q нижнебазальный инфаркт миокарда от 2016 г., повторный инфаркт от 06.05.2018,

чрескожное коронарное вмешательство на огибающей артерии, 11-м сегменте от 06.05.2018, стеноз передней нисходящей артерии 85%, окклюзия правой коронарной артерии, 2-го сегмента).

Все пациентки были госпитализированы на 4–7-е сутки от момента инфицирования, сатурация при поступлении (SpO₂) равнялась 84,5 [81; 88,5]%. При поступлении в инфекционный госпиталь у 4 из этих пациенток объем поражения легких составил 25–50%, в динамике наблюдалось увеличение этого показателя до 75% и более. Пациенткам во время COVID-19 были назначены ГКС, низкомолекулярные гепарины, антибактериальная терапия, кислородотерапия. У всех умерших больных была диагностирована пневмония с поражением легких (КТ 3–4) с развитием острого респираторного дистресс синдрома и тяжелой дыхательной недостаточности, что потребовало выполнения искусственной вентиляции легких. В среднем летальный исход был зафиксирован на 10,1 [8,5; 13,5] день со дня госпитализации.

Основными факторами, ассоциированными со смертельным исходом COVID-19, являлись гипертоническая болезнь (p < 0,032), ИБС (p < 0,025), хроническая сердечная недостаточность (p < 0,023), нарушение толерантности к глюкозе (p < 0,038),

сахарный диабет ($p < 0,027$; ОШ 0,176; 95% ДИ: 0,037–0,839), возраст старше 55 лет ($p < 0,098$), применение ГИБП (ритуксимаба) до НКИ ($p < 0,121$).

На момент дебюта НКИ у пациентов наблюдалась умеренная и высокая степени активности РЗ. Умеренная и высокая степени активность РЗ до COVID-19 достоверно оказывали влияние на смертельный исход ($p < 0,003$).

Наше исследование продолжалось после перенесенной НКИ, в динамике оценивались влияние НКИ на течение РЗ, частота развития жалоб характерных для постковидного синдрома и длительность его симптомов у пациентов с РА, АС и ПсА.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день известно, что значимых различий в отношении риска инфицирования и тяжелого течения болезни между пациентами с РЗ и общей популяцией нет. Так, Favalli E.G. et al., обследовав 955 пациентов (531 пациент с РА, 203 – с ПсА, 181 – со СПА и 40 – с СЗСТ и васкулитами), пришли к выводу, что частота подтвержденных случаев COVID-19 у этой категории пациентов соответствовала таковой в общей популяции (0,62 против 0,66%; $p=0,92$) [5]. В то же время в более поздних работах появились данные о том, что у больных РА заболеваемость COVID-19 повышена на 25%, а летальность – на 35% по сравнению с людьми без РА [6]. Среди включенных в наше исследование 193 пациентов с РА скончались 7 человек, все они имели тяжелые сопутствующие заболевания в анамнезе. Эти факты требуют дальнейшего наблюдения за когортой больных РА с НКИ.

По данным С19-GRA, у людей, страдающих с ПсА, АС и псориазом, отмечается более высокая активность COVID-19 по сравнению с больными без этих РЗ, а применение ими ГКС выступает дополнительным фактором, связанным с более тяжелыми исходами инфекции. При этом люди, живущие с ПсА и АС, имели более тяжелыми исходы COVID-19, чем пациенты с псориазом [3]. По результатам нашего наблюдения, пациенты с ПсА чаще предъявляли жалобы, характерные для острого течения НКИ по сравнению с больными АС. Среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19 с развитием дыхательной недостаточности (10,5%) у при ПсА встречалось чаще, чем при АС.

В настоящее время С19-GRA и авторами многих исследований подчеркивается значимое влияние сопутствующей патологии, в частности

артериальной гипертензии, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, на развитие тяжелого течения НКИ среди пациентов с РЗ [3]. По данным нашего исследования, среднетяжелое течение НКИ чаще наблюдалось у пациентов старше 55 лет и с ИМТ более 25 кг/м². Также нам удалось выявить существенное влияние ИБС (постинфарктного кардиосклероза) и хронической сердечной недостаточности на больший объем поражения легких и пароксизмальной формы ФП на развитие фиброза легких.

Согласно данным С19-GRA, из 46% госпитализированных пациентов с COVID-19 у 10,5% был зафиксирован летальный исход [3]. В нашем исследовании из 293 пациентов госпитализация в инфекционный госпиталь потребовалось 37,1%, среди них НКИ закончилась летальным исходом в 4,43% случаев. Увеличение риска неблагоприятного течения COVID-19 ассоциировалось с женским полом, наличием коморбидных состояний и избыточной массой тела, активностью основного заболевания до инфицирования НКИ. Например, наличие умеренной и высокой степени активности основного заболевания (РЗ) было связано с более чем двукратным увеличением риска тяжелого течения COVID-19.

Из многочисленных сведений научной литературы и данных С19-GRA следует, что применение ритуксимаба, сульфасалазина и высоких доз ГКС (эквивалент преднизолона ≥ 10 мг/сут) утяжеляет течение НКИ [3, 5]. Мы наблюдали тяжелое течение НКИ при использовании пациентами ритуксимаба в недавнем прошлом, но не выявили статистически значимых различий между течением НКИ и дозой ГКС. Полученные нами результаты согласуются с общемировой практикой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Течение COVID-19 у пациентов с РЗ гетерогенно. Более тяжелое течение НКИ (КТ 3–4) чаще встречалось у пациентов с СЗСТ и РА. Терапия РЗ не влияла на тяжесть НКИ, за исключением случаев применения ритуксимаба (летальный исход у большинства умерших пациентов). Высокая активность РЗ до НКИ и сопутствующая сердечно-сосудистая патология вносят существенный вклад в развитие неблагоприятного исхода у пациентов с РЗ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kawano Y., Patel N.J., Wang X. et al. Temporal trends in COVID-19 outcomes among patients with systemic autoimmune rheumatic diseases: From the first wave to Omicron. medRxiv. 2022: 2022.06.19.22276599. <https://dx.doi.org/10.1101/2022.06.19.22276599>. Preprint.
2. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Клиническая фармакология и терапия. 2021; 30(1): 24–29. [Nasonov E.L. COVID-19 and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases.

- Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy. 2021; 30(1): 24–29 [In Russ.]].
<https://dx.doi.org/10.32756/0869-5490-2021-1-24-29>. EDN: FQJRUM.
3. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S. et al. Characteristics associated with hospitalization for COVID-19 in people with rheumatic disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79(7): 859–66. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217871>.
 4. Regierer A.C., Hasseli R., Schafer M. et al. TNFi is associated with positive outcome, but JAKi and rituximab are associated with negative outcome of SARS-CoV-2 infection in patients with RMD. *RMD Open.* 2021; 7(3): e001896. <https://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001896>.
 5. Вахлевский В.В., Тыренко В.В., Свинцицкая И.С., Крюков Е.В. Особенности течения ревматических заболеваний на фоне новой коронавирусной инфекции. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2021; 5(2): 84–88. [Vakhlevskiy V.V., Tyrenko V.V., Svintsitskaya I.S., Kryukov E.V. Patterns of the rheumatic disease course in the setting of a new coronavirus infection. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Journal. Medical Review.* 2021; 5(2): 84–88 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-2-84-88>. EDN: VIYEH.
 6. England B.R., Roul P., Yang Y. et al. Risk of COVID-19 in rheumatoid arthritis: A national veterans affairs matched cohort study in at-risk individuals. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73(12): 2179–88. <https://dx.doi.org/10.1002/art.41800>.

Поступила/Received: 20.03.2023

Принята в печать/Accepted: 20.09.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Венера Назиповна Мухамадиева, аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

E-mail: venera.mukhamadieva@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2731-104X>

Наиля Гумеровна Шамсутдинова, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

E-mail: ngshamsutdinova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7320-0861>

Диана Ильдаровна Абдулганиева, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

E-mail: diana_s@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Рифкат Завдатович Адракипов, врач-ревматолог ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава России Республики Татарстан. Адрес: 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138. E-mail: kancler@rkb.kgts.ru

Равия Гаязовна Мухина, врач-ревматолог ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7 им. М.Н. Садыкова».

Адрес 420103, г. Казань, ул. М. Чуйкова, д. 54. E-mail: gkb7@bk.ru

Екатерина Валерьевна Дьякова, врач-пульмонолог ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава России Республики Татарстан. Адрес: 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138 E-mail: kancler@rkb.kgts.ru

Елена Васильевна Сухорукова, врач-ревматолог ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава России Республики Татарстан. Адрес: 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138. E-mail: kancler@rkb.kgts.ru

ABOUT THE AUTHORS:

Venera N. Mukhamadieva, postgraduate student of the Department of hospital therapy, Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 420012, Kazan, 49 Butlerova Str.

E-mail: venera.mukhamadieva@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2731-104X>

Nailya G. Shamsutdinova, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of hospital therapy, Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 420012, Kazan, 49 Butlerova Str.

E-mail: ngshamsutdinova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7320-0861>

Diana I. Abdulganieva, MD, professor of the Department of hospital therapy, Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 420012, Kazan, 49 Butlerova Str. E-mail: diana_s@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Rifkat Z. Adrakipov, rheumatologist at Republican Clinical Hospital of the Ministry of Healthcare of the Republic of Tatarstan. Address: 420064, Kazan, 138 Orenburgsky tract Str. E-mail: kancler@rkb.kgts.ru

Raviya G. Mukhina, rheumatologist at M.N. Sadykov City Clinical Hospital. Address 420103, Kazan, 54 M. Chuikova Str. E-mail: gkb7@bk.ru

Ekaterina V. Dyakova, pulmonologist at Republican Clinical Hospital of the Ministry of Healthcare of the Republic of Tatarstan. Address: 420064, Kazan, 138 Orenburgsky tract. E-mail: kancler@rkb.kgts.ru

Elena V. Sukhorukova, rheumatologist at Republican Clinical Hospital of the Ministry of Healthcare of the Republic of Tatarstan. Address: 420064, Kazan, 138 Orenburgsky tract. E-mail: kancler@rkb.kgts.ru

©А.М. Ли́ла, Е.А. Стрѣбкова, Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина, Н.Г. Кашеварова, 2023

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА АЛФЛУТОП® В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

А.М. ЛИЛА^{1,2}, Е.А. СТРЕБКОВА¹, Л.И. АЛЕКСЕЕВА^{1,2}, Е.А. ТАСКИНА¹, Н.Г. КАШЕВАРОВА¹¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», г. Москва²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

Аннотация. Важным аспектом в терапии ОА является персонифицированный подход, учитывающий локализацию патологического процесса.

Цель исследования – изучить эффективность терапии препаратом Алфлутоп® у пациентов с ОА разной локализации и/или болью в нижней части спины (БНЧС).

Материал и методы. В наблюдательном проспективном исследовании были задействованы 163 клинических центра из 58 регионов России. Участниками исследования стали 22 525 пациентов с ОА разной локализации и/или БНЧС. Длительность исследования составила от 20 до 31 дня. Алфлутоп® назначался по 1 мл в/м ежедневно № 20 или по 2 мл в/м через день № 10. Эффективность лечения определялась по следующим параметрам: время начала наступления эффекта, динамика интенсивности боли по ВАШ, оценка качества жизни по EQ-5D и оценка состояния здоровья пациента (ОСЗП) по ВАШ.

Результаты. На фоне проводимой терапии препаратом Алфлутоп® у пациентов с ОА разной локализации и/или БНЧС установлен значимый симптоматический эффект. У пациентов с ОА мелких суставов кистей обезболивающий эффект развивался на 9-й [5; 10] день терапии, при этом интенсивность боли по ВАШ снизилась на 62,3%, а ОСЗП улучшилась на 28,6%. Аналогичные результаты были получены и при других локализациях ОА. У пациентов с ОА тазобедренных, коленных суставов, а также при генерализованной форме заболевания отмечены быстрота наступления эффекта препарата (в среднем на 9-й день терапии), значимое снижение уровня боли при движении в суставе, улучшение ОСЗП ($p < 0,05$) и параметров качества жизни по EQ-5D ($p < 0,05$) в сравнении с исходными показателями.

Заключение. Результаты многоцентрового исследования продемонстрировали эффективность Алфлутопа® у пациентов с ОА разной локализации. Значимое клиническое улучшение наблюдалось у более чем 90% участников после одного курса терапии. Использование Алфлутопа® в клинической практике целесообразно для лечения пациентов с локальной и генерализованной формами ОА.

Ключевые слова: остеоартрит, разные локализации остеоартрита, боль, Алфлутоп®.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.М. Ли́ла, Е.А. Стрѣбкова, Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина, Н.Г. Кашеварова. Применение препарата Алфлутоп® в реальной клинической практике: результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования. Терапия. 2023; 9(7): 90–101.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.90-101>

THE USE OF ALFLUTOP® IN REAL CLINICAL PRACTICE: RESULTS OF A MULTICENTER PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

LILA A.M.^{1,2}, STREBKOVA E.A.¹, ALEKSEEVA L.I.^{1,2}, TASKINA E.A.¹, KASHEVAROVA N.G.¹¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

Abstract. The osteoarthritis localization – an important aspect in the personalized therapy.

Purpose: to study the effectiveness of the Alflutop® in patients with OA of different localization and/or lower back pain (LBP).

Material and methods. The observational prospective study involved 163 clinical centers from 58 regions of Russia. The study participants were 22,525 patients with OA of different localization and/or LBP. The duration of the study ranged from 20 to 31 days. Alflutop® was prescribed 1 ml intramuscularly (IM) daily No. 20 or 2 ml IM every other day No. 10. The effectiveness of treatment was determined by the following parameters: the time of the onset of the effect, the dynamics of the intensity of pain according to VAS, the assessment of the quality of life according to EQ-5D and the patient's general health status (PGH) according to VAS.

Results. Against the background of therapy with Alflutop® in patients with OA of different localization and/or LBP, a significant symptomatic effect was noted. In patients with OA of small joints of the hands, the analgesic effect developed on the 9th [5; 10] day of therapy, while the intensity of pain in VAS decreased by 62,3%, the PGH improved by 28,6%. Similar results were obtained with other OA localizations. In patients with OA of the hip joints, knee joints, as well as with a generalized form, the rapidity of the effect was noted – on average on the 9th day of therapy, a significant decrease in the level of pain when moving in the joint, an improvement in the PGH ($p < 0,05$) and quality of life parameters according to EQ-5D ($p < 0,05$) compared with the initial indicators.

Conclusion. The results of a multicenter study demonstrated the effectiveness of Alflutop® in patients with OA of different localization. Significant clinical improvement was observed in more than 90% of the participants after 1 course of therapy. The use of Alflutop® in clinical practice is appropriate for the treatment of patients with local and generalized forms of OA.

Keywords: osteoarthritis, different localization of osteoarthritis, pain, Alflutop®.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Lila A.M., Strebkova E.A., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. The use of Alflutop® in real clinical practice: Results of a multicenter prospective observational study. *Therapy*. 2023; 9(7): 90–101.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.90-101>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Остеоартрит (ОА) является одним из значимых скелетно-мышечных заболеваний и представляет собой важную социально-медицинскую проблему современного здравоохранения [1]. За последние десятилетия распространенность ОА значительно выросла. Так, по данным исследования глобального бремени болезней (Global Burden Disease, GBD), в 2017 г. число случаев ОА в мире составило около 300 млн, а в 2019 г. этот показатель достиг уже 527,8 млн человек [2]. С 1990 по 2019 г. частота встречаемости заболевания увеличилась на 13,25%. Показатели заболеваемости ОА варьируют в разных странах. Эпидемиологические исследования GBD, выполненные в 2019 г., определили 3 крупных региона с наибольшей распространенностью болезни: Восточная Азия (137,3 млн человек), Южная Азия (75,6 млн) и Западная Европа (57,0 млн) [3]. Неутешительны статистические данные по ОА и в России. Так, согласно результатам крупного эпидемиологического исследования с участием более 76 тыс. человек, заболевание встречается у 13% населения нашей страны, что превышает данные официальной статистики Минздрава более чем в 5 раз [4].

ОА остается одной из ведущих причин инвалидности во всем мире, значительно увеличивая финансовую нагрузку на здравоохранение и

в целом на экономику различных государств [5]. По данным систематического обзора, общие медицинские расходы у пациентов с ОА в 4 раза превышают таковые у лиц без этой патологии (14 521 против 3629 долл. в год на человека) [6].

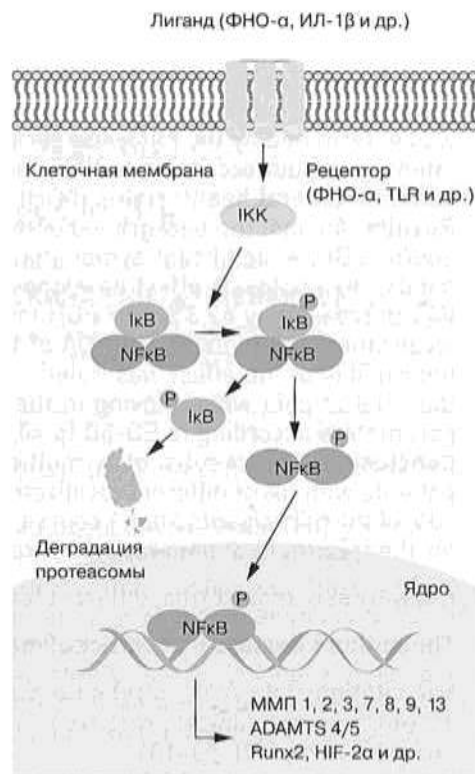
При отсутствии длительного адекватного лечения пациенты с тяжелым течением ОА подвергаются хирургическим вмешательствам (эндопротезированию, протезированию отдельных структур сустава и т.д.). Согласно недавно опубликованным обзорам, количество операций по замене суставов растет со скоростью 10% в год во всем мире, и 95% таких вмешательств выполняется именно у пациентов с ОА. При этом эндопротезирование и другие хирургические пособия не гарантируют успешного результата. Срок службы эндопротеза ограничен, существуют риски инфекционных и постоперационных осложнений [7]. Кроме этого, у 20% больных ОА после артропластики развивается хроническая послеоперационная боль, которая существенно снижает качество жизни пациентов, а также способствует уменьшению эффективности дорогостоящего хирургического лечения [8].

Таким образом, актуальность проблемы ОА очевидна. В связи с этим проведение профилактических мероприятий, ранняя диагностика ОА, своевременное назначение персонализированных терапевтических интервенций будут способствовать нивелированию этой медицинской проблемы.

Благодаря развитию современных научных технологий, за последние годы были получены новые представления о патогенезе ОА. Ранее он считался дегенеративным заболеванием, связанным с «изнашиванием» хряща. В настоящее же время ОА рассматривается как хроническое заболевание всего сустава, которое характеризуется развитием воспаления, связанного с активацией клеток врожденного иммунитета. В патологический процесс при ОА вовлекается не только хрящ, но и все другие структуры сустава (субхондральная кость, синовиальная оболочка, капсула, связки и периартикулярные мягкие ткани), что позволяет трактовать эту патологию как органное поражение (рис. 1) [9, 10].

Лучшее понимание патологических сигнальных путей и ключевых молекул, участвующих в патогенезе ОА, имеет решающее значение для проектирования терапевтических мишеней и разработки эффективных лекарственных препаратов. Сигнальный путь NF-κB является одним из важных звеньев в механизме развития ОА. Ядерный фактор-κB (NF-κB) представляет собой группу факторов транскрипции, пути которых могут активироваться различными видами провоспалительных цитокинов. NF-κB играет решающую роль в воспалении, дифференцировке, пролиферации и выживании клеток. Передача сигналов NF-κB широко вовлечена в патогенез ОА посредством множества паттернов (рис. 2). Механорецепторы, рецепторы цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа и др.) расположены на поверхности клеточной мембраны хондроцитов. Активация этих рецепторов провоспалительными медиаторами

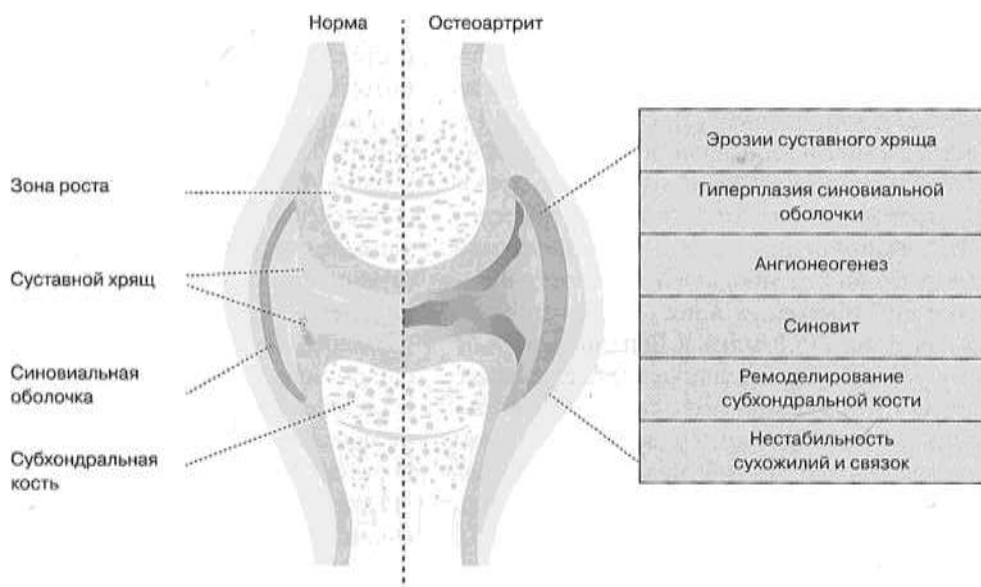
Рис. 2. Сигнальный путь NF-κB в патогенезе остеоартрита*



Примечание: * – адаптировано из [11].
ФНО-α – фактор некроза опухоли-альфа; IL – интерлейкин;
ММП – металлопротеиназы.

(такими как фактор некроза опухоли-альфа или интерлейкин 1β), фрагментами фибронектина и механическим стрессом индуцирует передачу сиг-

Рис. 1. Остеоартрит как органное поражение*



Примечание: * – адаптировано из [11].

налов NF- κ B и перекрестную связь с другими сигнальными путями (Wnt и др.). Передача сигналов NF- κ B индуцирует секрецию катаболических ферментов, таких как матриксные металлопротеиназы (ММП: ММП1, ММП2, ММП3, ММП7, ММП8, ММП9, ММП13), ADAMTS4 и ADAMTS5, что приводит к деградации суставного хряща. Кроме того, многочисленные NF- κ B-опосредованные цитокины и хемокины, включая рецепторные активаторы (RANKL) фактора некроза опухоли- α , интерлейкин 1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6 и лиганды NF- κ B (RANK), экспрессируемые в хондроцитах при ОА, могут усиливать выработку ММП, снижать синтез коллагена и протеогликана и действовать по принципу положительной обратной связи, усиливая передачу сигналов NF- κ B [11]. Таким образом, для достижения успешных результатов в лечении современные лекарственные средства должны обладать не только симптоматическим эффектом, но и патогенетически влиять на ОА.

Основным клиническим проявлением ОА выступают боли в пораженном суставе на протяжении большинства дней предыдущего месяца, которые, как правило, возникают в результате или на фоне физической активности. При более тяжелом течении болезни, выраженных деструктивных процессах, стойких синовитах боль в суставе может беспокоить пациента в ночное время и во время отдыха (при отсутствии физических нагрузок). Кроме этого, клиническая картина ОА характеризуется следующими симптомами: утренней скованностью сустава менее 30 мин, крепитацией, изменением (гипотрофией, атрофией) периартикулярных мягких тканей, деформацией и дефицитацией (изменение объемов сустава) [1].

Важной отличительной особенностью пациентов с ОА является мультиморбидность [12]. В среднем пациенты с ОА имеют по крайней мере 2 хронических сопутствующих заболевания, что говорит о необходимости тщательного выбора наиболее безопасного лечения ОА [13]. Основные цели лечения ОА включают уменьшение боли, улучшение функции суставов, предотвращение прогрессирования функциональной недостаточности, улучшение качества жизни, сокращение нежелательных явлений от фармакотерапии. Согласно современным рекомендациям зарубежных обществ по изучению ОА, а также российских экспертов в этой области, лечение ОА должно строиться на использовании нефармакологических методов (представление информации о заболевании и обучение больных, рекомендации по снижению массы тела при ее избытке, лечебная физкультура, коррекция биомеханических изменений, физиотерапия, реабилитационные мероприятия), фармакотерапии (парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты, симптоматические средства замедленного действия) и локальной терапии с примене-

нием внутрисуставных форм лекарственных препаратов [14, 15].

Основу медикаментозного лечения ОА составляют симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA), которые назначаются сразу после установления диагноза. По данным российских исследований, значимый анальгетический эффект при парентеральном применении SYSADOA наступает через 20 дней. В настоящее время есть серьезные доказательства симптоматического и противовоспалительного действия этих препаратов и их способности замедлять прогрессирование ОА при длительном применении [16].

К представителям этой группы лекарственных средств относится многокомпонентный препарат Алфлутоп®, который содержит биоактивный концентрат мелких морских рыб и предназначен для парентерального применения у пациентов с ОА. В его состав входят сульфатированные гликозаминогликаны (хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат), пептиды, аминокислоты и микроэлементы (Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn). Механизм действия Алфлутопа® связан с ингибированием активации важных сигнальных путей, участвующих в патогенезе ОА, и прежде всего ядерного NF- κ B, модулирующего основную цитокиновую активность [17]. В экспериментальных моделях ОА была показана способность препарата подавлять активацию основных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β , которые играют важную роль в развитии воспаления при ОА. Кроме того, Алфлутоп® ингибирует активность сосудистого эндотелиального фактора роста – важного фактора неоангиогенеза в хряще. Препарат обладает и антикатаболической активностью: угнетая экспрессию различных протеаз, гиалуронидазы и аггреканызы, он тем самым способствует усилению синтеза основных компонентов матрикса хряща. В экспериментах *in vitro* была продемонстрирована антиоксидантная активность Алфлутопа® вследствие активации каталазы и снижения экспрессии активных форм кислорода, в том числе перекиси водорода (одной из самых агрессивных форм кислорода, участвующей в окислении липидов и гибели клеток). Также препарат замедляет синтез внутриклеточной формы перекиси кислорода, тем самым способствуя торможению апоптоза хондроцитов [18].

Алфлутоп® в лечении ОА применяется на протяжении многих лет. По данным многочисленных клинических исследований (КИ), проведенных на территории России и в других странах, он зарекомендовал себя как эффективный препарат для лечения ОА. Так, в большом обзоре 37 КИ, проведенном А.Е. Каратеевым в 2020 г., Алфлутоп зарекомендовал себя как препарат с хорошей переносимостью и благоприятным про-

филем безопасности у пациентов с ОА. В общей сложности в этих КИ, выполненных на высоком методическом уровне, участвовали 3676 человек, в основном пациенты с ОА коленных суставов и неспецифической болью в нижней части спины. Алфлутоп® в рассмотренных КИ продемонстрировал позитивное влияние на основные клинические проявления ОА: в среднем после курсового применения препарата интенсивность боли снижалась на 40–60% по сравнению с исходным уровнем [19].

Немалый интерес представляет и работа коллектива во главе с Л.И. Алексеевой, не только подтвердившая симптоматический эффект препарата Алфлутоп®, но и представившая доказательства его структурно-модифицирующего эффекта при ОА. В двухлетнее многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование вошли 90 пациентов с ОА коленных суставов II–III стадии по Kellgren–Lawrence, которые путем рандомизации были разделены на две группы: 1-я группа (n=45) получала Алфлутоп® 1,0 мл внутримышечно 1 раз/сут в течение 20 дней с 6-месячными перерывами в течение 2 лет (всего 4 курса), 2-я группа (n=45) – инъекции плацебо (0,9% раствор натрия хлорид) по той же схеме. Ответчиками на терапию по критериям OMERACT-OARSI были 73% пациентов из 1-й группы (получавших Алфлутоп®) и только 40% из группы плацебо (p < 0,05). При этом значимое снижение интенсивности боли и улучшение функционального состояния суставов были отмечены уже после первого курса терапии и сохранялись в течение всего периода наблюдения (p=0,001). 79% пациентам, получавшим курсовую терапию препаратом Алфлутоп®, удалось снизить суточную дозу нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Оставшийся 21% больных полностью прекратил их прием. Напротив, во 2-й группе (плацебо) только 23% пациента смогли снизить суточную потребность в НПВП. После завершения исследования и применения четырех курсов лекарственного средства Алфлутоп® был проведен анализ структурно-модифицирующего эффекта путем оценки данных рентгенограмм пациентов в динамике. Такие структурные изменения, как появление или увеличение в размерах остеофитов, сужение суставной щели наблюдались значимо реже в группе пациентов, получавших длительную терапию лекарственным препаратом Алфлутоп® (95% доверительный интервал: 1,17–1,99; p < 0,05) [20, 21].

Один из важных вопросов при назначении лекарственного препарата Алфлутоп® – выбор схемы терапии. Согласно инструкции, при генерализованном ОА препарат вводят глубоко внутримышечно по 1 мл/сут (курс лечения при этом составляет 20 инъекций – по 1 инъекции в сутки в течение 20 дней) или по 2 мл через день (курс лече-

ния включает 10 инъекций – по 1 инъекции через сутки в течение 20 дней). В 2019 г. под руководством главного исследователя Л.И. Алексеевой командой исследовательского центра ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» было выполнено многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности Алфлутопа®, где сравнивались два режима терапии препаратом (альтернирующий и стандартный) у пациентов с ОА коленных суставов. В исследование были включены 130 пациентов с ОА коленных суставов II–III стадии по Kellgren–Lawrence, которые путем рандомизации были распределены в две группы: 1-я группа (n=65) получала Алфлутоп по 2 мл внутримышечно (в/м) через день (всего 10 инъекций), 2-я группа (n=65) находилась на стандартной схеме лечения препаратом – по 1,0 мл в/м ежедневно в течение 20 дней. Значимый терапевтический эффект (снижение боли в коленных суставах при ходьбе, уменьшение всех показателей индекса WOMAC, улучшение качества жизни по опроснику EQ-5D) был зарегистрирован уже через 3 нед терапии в обеих группах (p < 0,001) и сохранялся в течение всего периода наблюдения [22]. Таким образом, была подтверждена сопоставимая эффективность двух схем терапии препаратом Алфлутоп®.

В настоящее время одним из важных аспектов в терапии ОА является персонализированный подход. В назначении терапии необходимо учитывать такие важные моменты, как факторы риска и прогрессирования заболевания, мультиморбидность, а также локализацию ОА. Отличительной особенностью КИ по эффективности Алфлутопа стала выборка пациентов – в основном это были лица с ОА коленных суставов и неспецифической болью в спине. Данных же по эффективности применения Алфлутоп у пациентов с ОА различной локализации (ОА суставов кистей, тазобедренных суставов, генерализованный ОА с вовлечением нескольких групп суставов) значительно меньше. В связи с этим для практического здравоохранения представляют интерес работы, оценивающие эффективность использования этого препарата при локализациях ОА, отличных от коленных суставов. В частности, этому вопросу было посвящено крупномасштабное многоцентровое проспективное обсервационное исследование препарата Алфлутоп, проводившееся с ноября 2021 г. по декабрь 2022 г.

Целью представленного исследования «ИСКРА» (Исследования: назначение лекарственного препарата Алфлутоп, раствор для инъекций, при остеоартрите в условиях реальной клинической практики) стало изучение эффективности терапии препаратом Алфлутоп у пациентов с ОА различной локализации и/или болью в нижней части спины (БНЧС) при наличии или отсутствии коморбидных заболеваний.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В 163 клинических центрах (58 городов России) в исследование были включены 22 525 пациентов с ОА, среди которых 61,3% женщин и 38,7% мужчин. 48,4% участников имели ОА коленных суставов, 30,4% – тазобедренных суставов, 12,6% – суставов кистей, 23,2% – ОА других локализаций. БНЧС определялась у 56,1%, генерализованный ОА – у 37,4% пациентов. Больные с генерализованной формой ОА по сравнению с лицами, имеющими ОА одной локализации, были старше, имели большие индекс массы тела (ИМТ), длительность заболевания и более интенсивную боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Кроме того, у них чаще выявлялись продвинутые рентгенологические стадии заболевания, коморбидные состояния и необходимость в приеме НПВП. Для анализа были отобраны пациенты с генерализованной формой ОА, а также с ОА кистей и тазобедренных суставов, клиническая характеристика которых представлена в *таблице*.

Длительность исследования составила от 20 до 31 дня, число визитов – 2: визит 1 (В1) – начало терапии, визит 2 (В2) – в течение 10 дней после завершения 1-го курса лечения. Препарат Алфлутоп® назначался по 1 мл в/м ежедневно № 20 или по 2 мл в/м через день № 10.

Эффективность терапии определялась по времени начала наступления клинического эффекта

(снижение боли, по мнению пациента), динамике интенсивности боли в анализируемом суставе при движении и/или БНЧС по ВАШ, оценке качества жизни по опроснику EQ-5D и оценке состояния здоровья пациента (ОСЗП) по ВАШ. Дополнительно оценивались приверженность пациентов терапии (комплаентность), потребность в НПВП, удовлетворенность проводимым лечением.

Критерии включения: мужчины и женщины с достоверным диагнозом ОА коленных и/или тазобедренных и/или суставов кистей согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) и/или БНЧС; ОА любой рентгенологической стадии по Kellgren–Lawrence; пациенты, соблюдающие указания врача и подписавшие информированное согласие. У больных учитывались следующие сопутствующие заболевания: артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения функционального класса 1–2), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) Ia–Ib стадии (I–II функциональный класс по NYHA), сахарный диабет 2-го типа, компенсированный углеводный обмен, метаболический синдром, установленный в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов 2009 г. [10].

Критерии не включения: повышенная чувствительность/аллергические реакции к компонентам препарата Алфлутоп®; одновременное уча-

Таблица. Клиническая характеристика пациентов с остеоартритом различных локализаций, включенных в исследование

Показатель	ОА суставов кистей (n=2776)	ОА тазобедренных суставов (n=6666)	Генерализованный ОА (n=1694)
Женщины/мужчины, %	82,9/17,1	63,5/36,5	69,7/30,3
Возраст, годы, М	62,3	58,4	65,9
Ме [25-й; 75-й перцентили]	63 [56; 70]	59 [50; 67]	67 [60; 72]
Индекс массы тела, кг/м ² , М	27,7 [25; 31,2]	27,1 [24,7; 29,7]	28,4 [25,7; 31,6]
Ме [25-й; 75-й перцентили]			
Длительность ОА, мес, М	60 [36; 120]	60 [24; 96]	96 [60; 132]
Ме [25-й; 75-й перцентили]			
Боль по ВАШ, мм	60 [41; 70]	52 [33; 70]	70 [55; 80]
Рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence, %:			
I	18,5	7,1	4
II	59,6	53	50,6
III	21,2	37,6	42,9
IV	0,7	2,3	2,6
Прием НПВП, %	53,6	67,9	79,9
Артериальная гипертония, %	86,5	86,9	89,6
Ишемическая болезнь сердца, %	27,6	33	42,4
Хроническая сердечная недостаточность, %	16	15,5	22
Ожирение, %	23,6	32	38
Метаболический синдром, %	26,2	22,6	35,3
Сахарный диабет 2-го типа, %	31,8	30,1	36,2

Примечание: ОА – остеоартрит; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

стие пациента в клинических испытаниях других лекарственных средств; неудовлетворительное общее состояние или другие причины, по которым пациенту будет трудно совершать визиты в исследовательский центр; отсутствие письменного согласия на участие пациента в исследовании; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые болезни или состояния, которые угрожают жизни больного или ухудшают прогноз основного заболевания, а также делают невозможным проведение клинического исследования).

Для проведения статистической обработки результатов применялось программное обеспечение STATISTICA 12.0 (StatSoft, США). Проводился анализ на нормальность распределения переменных с помощью тестов Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и частотный анализ. Использовались методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы и интерквартильного размаха (Me [25-й; 75-й перцентили]), а также параметрические (t-тест Стьюдента) и непараметрические (тест Вилкоксона, χ^2) критерии. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность препарата при остеоартрите суставов кистей

На фоне проводимой терапии лекарственным препаратом Алфлутоп® у пациентов с ОА суставов кистей отмечалось значимое снижение интенсивности боли (B1 – 52 [33; 70] и B2 – 14 [2; 30] мм, $p < 0,0001$; *рис. 3*), улучшение качества жизни по EQ-5D (B1 – 0,59 [0,52; 0,76] и B2 – 0,88 [0,78; 1] баллов, $p < 0,0001$; *рис. 4*) и ОСЗП (B1 – 60 [40; 73] и B2 – 83 [70; 95] мм, $p < 0,0001$; *рис. 5*). Соответственно медиана снижения боли по ВАШ составила 62,3%, а ОСЗП по ВАШ – 28,6%. Хороший ответ на терапию (уменьшение боли на 50% и более, $n=2674$) был выявлен в 73,5% случаев, снижение боли по ВАШ менее 40 мм – у 87,6% пациентов.

В настоящем исследовании анальгетический эффект пациенты отмечали на 9-й [5; 10] день терапии препаратом Алфлутоп®, что еще раз подтверждает его значимое симптоматическое действие. Медиана оценки удовлетворенности лечением составила 90 [70; 100] мм, позитивный эффект от терапии, по мнению пациентов, был зафиксирован в 98,6% случаев. Выраженное улучшение, которое наблюдалось у большинства больных, привело к снижению потребности в НПВП: если в начале терапии препараты этого класса получали 53,6% лиц, то в конце лечения – 49,8% (отношение рисков (ОР) 1,08 [1,02; 1,14], $p=0,01$). Наблюдалась

Рис. 3. Динамика интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при остеоартрите суставов кистей на фоне лечения препаратом Алфлутоп®

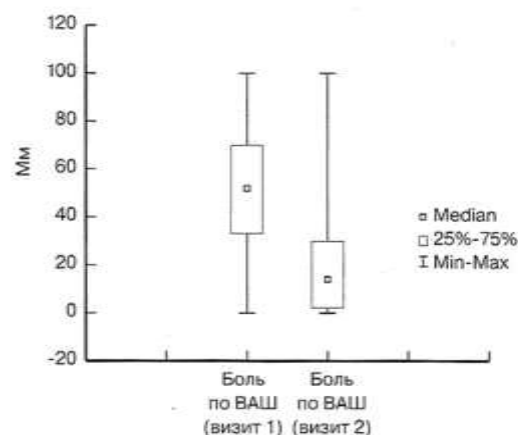


Рис. 4. Динамика показателей качества жизни по опроснику EQ-5D на фоне лечения препаратом Алфлутоп® при остеоартрите суставов кистей

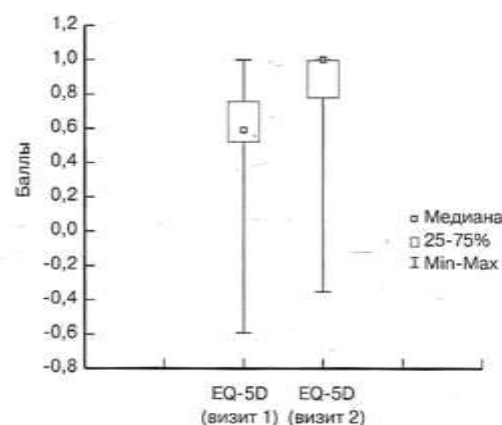
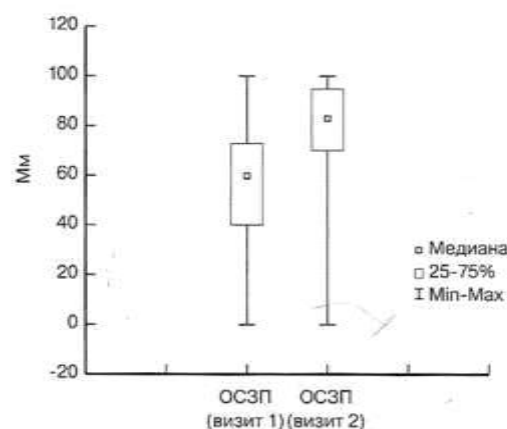


Рис. 5. Динамика оценки состояния здоровья пациента (ОСЗП) по визуальной аналоговой шкале на фоне лечения препаратом Алфлутоп® при остеоартрите суставов кистей



высокая приверженность пациентов к терапии – $97,4 \pm 9,97\%$; в 95,3% случаев комплаентность была выше 80%.

Дополнительно был проведен сравнительный анализ двух групп: в 1-ю вошли больные, у которых был достигнут хороший эффект терапии (снижение боли на 50% и более, $n=1968$), во 2-ю – лица с менее значимым ответом на лечение ($n=706$). Было установлено, что пациенты 2-й группы были старше (58 [49; 65] и 62 [53; 70] лет соответственно, $p < 0,0001$), имели большую длительность заболевания (48 [24; 84] и 60 [24; 120] мес соответственно, $p < 0,0001$), более выраженную интенсивность боли в суставах кистей по ВАШ (50 [30; 70] и 60 [40; 70] мм соответственно, $p < 0,0001$), худшие показатели по EQ-5D (0,59 [0,52; 0,76] и 0,59 [0,52; 0,69] баллов соответственно, $p < 0,0001$) и ОСЗП (60 [40; 80] и 52 [40; 65] мм по ВАШ соответственно, $p < 0,0001$). У них чаще диагностировались III и IV рентгенологические стадии ОА, АГ (ОР 1,48; 95% ДИ: 1,33–1,65; $p < 0,0001$), ИБС (ОР 1,19; 95% ДИ: 1,02–1,14; $p < 0,0001$), ХСН (ОР 2,03, 95% ДИ: 1,65–2,5; $p < 0,0001$) и метаболический синдром (ОР 1,2; 95% ДИ: 1,01–1,42; $p=0,04$). В группе «безответных» пациентов преобладали лица мужского пола ($p=0,004$) и имеющие приверженность терапии менее 80% (ОР 2,4; 95% ДИ: 1,7–3,4; $p < 0,0001$).

Таким образом, полученные результаты демонстрируют значительное уменьшение интенсивности боли, улучшение качества жизни и ОСЗП у большинства пациентов с ОА суставов кистей, получивших один курс лечения лекарственным препаратом Алфлутоп®. Менее значимый ответ на терапию ассоциировался с мужским полом, возрастом, длительностью ОА, более продвинутыми рентгенологическими стадиями, интенсивностью боли, меньшими показателями ОСЗП, качества жизни, наличием сопутствующих заболеваний и низкой комплаентностью.

Эффективность препарата Алфлутоп® при остеоартрите тазобедренных суставов

На фоне терапии у большинства пациентов с ОА тазобедренных суставов существенно улучшилось состояние: медиана интенсивности боли уменьшилась на 57,1 [33,3; 75] % – с 60 [41; 70] до 20 [10; 40] мм (рис. 6), показатель ОСЗП вырос на 40 [14,3; 100] % – с 50 [30; 65] до 80 [60; 90] мм по ВАШ (рис. 7). Более половины пациентов (63,6%) имели хороший ответ на терапию – снижение боли при движении $\geq 50\%$ от исходного уровня.

Положительный эффект от лечения отметили 97% пациентов. При этом оценка удовлетворенности лечением составила 80 [60; 90] мм, а начало наступления эффекта было отмечено на 9-й [6; 10] день. 83,3% пациентов достигли значимого терапевтического результата – снижения боли в тазобедренных суставах менее 40 мм по ВАШ. Качество жизни (EQ-5D) также значительно улучшилось – с 0,52 [0,06; 0,69] до 0,8 [0,69; 1,0] бал-

Рис. 6. Динамика интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при остеоартрите тазобедренных суставов на фоне лечения препаратом Алфлутоп®

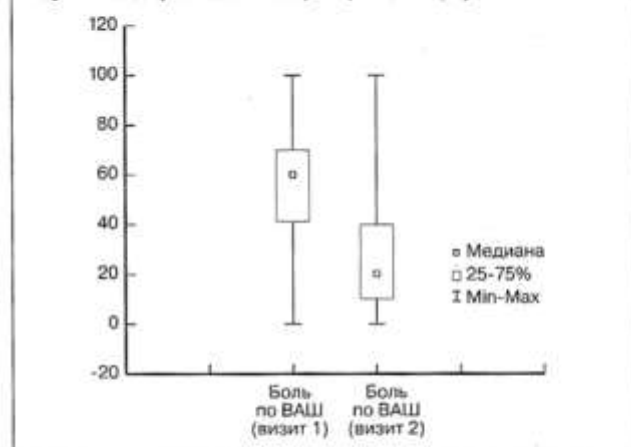


Рис. 7. Динамика оценки состояния здоровья пациента (ОСЗП) по визуальной аналоговой шкале на фоне лечения препаратом Алфлутоп® при остеоартрите тазобедренных суставов

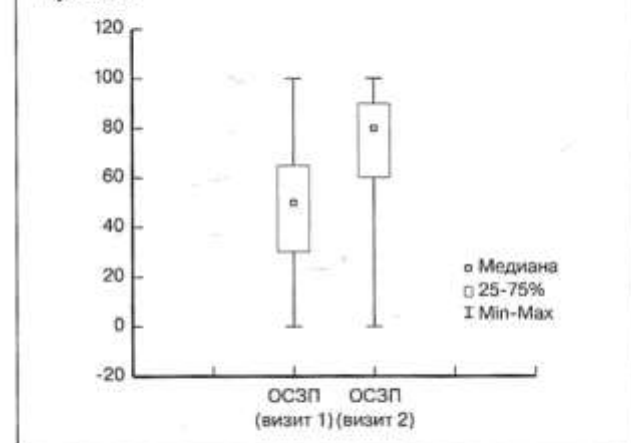
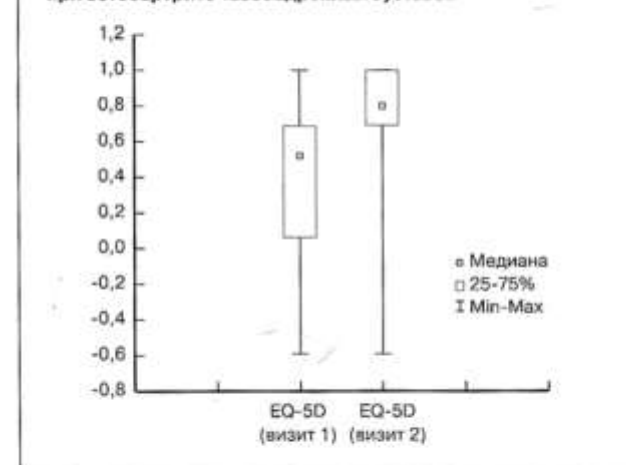


Рис. 8. Динамика показателей качества жизни по опроснику EQ-5D на фоне лечения препаратом Алфлутоп® при остеоартрите тазобедренных суставов



лов (рис. 8). Потребность в НПВП снизилась с 67,9 до 64,9% (ОР 1,09; 95% ДИ: 1,04–1,15; $p < 0,0001$). Важно также отметить высокую комплаентность пациентов, которая составила $96,34 \pm 11,7\%$. При

этом приверженность лечению выше 80% наблюдалась у 93,2% исследованных лиц.

При сравнительном анализе пациентов с диагнозом ОА тазобедренных, получавших препарат Алфлутоп®, было установлено, что с менее значимым ответом на терапию (снижение боли менее 50%) ассоциировались возраст, женский пол, большая длительность заболевания, худшие значения по EQ-5D, III и IV рентгенологические стадии (ОР 1,19; 95% ДИ: 1,02–1,14; $p < 0,0001$), наличие ИБС (ОР 1,43; 95% ДИ: 1,33–1,55; $p < 0,0001$), ХСН (ОР 1,61; 95% ДИ: 1,42–1,83; $p < 0,0001$), ожирение (ОР 1,09; 95% ДИ: 1,01–1,18; $p < 0,0001$), а также более низкая комплаентность (ОР 1,82; 95% ДИ: 1,52–2,18; $p < 0,0001$).

Полученные результаты подтверждают, что Алфлутоп® отличается хорошей эффективностью не только при ОА коленных суставов, суставов кистей, но и при поражении тазобедренных суставов. Применение препарата у пациентов с поражением тазобедренных суставов существенно снижает боль, улучшает качество жизни и ОСЗП, уменьшает потребность в НПВП. Менее значимое снижение боли наблюдалось у более возрастных больных, с продвинутыми рентгенологическими стадиями ОА, худшим качеством жизни, при наличии ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС и ХСН), а также у лиц женского пола, менее приверженных терапии.

Эффективность препарата Алфлутоп® при генерализованной форме остеоартрита

После одного курса применения препарата Алфлутоп® у пациентов с генерализованным ОА отмечалось статистически значимое снижение интенсивности боли по ВАШ (рис. 9). Так, если исходно медиана уровня боли составила 70 [55; 80] мм, то на втором визите – 25 [10; 40] мм ($p < 0,0001$); процент улучшения (Me) составил 57,1 [33,3; 75] %.

На фоне терапии выраженная отмечалась положительная динамика показателей по EQ-5D (рис. 10) и ОСЗП (рис. 11): 0,52 [-0,02; 0,59] и 0,76 [0,62; 1,0] баллов ($p < 0,0001$) и 50 [30; 60] и 80 [60; 90] мм ($p < 0,0001$) соответственно. У пациентов наблюдался высокий уровень комплаентности – 96,7±11,5%.

У подавляющего большинства пациентов с генерализованной формой ОА был установлен значимый эффект терапии ОА – 97,1%; оценка удовлетворенности лечением составила 80 [69; 90] мм, начало наступления эффекта отмечалось на 9-й [6; 11] день. Доля пациентов с уменьшением боли ≥50% по сравнению с исходным уровнем составила 64,5%. Больные, не достигшие такого симптоматического эффекта, были старше (65 [59; 71] и 68 [62; 74] лет соответственно, $p < 0,0001$), имели большую длительность ОА (84 [60; 120] и 120 [60; 180] мес соответственно, $p < 0,0001$) и ИМТ (28,4±4,5 и

Рис. 9. Динамика интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) на фоне лечения препаратом Алфлутоп® при генерализованной форме остеоартрита

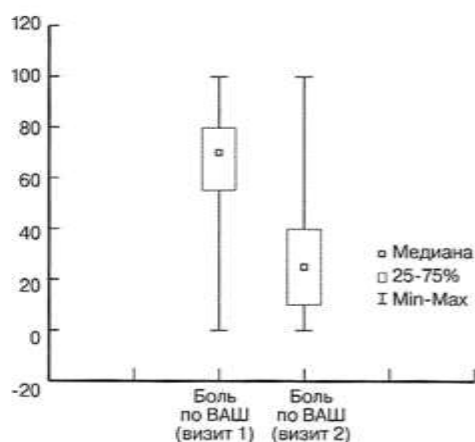


Рис. 10. Динамика показателей качества жизни по опроснику EQ-5D на фоне лечения препаратом Алфлутоп® при генерализованной форме остеоартрита

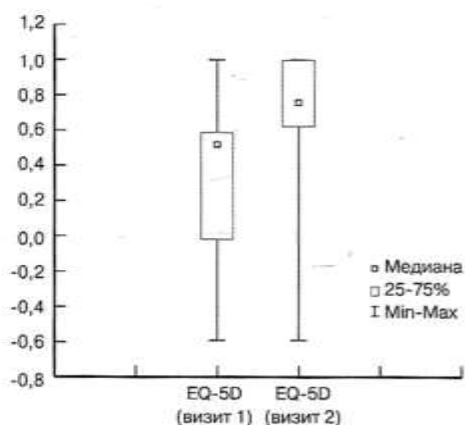
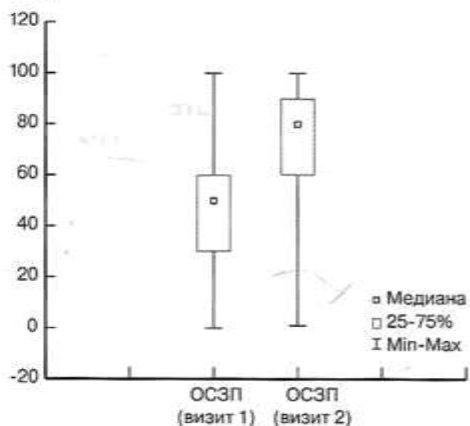


Рис. 11. Динамика оценки состояния здоровья пациента (ОСЗП) по визуальной аналоговой шкале на фоне лечения препаратом Алфлутоп® при генерализованной форме остеоартрита



29,9±5,3 кг/м² соответственно, $p < 0,0001$), а также худшие показатели по EQ-5D (0,52 [0,06; 0,59] и

0,52 [0,07; 0,59] баллов соответственно, $p < 0,0001$). У них чаще диагностировались III и IV рентгенологические стадии (оценивался наиболее болезненный сустав; ОР 1,32; 95% ДИ: 1,19–1,48; $p < 0,0001$), ИБС (ОР 1,21; 95% ДИ: 1,07–1,37; $p = 0,003$), ХСН (ОР 1,61; 95% ДИ: 1,33–1,95; $p < 0,0001$) и ожирение (ОР 1,4; 95% ДИ: 1,23–1,58; $p < 0,0001$). Стоит обратить внимание, что они были менее привержены лечению (ОР 2,3; 95% ДИ: 1,56–3,38; $p < 0,0001$), кроме того, среди «неответчиков» на терапию преобладали лица женского пола (ОР 1,08; 95% ДИ: 1,02–1,16; $p = 0,02$).

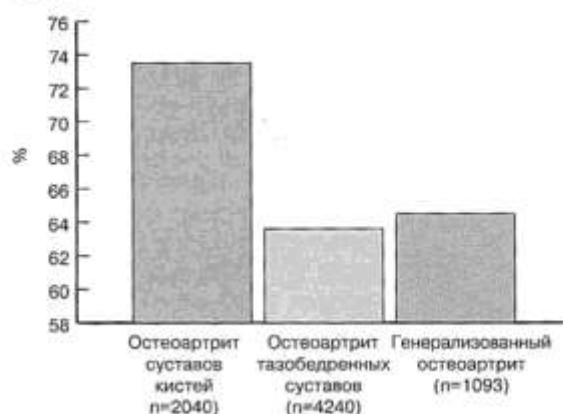
Таким образом, результаты этого исследования продемонстрировали значимый терапевтический эффект препарата Алфлутоп® у пациентов с генерализованным ОА. У подавляющего большинства лиц с этой формой заболевания наблюдалось значимое снижение интенсивности боли, а также улучшение ОСЗП и качества жизни. Женский пол, возраст, высокий ИМТ, большая длительность заболевания, меньшая приверженность терапии, худшее качество жизни, III и IV рентгенологические стадии ОА, наличие сопутствующих заболеваний (ожирение, ИБС, ХСН) ассоциировались с меньшей удовлетворенностью пациентов проводимой терапией.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного крупномасштабного многоцентрового наблюдательного исследования еще раз подтвердили высокую эффективность Алфлутопа® у пациентов с ОА. В целом полученные нами данные по эффективности терапии этим препаратом согласуются с результатами выполненных ранее исследований. В большинстве из них принимали участие пациенты с поражением коленных суставов. При этом в литературе встречается лишь небольшое количество работ по изучению эффективности лекарственного препарата Алфлутоп® при ОА мелких суставов кистей, тазобедренных суставов и генерализованном ОА. Одним из таких исследований стала работа Г.В. Лукиной с соавт., в котором была изучена эффективность препарата у пациентов не только с ОА коленных, но и мелких суставов кистей и тазобедренных суставов. В нем участвовало 45 пациентов: в 1-ю группу ($n=15$) были включены лица преимущественно с узелковой формой ОА и/или ОА тазобедренных суставов, получавшие 2 курса лечения (в/м введение по 1 мл/сут в течение 3 нед.), во 2-ю и 3-ю ($n=30$) – пациенты с ОА коленных суставов, которым назначалось комбинированное внутрисуставное и внутримышечное введение препарата Алфлутоп®. По результатам этой работы применение препарата ассоциировалось с уменьшением уровня боли по ВАШ и улучшением функционального состояния в анализируемых суставах [23].

Достоинством нашей работы стала оценка эффективности терапии у пациентов с различной локализацией ОА. У пациентов как с локальными формами заболевания, так и генерализованным ОА на фоне терапии лекарственным препаратом Алфлутоп® был выявлен значимый анальгетический эффект. При этом более 60% включенных лиц с разными формами ОА отметили снижение интенсивности болей в анализируемых суставах более чем на 50% (рис. 12).

Рис. 12. Количество пациентов с выраженным снижением боли в суставах (>50%) на фоне терапии лекарственным препаратом Алфлутоп® при остеоартрите разной локализации



Стоит отметить быстроту наступления симптоматического эффекта при применении препарата. Так, в каждой группе пациентов ОА анальгетический эффект развивался уже на 9-й день терапии. Этот факт немаловажен для пациентов с ОА, особенно в условиях мультиморбидности и приема большого количества лекарственных препаратов по поводу сопутствующих заболеваний. Наступление быстрого анальгетического эффекта способствует сокращению регулярного применения НПВП и снижению рисков обострения коморбидных заболеваний. В нашей работе на фоне одного курса применения лекарственного препарата Алфлутоп® значимо снизилась потребность в НПВП у пациентов как с локальными, так и с генерализованной формой ОА ($p < 0,05$). Необходимо особо отметить результаты сравнительного анализа в группах пациентов с разной локализацией ОА, достигших на фоне терапии лекарственным препаратом Алфлутоп® снижения уровня боли в суставах более чем на 50%, и больных, у которых терапевтический эффект оказался менее выражен (снижение боли менее чем на 50%). Наличие таких факторов, как более старший возраст, большая длительность заболевания, более тяжелое течение ОА (III, IV рентгенологические стадии), худшие показатели качества

жизни по EQ-5D и сопутствующие заболевания (ожирение, ИБС, ХСН) ассоциировались с менее выраженным терапевтическим успехом (снижение боли менее чем на 50%). Из других моментов стоит отметить, что женщины с ОА тазобедренных суставов и генерализованной формой ОА, имевшие низкую приверженность к терапии, не достигали снижения уровня боли в анализируемых суставах на фоне проводимого лечения. В целом комплаентность большинства пациентов, участвовавших в исследовании, была высокой (более 80%). Однако низкая приверженность к лечению, которая определялась у небольшого количества больных, была одним из факторов недостижения значимого терапевтического эффекта с использованием исследуемого препарата. Таким образом, полученные данные необходимо учитывать в курации пациентов с ОА при применении препарата Алфлутоп®.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оригинальный лекарственный препарат Алфлутоп® уже на протяжении 30 лет успешно применяется в нашей стране в лечении ОА. Производство препарата отвечает стандартам надлежащей производственной практики (GMP), его применение позволяет контролировать клиническое течение ОА. На фоне терапии препаратом у пациентов с локальной и генерализованной формами ОА отмечается значимое уменьшение интенсивности болей в суставах, улучшение качества жизни, снижение потребности в применении НПВП, что является одним из важных критериев в курации больных, особенно в условиях мультиморбидности. Таким образом, использование Алфлутопа® в клинической практике целесообразно для лечения пациентов не только с ОА коленных суставов, но и ОА суставов кистей, тазобедренных суставов и с генерализованным ОА.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019; 13(2): 9–21. [Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoarthritis: Epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019; 13(2): 9–21 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>. EDN: GIKYDR.
2. Safiri S., Kolahi A.A., Smith E. et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990–2017: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(6): 819–28. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216515>.
3. Long H., Liu Q., Yin H. et al. Prevalence trends of site-specific osteoarthritis from 1990 to 2019: Findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis Rheumatol*. 2022; 74(7): 1172–83. <https://dx.doi.org/10.1002/art.42089>.
4. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018; 46(1): 32–39. [Galushko E.A., Nasonov E.L. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2018; 46(1): 32–39 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39>. EDN: YVSHGT.
5. Liu Q., Niu J., Li H. et al. Knee symptomatic osteoarthritis, walking disability, NSAIDs use and all-cause mortality: Population-based Wuchuan Osteoarthritis Study. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 3309. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-03110-3>.
6. Wang S.X., Ganguli A.X., Bodhani A. et al. Healthcare resource utilization and costs by age and joint location among osteoarthritis patients in a privately insured population. *J Med Econ*. 2017; 20(12): 1299–306. <https://dx.doi.org/10.1080/13696998.2017.1377717>.
7. Little C.B., Hunter D.J. Post-traumatic osteoarthritis: From mouse models to clinical trials. *Nat Rev Rheumatol*. 2013; 9(8): 485–97. <https://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2013.72>.
8. Wylde V., Beswick A., Bruce J. et al. Chronic pain after total knee arthroplasty. *EFORT Open Rev*. 2018; 3(8): 461–70. <https://dx.doi.org/10.1302/2058-5241.3.180004>.
9. Woodell-May J.E., Sommerfeld S.D. Role of inflammation and the immune system in the progression of osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2020; 38(2): 253–57. <https://dx.doi.org/10.1002/jor.24457>.
10. Wu C.L., Harasymowicz N.S., Klimak M.A. et al. The role of macrophages in osteoarthritis and cartilage repair. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020; 28(5): 544–54. <https://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2019.12.007>.
11. Yao Q., Wu X., Tao C. et al. Osteoarthritis: Pathogenic signaling pathways and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2023; 8(1): 56. <https://dx.doi.org/10.1038/s41392-023-01330-w>.
12. Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г. с соавт. Мультиморбидность при остеоартрите. Научно-практическая ревматология. 2022; 60(3): 306–313. [Taskina E.A., Alekseeva L.I., Kashevarova N.G. et al. Multimorbidity in osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022; 60(3): 306–313 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.47360/1995-4484-2022-306-313>. EDN: VTPZIF.
13. Swain S., Sarmanova A., Coupland C. et al. Comorbidities in osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 72(7): 991–1000. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.24008>.
14. Bruyere O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019; 49(3): 337–50. <https://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>.
15. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2020; с. 240. [Nasonov E.L. Russian clinical guidelines. *Rheumatology*. Moscow: GEOTAR-Media. 2020; p. 240 [In Russ.]]. ISBN: 978-5-9704-5398-8.
16. Olariu L., Dumitriu B., Craciun L. et al. The in vitro influence of a pharmaceutically active small sea fish extract on apoptosis and proliferation mechanisms amplified by inflammatory conditions. *Farmacologia*. 2018; 66(3): 524–29.
17. Olariu L., Dumitriu B., Manuela Ene D. et al. Alflutop modulates «in vitro» relevant mechanisms of osteoarthritic pathology. *Annals Series on Biological Sciences*. 2017 Academy of Romanian Scientists. 2017; 6(1): 82–99. ISSN 2285 – 4177.
18. Olariu L., Dumitriu B., Buse E., Rosoiu N. The «in vitro» effect of Alflutop product on some extracellular signaling factors involved in the osteoarthritic pathology inflammation. *Academy of Romanian Scientists, Annals Series on Biological Sciences*. 2015; 4(2): 7–18. ISSN 2285 – 4177. Online edition. Original paper. Received for publication, September, 15, 2015. Accepted, December, 01, 2015.

19. Каратеев А.Е. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020; 14(4): 111–124. [Karateev A.E. Bioactive concentrate from small sea fish: evaluation of the efficacy and safety of the drug on the basis of the analysis of 37 clinical trials. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020; 14(4): 111–124 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-111-124>. EDN: JEPGAS.
20. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. с соавт. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1. Симптомомодифицирующее действие препарата. Научно-практическая ревматология. 2013; 51(5): 532–538. [Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Taskina E.A. et al. Multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial of the symptom- and structure-modifying effect of alflutop in patients with knee osteoarthritis. Communication 1. Evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013; 51(5): 532–538 [In Russ.]]. EDN: RWUMTT.
21. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. с соавт. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2. Оценка структурно-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(2): 174–177. [Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Taskina E.A. et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom and structure-modifying effect of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Report 2: The assessment of the structure-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014; 52(2): 174–177 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-174-177>. EDN: SMYQVD.
22. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Лиля А.М. с соавт. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения. Современная ревматология. 2019; 13(3): 51–59. [Alekseeva L.I., Taskina E.A., Lila A.M. et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 1: Evaluation of the efficacy of the drug in different treatment regimens. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019; 13(3): 51–59 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2019-3-51-59>. EDN: YXZKNO.
23. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Чичасова Н.В. с соавт. Алфлутоп в терапии остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2004; 42(3): 52–54. [Lukina G.V., Sigidin J.A., Chichasova N.V. et al. Alflutop in osteoarthritis therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004; 42(3): 52–54 [In Russ.]]. EDN: QCWXIN.

Поступила/Received: 21.03.2023

Принята в печать/Accepted: 21.09.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Александр Михайлович Лиля, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: amlila@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Екатерина Александровна Стребкова, к.м.н., научный сотрудник лаборатории остеоартрита отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: dr.ekaterinastrebkova@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8130-5081>

Людмила Ивановна Алексеева, д.м.н., начальник отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Елена Александровна Таскина, к.м.н., старший научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

Наталья Гавриловна Кашеварова, к.м.н., научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>

ABOUT THE AUTHORS:

Alexander M. Lila, MD, professor, corresponding member of RAS, director of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, head of the Department of rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. E-mail: amlila@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Ekaterina A. Strebkova, PhD in Medical Sciences, researcher at the Laboratory of osteoarthritis of the Department of metabolic diseases of bone and joints, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Address: 115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. E-mail: dr.ekaterinastrebkova@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8130-5081>

Lyudmila I. Alekseeva, MD, head of the Department of metabolic diseases of bone and joints, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, professor of the Department of rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Elena A. Taskina, PhD in Medical Sciences, senior researcher at the Department of metabolic diseases of bone and joints, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Address: 115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

Natalya G. Kashevarova, PhD in Medical Sciences, researcher at the Department of metabolic diseases of bone and joints, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Address: 115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>

©О.В. Димитриева, Л.В. Тарасова, В.Е. Бабокин, Н.А. Трофимов, 2023

ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

О.В. ДИМИТРИЕВА^{1,2}, Л.В. ТАРАСОВА^{1,3,4}, В.Е. БАБОКИН^{1,2,3}, Н.А. ТРОФИМОВ^{1,2,3,5,6}¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары²БУ ЧР «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики, г. Чебоксары³ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашской Республики, г. Чебоксары⁴БУ ЧР «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашской Республики, г. Чебоксары⁵ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, г. Чебоксары⁶ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород

Аннотация. Рак-ассоциированный тромбоз влияет на течение, прогрессирование и смертность онкологических пациентов. Прогнозирование вероятности тромбоэмболии у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) остается сложной задачей. Ранее нами были опубликованы первые результаты исследования, где были определены наиболее значимые предикторы риска венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов с ЗНО, которые укладывались в критерии шкалы Khorana, доказана роль Д-димера и sP-селектина в развитии рак-ассоциированных тромбозов. В продолжение работы мы провели поиск факторов риска развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у пациентов с ЗНО из группы умеренного риска ВТЭО для определения дальнейшей тактики ведения этой категории пациентов.

Цель – изучение лабораторных маркеров риска развития ТЭЛА у пациентов с ЗНО из группы умеренного риска развития ВТЭО с целью совершенствования прогнозирования ВТЭО.

Материал и методы. Выполнено когортное исследование с проспективной когортой. В ходе данного исследования оценивались лабораторные исследования – Д-димер, sP-селектин и их сочетанное применение у амбулаторных пациентов с ЗНО из группы умеренного риска развития ВТЭО.

Результаты. В ходе исследования были выявлены пороговые значения уровня Д-димера и sP-селектина в качестве предикторов развития ТЭЛА у пациентов с ЗНО. При сочетанном превышении порогового значения показателей Д-димера (>1,73 мкг/мл) и sP-селектина (>309,4 нг/мл) частота развития ТЭЛА у пациентов с ЗНО из группы умеренного риска по шкале Khorana увеличивается до 95,1% ($p_{\chi^2} < 0,001$; ОР 2,72; ДИ: 2,14–3,46).

Заключение. Полученные результаты позволяют улучшить стратификацию пациентов путем включения биомаркеров в многофакторные прогностические модели для персонализированной оценки риска ВТЭО, что будет способствовать принятию решения о старте антикоагулянтной терапии у больных с ЗНО из группы умеренного риска по шкале Khorana.

Ключевые слова: рак-ассоциированные тромбозы, тромбоэмболические осложнения, тромбоэмболия легочной артерии, sP-селектин, Д-димер.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: О.В. Димитриева, Л.В. Тарасова, В.Е. Бабокин, Н.А. Трофимов. Лабораторные маркеры риска развития тромбоэмболии легочной артерии у пациентов со злокачественными новообразованиями. Терапия. 2023; 9(7): 102–109.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.102-109>

LABORATORY MARKERS FOR THE RISK OF PULMONARY EMBOLISM DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH MALIGNANT NEOPLASMS

DIMITRIEVA O.V.^{1,2}, TARASOVA L.V.^{1,3,4}, BABOKIN V.E.^{1,2,3}, TROFIMOV N.A.^{1,2,3,5,6}¹I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary²Republican Cardiological Dispensary of the Ministry of Healthcare of the Chuvash Republic, Cheboksary

²Institute for Advanced Medical Education of the Ministry of Healthcare of the Chuvash Republic, Cheboksary

⁴Republican Clinical Hospital of the Ministry of Healthcare of the Chuvash Republic, Cheboksary

³Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics of the Ministry of Healthcare of Russia, Cheboksary

⁴Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Nizhny Novgorod

Abstract. Cancer-associated thrombosis affects the course, progression, and mortality of oncologic patients. Prognostication of thromboembolism probability in patients with malignant neoplasms (MN) remains to be a quite complicated task. Previously, we published the first results of a study that identified the most significant predictors of the risk of venous thromboembolic complications (VTEC) in malignant neoplasms patients that fit the criteria of the Khorana scale, and proved the role of D-dimer and sP-selectin in the development of cancer-associated thrombosis. In continuation of the work, we performed a search for risk factors of pulmonary embolism (PE) development in MN patients from the moderate-risk VTEC group to find further management tactics for this category of patients.

The aim: to study laboratory markers of the risk of developing PE in patients with malignant neoplasms from the group of moderate risk of developing VTEC in order to improve VTEC prognostication.

Material and methods. A cohort study with a prospective cohort was performed. In the course of this study, the data of laboratory assessments were evaluated: D-dimer, sP-selectin and their combined use in outpatients with malignant neoplasms from the group of moderate risk of VTEC developing.

Results. The study revealed threshold levels of D-dimer and sP-selectin as predictors of the development of PE in patients with malignant neoplasms. With a combined excess of the threshold value of D-dimer ($>1,73 \mu\text{g/ml}$) and sP-selectin ($>309,4 \text{ ng/ml}$), the incidence of PE in MN patients from the moderate risk group according to Khorana scale increases to 95,1% ($p_{22} < 0,001$; RR 2,72; CI: 2,14–3,46).

Conclusion. Obtained results allow us to improve patient stratification by including biomarkers in multivariate predictive models for personalized VTEC risk assessment, which will contribute to the decision to start anticoagulant therapy of MN patients from the moderate risk group according to the Khorana scale.

Key words: cancer-associated thrombosis, thromboembolic complications, pulmonary embolism, sP-selectin, D-dimer.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Dimitrieva O.V., Tarasova L.V., Babokin V.E., Trofimov N.A. Laboratory markers for the risk of pulmonary embolism development in patients with malignant neoplasms. *Therapy*. 2023; 9(7): 102–109.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.102-109>

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественным новообразованиям (ЗНО) принадлежит существенная доля в структуре коморбидности терапевтического пациента. При этом больные с ЗНО подвержены наиболее высокому риску тромбоэмболических событий. Одно из грозных проявлений венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) – тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), которая занимает одно из лидирующих мест среди причин фатального исхода при ЗНО [1–4].

На долю рак-ассоциированной ТЭЛА приходится до 20% всех случаев возникновения этого тромбоэмболического осложнения [5, 6]. Прогнозирование вероятности тромбоэмболии при наличии ЗНО остается сложной задачей в связи нестабильностью коагуляционного гемостаза у этой группы пациентов и рисками геморрагических осложнений.

Известно, что ВТЭО в случае ЗНО развиваются в 4–7 раз чаще, чем в общей популяции, и клиниче-

ски выявляются у 10–20% пациентов, подчас опережая клиническую манифестацию самой опухоли [7]. Частота ВТЭО на фоне химиотерапии достигает 7% через 3,5 мес от ее начала, возрастая на 13,5% за год [8]. Большая часть рак-ассоциированной ТЭЛА развивается в течение первых 3–6 мес после постановки диагноза ЗНО [9–11] у пациентов с метастатическим поражением определенных локализаций (раком поджелудочной железы, желудка, мочевого пузыря, тела матки, почек, легких, лимфой) [12–15].

В целом риск ВТЭО сохраняется более 10–15 лет от момента постановки диагноза ЗНО, увеличиваясь при сочетании с другими общепопуляционными факторами риска ТЭЛА: возрастом старше 40 лет, наличием ожирения, эпизодов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или ТЭЛА в анамнезе, хронической сердечной недостаточности, варикозной болезни вен нижних конечностей [16, 17]. В связи с этим врач терапевтического профиля должен быть нацелен как на поиск ЗНО при возникновении ВТЭО, особенно без установленных факторов

риска, так и на профилактику тромботических осложнений после выявления опухоли.

Исключительную важность при этом приобретает прогнозирование тромбоза на амбулаторном этапе, которое представляет большой интерес и сложность из-за индивидуальных особенностей характеристик опухолевого процесса, пациента и проводимого лечения [18]. Международными онкологическими сообществами и Российским клиническим обществом онкологов (RUSSCO) для оценки риска ВТЭО у пациентов, получающих химиотерапию, рекомендована шкала Khorana, валидизированная более чем на 10 000 пациентов [19]. Вместе с тем, по данным ряда последних исследований, эта шкала имеет ограниченную прогностическую ценность, особенно у пациентов, относящихся к зоне «умеренного риска» развития ВТЭО, которым назначение первичной анти тромботической фармакопрофилактики не предусмотрено. Новыми тенденциями в решении этой проблемы являются применение персонального многофакторного прогнозирования [20], а также оценка тромботического риска с помощью интегральных лабораторных тестов и информативных биомаркеров активации системы гемостаза, отражающих совокупное протромботическое воздействие наиболее значимых факторов риска в данный момент времени. В качестве одного из таких перспективных биомаркеров, который активно изучается у онкологических пациентов, в том числе при попытках модификации шкалы Khorana, рассматривается sP-селектин – продукт активированных эндотелиальных клеток и тромбоцитов, относящийся к молекулам адгезии и играющий роль посредника в связи системы гемостаза с процессом воспаления и прогрессирования ЗНО.

По результатам предшествующего исследования, проведенного нами и опубликованного в 2022 г. на страницах журнала «Терапия» [21], к значимым факторам рак-ассоциированного тромбоза были отнесены:

- факторы, связанные с пациентом (возраст, тромбозы в анамнезе, фибрилляция предсердий);
- факторы, связанные с особенностями ЗНО (локализация, размер опухолевого процесса, наличие метастазов, ранний дебют заболевания);
- факторы, связанные с лечением злокачественного процесса;
- лабораторные факторы (уровни фибриногена >2,6 г/л, С-реактивного белка >16,9 мг/л, гемоглобина <110 г/л, Д-димера >2,0 мкг/мл, Р-селектин а>375,0 нг/мл).

Также в результате предшествующего исследования нами была установлена высокая корреляционная связь между уровнем Д-димера и sP-селектина у пациентов ЗНО. В то же время представляло практический интерес определение значимости каждого биомаркера в отдельности, а также их

прогностической ценности при сочетанном применении. В связи с этим нами была поставлена задача по определению предикторов ТЭЛА у пациентов с умеренным риском ВТЭО по шкале Khorana, доработана группа включения, внесены коррективы в критерии невключения (исключены из исследования пациенты с локализацией ЗНО высокого риска ВТЭО, метастатическим поражением, получавшие ранее рак-специфическую терапию, больные с фибрилляцией предсердий).

Цель исследования – изучить лабораторные маркеры риска развития ТЭЛА у пациентов с ЗНО из группы умеренного риска ВТЭО для улучшения стратификации прогностической модели и персонализированной оценки вероятности возникновения ВТЭО.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели было выполнено *когортное исследование с проспективной когортой*. В исследование вошли 273 амбулаторных пациента (с включением 122 человек с ТЭЛА на фоне ЗНО и 151 – с ЗНО без ВТЭО) АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии. Исследование проводилось в течение последних 5 лет (2019–2023).

В исследование были включены амбулаторные пациенты, имеющие верифицированный диагноз ЗНО до инициации противоопухолевой терапии, с умеренным риском по шкале Khorana (1–3 балла).

Критерии исключения: <1 и ≥3 баллов по шкале Khorana; рак *in situ*; наличие установленных ранее отдаленных метастазов, заболевания крови (лейкозы, лимфомы); беременность и лактация; неконтролируемая артериальная гипертензия; фибрилляция предсердий; сахарный диабет 1-го и 2-го типа; васкулиты, ревматические заболевания и иные заболевания, требующие применения глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров; тяжелая коморбидная патология (хроническая болезнь почек 4–5 стадии, дыхательная недостаточность 2 и более степени, печеночная недостаточность с повышением трансаминаз более 3 норм, цирроз печени); острое тромботическое событие (артериальное, венозное) в течение 3 мес до исследования; прием антикоагулянтной терапии в течение 3 мес до исследования; исходная патология системы гемостаза, диагностированный геморрагический синдром, наследственные мутации генов гемостаза; острая респираторная вирусная инфекция, в том числе новая коронавирусная инфекция COVID-19.

Всем пациентам исходно проводилось общеклиническое обследование: лабораторные исследования (включая определение уровней Д-димера и sP-селектина в плазме крови), инструментальные

исследования (в том числе мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки с контрастным усилением).

В течение 12 мес за пациентами наблюдали на предмет выявления ТЭЛА в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) [22] и Европейскими клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологии (ESC) по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанными в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом (ERS) [23].

Для статистического анализа результатов исследования была создана база данных с использованием программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США), MedCalc 19.0 (MedCalc Software Ltd., Бельгия), Microsoft Office Excel 2016, StatTech v. 2.8.8 (ООО «Статтех», Россия).

Пациенты с ЗНО и развившейся ТЭЛА (n=122) сформировали основную группу исследования.

Для сравнения была образована сопоставимая по численности контрольная группа – 151 пациент с ЗНО без ТЭЛА. Сравнение групп осуществлялось путем анализа ряда параметров клинического и лабораторно-инструментального характера, которые позволяли провести сравнительный анализ факторов риска ТЭЛА у пациентов с ЗНО умеренного риска ВТЭО, включая регрессионный и ROC-анализ для оценки чувствительности и специфичности изучаемых биомаркеров – Д-димера и sP-селектина.

Для однородности сравнения групп на основании шкалы Khorana в исследование вошли пациенты с наиболее распространенными локализациями опухолевого процесса (молочная железа, яичники, легкое). Характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Медиана возраста исследуемых составила 64 года (табл. 2), что соответствует трудоспособному возрасту и подтверждает актуальность проблемы.

Таблица 1. Характеристика пациентов в группах исследования

Категория	Основная группа (ТЭЛА + ЗНО)	Контрольная группа (ЗНО)
Все пациенты, n	122	151
Первичная локализация опухоли		
Молочная железа, n (%)	30 (24,6)	39 (25,8)
Яичники, n (%)	32 (26,3)	35 (23,2)
Легкое, n (%)	60 (49,2)	77 (51,0)
Факторы риска		
Тромбозомболические события в анамнезе, n (%)	5 (4,1)	2 (1,3)
Курение, n (%)	7 (5,7)	11 (7,3)
Сопутствующие заболевания		
Атеросклероз брахиоцефальных артерий, n (%)	24 (19,6)	48 (31,8)
Гипертоническая болезнь с компенсированными цифрами артериального давления, n (%)	93 (76,2)	100 (66,2)
ИБС умеренного функционального класса, n (%)	45 (36,9)	21 (13,9)
ХСН с сохраненной фракцией выброса без декомпенсации, n (%)	55 (45,0)	33 (21,8)
Заболевание почек с умеренным поражением почечной функции, n (%)	6 (4,9)	14 (9,3)
Хроническое заболевание легких без дыхательной недостаточности, n (%)	18 (14,7)	31 (20,5)

Примечание: ТЭЛА – тромбозомболия легочной артерии; ЗНО – злокачественные новообразования; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2. Анализ среднего возраста в группах пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) при наличии и отсутствии тромбозомболии легочной артерии (ТЭЛА)

Группы	Возраст (лет)			p
	Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Основная (ТЭЛА + ЗНО)	ТЭЛА + ЗНО	67,00	61,00–73,00	<0,001*
Контрольная (ЗНО)	ЗНО	61,00	54,00–69,00	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

В исследовании приняли участие 145 (53,1%) мужчин и 128 (46,9%) женщин (соотношение 1,1:1; табл. 3).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате исследования установлены лабораторные факторы риска ТЭЛА у пациентов умеренного риска ВТЭО по шкале Khorana. В основной группе участников (пациенты с ТЭЛА на фоне ЗНО) обнаружено повышение уровней Д-димера и sP-селектина.

Для оценки диагностической значимости этих признаков был применен метод анализа ROC-кривых. Пороговое значение Д-димера, позволяющее с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью (93,4 и 78,6% соответственно) оценивать вероятность (частоту развития) ТЭЛА при ЗНО, составило в точке cut-off 1,73 мкг/мл (рис. 1). У пациентов с высоким Д-димером (>1,73 мкг/мл) ТЭЛА развивалась в 66,7% случаев, с уровнем ≤1,73 мкг/мл – в 12,5% ($p_{\chi^2} < 0,001$; относительный риск (ОР) 1,5; доверительный интервал (ДИ): 0,40–5,78).

Для оценки прогностической значимости sP-селектина в определении частоты развития

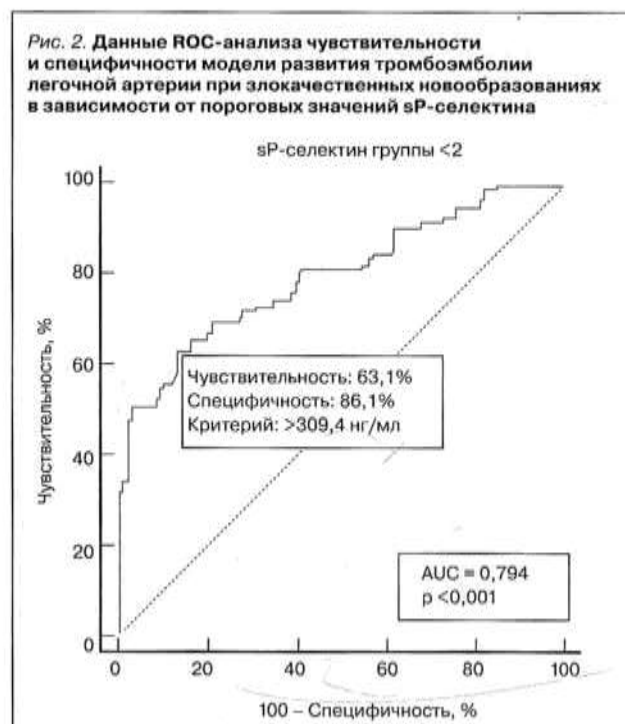
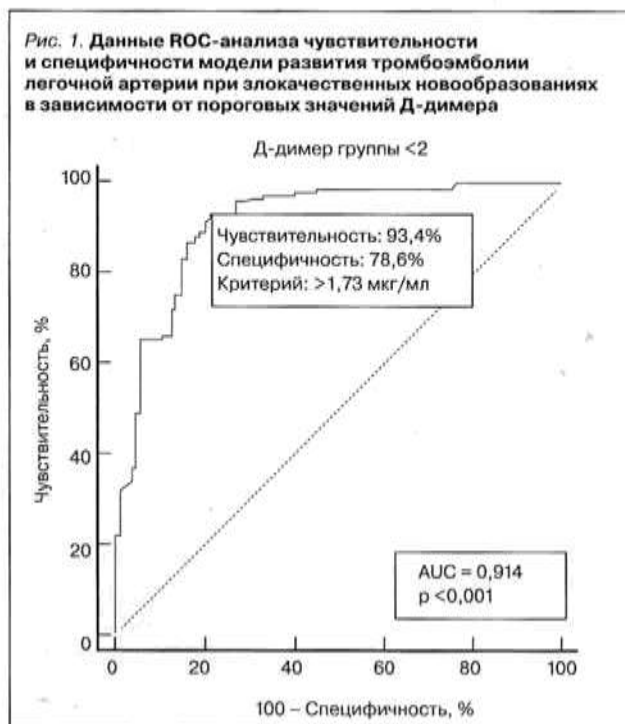
ТЭЛА при ЗНО была изучена его концентрация у пациентов на этапе начала исследования. При оценке связи уровня этого инновационного биомаркера клеточной адгезии и риска ТЭЛА у онкологических больных обнаружена высокой тесноты прямая связь. ROC-анализ позволил установить пороговое значение для sP-селектина, позволяющее оценивать частоту развития ТЭЛА при ЗНО, которое составило >309,4 нг/мл (чувствительность и специфичность модели 63,1 и 86,1% соответственно; рис. 2). В группе с высоким sP-селектином (>309,4 нг/мл) было 83,3% случаев ТЭЛА, с уровнем ≤309,4 нг/мл – 37,5% ($p_{\chi^2} < 0,001$; ОР 1,17; ДИ: 0,73–1,87).

Поскольку показатели Д-димера и sP-селектина отражают различные процессы (адгезию и тромбогенность), было интересно изучить прогностическое значение комбинации этих факторов. Частота ТЭЛА при уровнях sP-селектина и Д-димера ниже пороговых значений составила 12,1%. Встречаемость ТЭЛА при изолированном увеличении Д-димера (>1,73 мкг/мл; ОР 7,0) или sP-селектина (>309,4 нг/мл; ОР 2,22) равнялась 66,7 и 83,3% соответственно. Наконец, частота развития ТЭЛА при показателях sP-селектина

Таблица 3. Распределение исследованных пациентов по полу

Группы	Мужчины	Женщины	Всего
Основная (ТЭЛА + ЗНО)	56 (45,9%)	66 (54,1%)	122
Контрольная (ЗНО)	89 (49,2%)	62 (50,8%)	151
Всего	145	128	273

Примечание: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ЗНО – злокачественные новообразования.



и Д-димера выше пороговых значений достигла 95,1% ($p_{2} < 0,001$). ОР развития ТЭЛА при двух положительных показателях (уровни обоих маркеров больше пороговых показателей) составил 2,72 (ДИ: 2,14–3,46).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на появление новых методов диагностики и лечения ВТЭО, частота ТЭЛА продолжает расти, в связи с чем данное заболевание остается большой проблемой нынешней медицины [24]. При этом ТЭЛА выступает независимым предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с ЗНО [3, 4].

В медицинской практике существуют консенсусы по вторичной профилактике тромбоэмболических осложнений, включающие вопросы подбора антикоагулянтной терапии и длительности ее применения у различных групп пациентов [25], однако отсутствуют четкие рекомендации относительно инициации первичной тромбопрофилактики у пациентов с ЗНО умеренного риска ВТЭО [26]. Поэтому изучение стратификации факторов риска ТЭЛА у пациентов с ЗНО – крайне актуальная проблема.

Особый интерес вызывает поиск перспективных прогностических маркеров активации свертывания крови при ЗНО, способных указать на активацию гиперкоагуляционного синдрома на ранних этапах его развития. В результате «усреднения» пациентов с ЗНО по шкале Khorana (1–2 балла) путем исключения факторов, связанных с особенностями ЗНО и его видами лечения, гемоглобин и фибриноген не показали чувствительности в плане прогнозирования вероятности ТЭЛА ($p > 0,05$), в то время как С-реактивный белок сохранил прогностическую чувствительность при пороговом значении > 13 мг/л.

Д-димер является продуктом деградации поперечно сшитого фибрина, глобальным маркером фибринолиза, и широко доступен в клинической практике для исключения ВТЭО. Механизм повышения его уровня при ЗНО может заключаться в том, что опухолевые клетки запускают высвобождение тканевого фактора, который активирует факторы свертывания крови, способствует выработке фибринолитических ферментов [27] и высвобождению медиаторов воспаления. Последние повреждают эндотелиальные клетки сосудов, что также приводит к гиперкоагуляции крови [28, 29].

ROC-анализ позволил определить пороговые значения для Д-димера $> 1,73$ мкг/мл, позволяющие с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью оценивать вероятность развития ТЭЛА в течение 12 мес от верификации диагноза ЗНО (чувствительность и специфичность модели 93,4 и 78,6% соответственно).

Р-селектин представляет собой молекулу адгезии, принадлежащую к семейству белков селекти-

на, которая экспрессируется различными типами клеток, такими как тромбоциты, эндотелиальные и иммунные клетки, а также некоторыми типами раковых клеток [30].

В исследовании Antonopoulos C.N. et al. повышение уровня Р-селектина показало высокую прогностическую точность венозных тромбоэмболий вне зависимости от наличия или отсутствия рака (отношение шансов 2,88; ДИ: 1,98–4,19), тогда как Д-димер мог быть выше нормы вследствие других причин – рака, возраста, сопутствующей патологии [31, 32]. Согласно результатам нашего исследования, доступным критерием в оценке риска ТЭЛА у пациентов с ЗНО может служить sP-селектин. При его значении $> 309,4$ нг/мл ОР частоты развития ТЭЛА составил 2,22 (ДИ: 1,71–2,90).

Полученные результаты, свидетельствующие о возрастании риска развития ТЭЛА у пациентов с ЗНО при увеличении уровней Д-димера и Р-селектина, коррелируют с данными российской и зарубежной научной литературы.

Прогностическое значение Р-селектина оказалось ниже, чем Д-димера, поскольку эти показатели отражают различные процессы (адгезию и тромбогенность). При сочетанном определении этих маркеров в плазме крови было получено увеличение чувствительности метода до 95,1% по сравнению с изолированным определением Д-димера (66,7%) и Р-селектина (83,3%). При увеличении только одного Д-димера частота тромбоза составляет 66,7%, что делает предпочтительным одновременную оценку уровней Р-селектина и Д-димера.

Вероятно, именно в связи с невысокой специфичностью Д-димера как маркера венозного тромбоза связано увеличение специфичности и чувствительности метода сочетанного применения sP-селектина и Д-димера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ЗНО из группы умеренного риска развития ВТЭО по шкале Khorana с наличием клинических факторов риска развития ТЭЛА рекомендуется комбинированное исследование Д-димера и sP-селектина. Результаты приведенного исследования расширяют представления о прогностическом значении активации системы гемостаза у пациентов с ЗНО, а именно о связи повышения уровня Д-димера и sP-селектина с риском развития ВТЭО, позволяют усовершенствовать стратификацию больных путем включения биомаркеров в многофакторные прогностические модели для персонализированной оценки риска ВТЭО. Это, в свою очередь, будет способствовать обоснованному принятию решения о старте первичной профилактики с применением антикоагулянтной терапии для снижения заболеваемости и смертности от рак-ассоциированного тромбоза.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сушинская Т.В., Стуклов Н.И., Доброхотова Ю.Э. Гемостаз и рак-ассоциированный тромбоз: современная профилактика и лечение. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2018; 7(4): 64–72. [Sushinskaya T.V., Stuklov N.I., Dobrokhotova Yu.E. Hemostasis and cancer-associated thrombosis: modern prevention and treatment. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2018; 7(4): 64–72 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/onkolog20187464>.
2. Donnellan E., Khorana AA. Cancer and venous thromboembolic disease: A review. *Oncologist*. 2017; 22(2): 199–207. <https://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0214>.
3. Agnelli G., Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer. *Thromb Res*. 2010; 125 Suppl 2: 17–20. [https://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(10\)70007-4](https://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(10)70007-4).
4. Figueredo V.M., Pressman G.S., Romero-Corral A. et al. Improvement in left ventricular systolic and diastolic performance during ranolazine treatment in patients with stable angina. *J Cardiovasc Pharmacol Ther. J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2011; 16(2): 168–72. <https://dx.doi.org/10.1177/1074248410382105>.
5. Robin P., Carrier M. Revisiting occult cancer screening in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2018; 164(1): 7–11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2017.12.024>.
6. Lubetsky A. Pulmonary embolism in cancer patients: A review. *Isr Med Assoc J*. 2022; 24(3): 179–82.
7. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000; 160(6): 809–15. <https://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.6.809>.
8. Ройтман Е.В. Основы профилактики венозных тромбозмобических осложнений в онкологии. Учебное пособие. М.: Издательство РАМН. 2016; 83 с. [Roitman E.V. Fundamentals of prevention of venous thromboembolic complications in oncology. Tutorial. Moscow: RAMS Publishing House. 2016; 83 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-600-01676-7.
9. Ashrani A.A., Marks R.S., Petterson T.M. et al. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: A population-based cohort study. *Blood*. 2014; 123(25): 3972–78. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-01-549733>.
10. Walker A.J., Card T.R., West J. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer – A cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer*. 2013; 49(6): 1404–13. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.10.021>.
11. Konigsbrugge O., Pabinger I., Ay C. Risk factors for venous thromboembolism in cancer: Novel findings from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Thromb Res*. 2014; 133 Suppl 2: S39–43. [https://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(14\)50007-2](https://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(14)50007-2).
12. Lan Y., Guan J., Zhu J. et al. Venous thromboembolic events in T-cell lymphoma patients: Incidence, risk factors and clinical features. *Leuk Res*. 2021; 103: 106537. <https://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2021.106537>.
13. Кательническая О.В., Кит О.И., Кательницкий И.И. Особенности антикоагулянтной терапии венозных тромбозмобических осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями. *Флебология*. 2020; 14(2): 135–141. [Katelnitskaya O.V., Kit O.I., Katelnitsky I.I. et al. Features of anticoagulant therapy of venous thromboembolism in patients with cancer. *Flebologiya = Phlebology*. 2020; 14(2): 135–141 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/flebo202014021135>. EDN: UIYUXX.
14. Mulder F.I., Candeloro M., Kamphuisen P.W. et al.; CAT-prediction collaborators. The Khorana Score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019; 104(6): 1277–87. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2018.209114>.
15. Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013; 122(10): 1712–23. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-04-460121>.
16. Lyman G.H., Carrier M., Ay C. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021; 5(4): 927–74. <https://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003442>.
17. Konstantinides S.V. Chronic thromboembolic disease following pulmonary embolism: More work ahead. *Eur Respir J*. 2020; 55(4): 2000229. <https://dx.doi.org/10.1183/13993003.00229-2020>.
18. Falanga A., Brenner B., Khorana A.A., Francis C.W. Thrombotic complications in patients with cancer: Advances in pathogenesis, prevention, and treatment – A report from ICTHIC 2021. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022; 6(5): e12744. <https://dx.doi.org/10.1002/rth2.12744>.
19. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008; 111(10): 4902–7. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327>.
20. Тарасова Л.В., Дмитриева О.В., Долгов И.Ю., Эльмурзаева А.А. Модели определения рисков канцер-ассоциированных тромбозов. *Терапия*. 2021; 7(7): 132–137. [Tarasova L.V., Dimitrieva O.V., Dolgov I.Yu., Elmurzaeva A.A. Models of risk determination of cancer-associated thromboses. *Terapiya = Therapy*. 2021; 7(7): 132–137 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.7.132-137>. EDN: GPFEZZ.
21. Тарасова Л.В., Дмитриева О.В. Прогностическая роль биомаркеров тромбообразования в диагностике тромбозмобических осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями. *Терапия*. 2022; 8(8): 54–61. [Tarasova L.V., Dimitrieva O.V. Prognostic role of thrombus formation biomarkers in thromboembolic complications diagnostics in patients with malignant neoplasms. *Terapiya = Therapy*. 2022; 8(8): 54–61 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.8.54-61>. EDN: UXZAEY.
22. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. с соавт. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмобических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015; 9(4–2): 1–52. [Bokeria L.A., Zatevakhin I.I., Kirienko A.I. et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Flebologiya = Phlebology*. 2015; 9(4–2): 1–52 (In Russ.)]. EDN: XIOPYZ.
23. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019; 54(3): 1901647. <https://dx.doi.org/10.1183/13993003.01647-2019>.
24. Вереина Н.К., Агасян Д.Г., Чулков В.С. Риск венозных тромбозмобических осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(1): 9–13. [Vereina N.K., Agasyan D.G., Chulkov V.S. The risk of venous thromboembolism in patients with heart failure. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(1): 9–13 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2020-1-3678>. EDN: MIQSET.
25. Tirandi A., Preda A., Carbone F. et al. Pulmonary embolism in patients with cancer: An updated and operative guide for diagnosis and management. *Int J Cardiol*. 2022; 358: 95–102. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.04.068>.

26. Вавилова Т.В., Соловьева Л.В., Бекоева А.Б. с соавт. Лучшие практики Российской Федерации в организации антикоагулянтной терапии у больных высокого риска тромбоземболических осложнений. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(6): 10–14. [Vavilova T.V., Solovyova L.V., Bekoeva A.B. et al. The best practices of the Russian Federation in the organization of anticoagulant therapy in patients with high risk of thromboembolic events. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(6): 10–14 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3945>. EDN: FHXNYJ.
27. Tiekens C., Versteeg H.H. Anticoagulants versus cancer. *Thromb Res.* 2016; 140 Suppl 1: S148–53. [https://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(16\)30114-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(16)30114-1).
28. Fei X., Wang H., Yuan W. et al. Tissue factor pathway inhibitor-1 is a valuable marker for the prediction of deep venous thrombosis and tumor metastasis in patients with lung cancer. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 8983763. <https://dx.doi.org/10.1155/2017/8983763>.
29. Li W., Tang Y., Song Y. et al. Prognostic role of pretreatment plasma D-dimer in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 45(4): 1663–76. <https://dx.doi.org/10.1159/000487734>.
30. Yeini E., Ofek P., Pozzi S. et al. P-selectin axis plays a key role in microglia immunophenotype and glioblastoma progression. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 1912. <https://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-22186-0>.
31. Antonopoulos C.N., Sfyroeras G.S., Kakisis J.D. et al. The role of soluble P selectin in the diagnosis of venous thromboembolism. *Thromb. Res.* 2014; 133(1): 17–24. <https://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2013.08.014>.
32. Setiawan B., Budianto W., Sukarnowati T.W. et al. Correlation of inflammation and coagulation markers with the incidence of deep vein thrombosis in cancer patients with high risk of thrombosis. *Int J Gen Med.* 2022; 15: 6215–26. <https://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S372038>.

Поступила/Received: 22.03.2023

Принята в печать/Accepted: 22.09.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ольга Владимировна Дмитриева, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», зав. отделом контроля качества и безопасности медицинской деятельности БУ ЧР «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики. Адрес: 428000, г. Чебоксары, ул. Федора Гладкова, д. 29А.

E-mail: salgarii@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7771-6141>

Лариса Владимировна Тарасова, д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашской Республики. Адрес: 428015, г. Чебоксары, Московский проспект, д. 45.

E-mail: tlarisagast18@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1496-0689>

Вадим Егорович Бабочкин, д.м.н., зав. кафедрой хирургических болезней ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. А.Н. Ульянова», профессор кафедры хирургии ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашской Республики, главный врач БУ «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики. Адрес: 428020, г. Чебоксары, ул. Ф. Гладкова, д. 29А.

E-mail: babokin@bk.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2788-8762>

Николай Александрович Трофимов, д.м.н., доцент кафедры хирургических болезней и общей хирургии ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. А.Н. Ульянова», профессор кафедры хирургии ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашской Республики, зам. главного врача по хирургии БУ «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики. Адрес: 428020, г. Чебоксары, ул. Ф. Гладкова, д. 29А.

E-mail: nikolai.trofimov@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1975-5521>

ABOUT THE AUTHORS:

Olga V. Dimitrieva, assistant at the Department of hospital therapy, I.N. Ulyanov Chuvash State University, head of the Department of quality and safety control of medical activities, Republican Cardiological Dispensary of the Ministry of Healthcare of the Chuvash Republic. Address: 428000, Cheboksary, 29A Fedora Gladkova Str.

E-mail: salgarii@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7771-6141>

Larisa V. Tarasova, MD, head of the Department of hospital therapy, I.N. Ulyanov Chuvash State University, professor of the Department of public health and healthcare, Institute for Advanced Medical Education of the Ministry of Healthcare of the Chuvash Republic. Address: 428015, Cheboksary, 45 Moskovsky Avenue.

E-mail: tlarisagast18@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1496-0689>

Vadim E. Babokin, MD, head of the Department of surgical diseases, I.N. Ulyanov Chuvash State University, professor of the Department of surgery, Institute for Advanced Medical Education of the Ministry of Healthcare of the Chuvash Republic, chief physician of Republican Cardiological Dispensary of the Ministry of Healthcare of the Chuvash Republic. Address: 428020, Cheboksary, 29A F. Gladkova Str.

E-mail: babokin@bk.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2788-8762>

Nikolay A. Trofimov, MD., associate professor of the Department of surgical diseases and general surgery, I.N. Ulyanov Chuvash State University, professor of the Department of surgery, Institute for Advanced Medical Education of the Ministry of Healthcare of the Chuvash Republic, deputy chief doctor for surgery of Republican Cardiological Dispensary of the Ministry of Healthcare of the Chuvash Republic. Address: 428020, Cheboksary, 29A F. Gladkova Str.

E-mail: nikolai.trofimov@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1975-5521>

©Д.И. Абдулганиева, А.А. Алексеева, 2023

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИСТЕМНЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ В ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Д.И. АБДУЛГАНИЕВА¹, А.А. АЛЕКСЕЕВА²¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород

Аннотация. Высокая противовоспалительная активность системных кортикостероидов (КС) обуславливает их сохраняющуюся актуальность в лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Однако серьезные нежелательные явления и развитие резистентности часто нивелируют ожидаемое лечебное действие этих препаратов, что требует строгого соблюдения показаний, схемы дозирования и длительности их применения. Вместе с тем четких критериев и общепринятых рекомендаций по применению КС в разносторонней клинической практике до настоящего времени так и не разработано. В зарубежных клинических гайдлайнах по лечению ВЗК указан широкий диапазон доз системных КС и различные способы их расчета, основанные на зарубежных исследованиях достаточно низкого уровня доказательности, проведенных в давнее время, а также рекомендованных на основе достаточно большого опыта их использования. В российских рекомендациях предлагаемые дозы системных КС выше, чем в зарубежных, но они также основаны на эмпирических экспертных оценках. Исследований зависимости «доза-эффект» КС у больных ВЗК никогда не проводилось.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, системные кортикостероиды, механизм действия кортикостероидов, эффективные дозы кортикостероидов, способы расчета доз кортикостероидов.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Д.И. Абдулганиева, А.А. Алексеева. Использование системных кортикостероидов в терапии воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы). Терапия. 2023; 9(7):109–119.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.109-119>.

USE OF SYSTEMIC CORTICOSTEROIDS IN THERAPY OF INTESTINAL INFLAMMATORY DISEASES (LITERATURE REVIEW)

ABDULGANIEVA D.I.¹, ALEKSEEVA A.A.²¹Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia²Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russia, Nizhny Novgorod

Abstract. High anti-inflammatory activity of systemic corticosteroids (CS) determines their continuing actuality in the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD). However, serious adverse events and the development of resistance often neutralize the expected therapeutic effect of these drugs, which requires strict adherence to indications, dosing regimens and duration of their use. At the same time, clear criteria and generally accepted recommendations for the use of CS in versatile clinical practice have not been developed yet. Foreign clinical guidelines for IBD treatment have a wide range of systemic CS doses and various methods for their calculation, based on foreign studies of a fairly low level of evidence, performed quite a long time ago, and also recommended based on a fairly large experience of their use. In Russian

guidelines, the proposed doses of systemic CS are higher than in foreign ones, but they are also based on empirical expert assessments. Dose-response studies of CS in patients with IBD have never been made.

Key words: inflammatory intestinal disease, systemic corticosteroids, mechanism of action of corticosteroids, effective doses of corticosteroids, methods for calculating doses of corticosteroids.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Abdulganieva D.I., Alekseeva A.A. Use of systemic corticosteroids in therapy of intestinal inflammatory diseases [Literature review].

Therapy. 2023; 9(7): 109–119.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.109-119>

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Опыт использования системных кортикостероидов (КС) в лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) насчитывает более 70 лет. До настоящего времени, несмотря на возможные побочные эффекты и риск развития стероидной зависимости лекарственные средства этого класса, все еще остаются основой для начального лечения активного ВЗК средней и тяжелой степени. Так, в Великобритании при анализе лечения амбулаторных пациентов с ВЗК в 19 центрах за 12 мес установлено, что 28% исследуемых получали системные КС, при этом у 14,8% из них была отмечена зависимость, связанная с назначением избыточных доз препаратов [1].

Представляют интерес и результаты проведенного анализа лечения больных ВЗК за период 2010–2015 гг. в одной из провинций Канады. По административным данным было выявлено, что из 28 890 исследованных пациентов 50,1% страдали болезнью Крона (БК), и каждый шестой из них получал системные ГКС. По итогам лечения у 8,89% из них развилась стероидозависимость [2].

В ретроспективном обсервационном исследовании с использованием базы Японского центра медицинских данных (JMDC) за период с января 2008 г. по декабрь 2014 г. было проанализировано 399 пациентов с впервые диагностированным язвенным колитом (ЯК). Частота лечения стероидами сразу после постановки диагноза составила 58,4%. Через 6 мес после начала лечения 23,7% пациентов продолжали принимать стероиды, а 73,9% использовали их в высоких дозах [3].

Анализ реальной практики применения КС по промежуточным результатам исследования INTENT (NCT03532932 – международное многоцентровое ретроспективное и проспективное неинтервенционное наблюдательное исследование, проведенное в Российской Федерации, Республике Беларусь и Республике Казахстан у 706 пациентов старше 18 лет с подтвержденным диагнозом ВЗК) позволил выявить ряд особенностей и негативных моментов такой терапии. Так, половина больных ЯК и БК в рамках множества

схем терапии получали более 2 курсов КС в течение рассматриваемого периода времени. В ряде случаев число повторных курсов КС достигало от 5 до 8, а длительность курсов в большинстве схем лечения как ЯК, так и БК, колебалась в интервале от 91 до 209 дней [4].

В первых результатах анализа Национального регистра пациентов с ВЗК в России отмечено, что в лечении этих больных чаще всего использовались опять же стероиды: в 79,3% случаев при ЯК и в 65% при БК [5].

ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ СИСТЕМНЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

Механизм действия системных КС остается до конца не выясненным. Тем не менее к настоящему времени все же удалось раскрыть многие его звенья, что позволило понять общие принципы фармакодинамики КС, особенности развития их побочных эффектов и обосновать выбор лечебных доз и длительность терапии [6–8].

КС – липофильные соединения, которые распределяются по всем тканям организма. Это связано с их очень высокой способностью связываться с белками сыворотки крови. К основным стероидсвязывающим белкам относятся альбумин и транскортин. При использовании низких доз с белком связывается 70–80% поступивших в организм КС. Однако при высоких дозах белковосвязывающая способность КС снижается до 60–70% за счет насыщения транскортинсвязывающих участков и прямой диффузии свободного препарата в ткани. Это приводит к более высокому объему распределения КС в тканях и увеличивает риск развития нежелательных явлений. Сходные процессы могут наблюдаться и у больных с гипоальбуминемией, при которой рекомендуется использовать меньшие дозы КС.

Метаболизм КС происходит в печени путем гидроксилирования и конъюгации. Менее 15% КС выводится в неизменном виде с мочой. При увеличении концентрации препарата происходит увеличение его клиренса. Однако нарушение общего клиренса заметно только при использова-

нии высоких концентраций КС (преднизолон) — около 70 мг/сут. Увеличение клиренса наблюдается у лиц, длительно получающих препараты этого класса. Изменение кинетики КС в зависимости от дозы является следствием их нелинейного связывания с белками плазмы: при увеличении дозы возрастает количество не связанных с белком КС.

В фармакодинамике системных стероидов выделяют геномные и негеномные механизмы действия [9, 10]. Сильные противовоспалительные и иммуносупрессивные эффекты КС опосредуются главным образом цитозольными кортико-стероидными рецепторами. Эти рецепторы являются членами семейства рецепторов стероидных гормонов, суперсемейства лиганд-индуцируемых факторов транскрипции и опосредуют свои эффекты через активацию повсеместно экспрессируемых внутриклеточных КС-рецепторов (GRs). Неактивированный GR сохраняется в цитоплазме в виде мультибелкового комплекса, состоящего из белков теплового шока и нескольких киназ сигнальной системы MAPK (митоген-активируемых протеинкиназ). После активации лиганда GR высвобождается из этого комплекса, претерпевает конформационные изменения таким образом, что одни домены рецептора способны специфически связываться с чувствительными элементами ДНК (геномные эффекты КС), а другие (сигнальные компоненты мультибелкового комплекса) взаимодействуют с сигнальными процессами независимыми от транскрипции. После транслокации в ядро GR действует либо как гомодимерный фактор транскрипции, который связывает элементы глюкокортикоидного ответа в промоторных областях генов, либо как мономерный белок, взаимодействующий с другими факторами транскрипции.

В течение десятилетий считалось, что нежелательные побочные эффекты терапии КС индуцируются трансактивацией, опосредованной димерами, тогда как полезные противовоспалительные эффекты в основном обусловлены трансрепрессивным действием GR, опосредованным мономером. Однако некоторые литературные данные подвергают сомнению приведенную фармакодинамическую модель КС, ясно показывая, что GR-зависимая трансактивация, связанная с димером, также имеет важное значение в реализации противовоспалительной активности GR [11].

Концепция GR была подробно рассмотрена в обзоре De Bosscher K. et al. [12]. Передача сигналов посредством GR может приводить либо к активации, либо к подавлению генетической транскрипции. Трансактивация GR воспалительных генов-мишеней вызвана стимуляцией GR активности ДНК-связанных провоспалительных факторов транскрипции, таких как NF- κ B, фактора регуляции интерферона-3, ядерного фактора активированных Т-клеток, передатчиков сигналов и активато-

ров транскрипции, Th1-специфических факторов транскрипции Т-клеток и другими механизмами. Поскольку указанные факторы транскрипции регулируют экспрессию воспалительных генов, их GR-опосредованное взаимодействие в конечном итоге приводит к подавлению провоспалительных медиаторов и цитокинов (фактора некроза опухоли- α , гранулоцитколониестимулирующего фактора, интерлейкинов 1, 2, 3, 6, хемокинов), а также экспрессируемых и секретируемых нормальными Т-клетками энзимов, среди которых — индуцируемая синтетаза оксида азота, циклооксигеназа 2-го типа и молекулы адгезии (молекула межклеточной адгезии 1 и молекула адгезии сосудистых клеток 1). Таким образом, трансрепрессия провоспалительных генов-мишеней принята в качестве ведущей парадигмы противовоспалительного и иммуносупрессивного действия GR.

Побочные эффекты КС связаны с трансактивацией GR [13]. Механизм трансактивации GR был идентифицирован для большого разнообразия генов, включающих кодирование ферментов: тирозинаминотрансферазы (участвует в катаболизме аминокислот), глутаминсинтетазы (катаболизм мышц), а также глюкозо-6-фосфатазы и фосфоенолпируваткарбоксихиназы (глюконеогенез). Следовательно, неконтролируемая дисрегуляция этих генов может быть причиной многих эффектов КС, приводящих к нарушению обмена белков, жиров и углеводов. Иногда трудно провести однозначные различия между трансактивацией и трансрепрессией, поскольку GR-коактиватор и GR-взаимодействующий белок 1 выполняют двойную функцию, реализуя разные аспекты действия GR в зависимости от исходного геномного контекста [14].

В отличие от геномных, негеномные эффекты КС не связаны с синтезом белка и проявляются в течение нескольких секунд или минут после активации GR. Таким образом, быстрая негеномная передача сигналов GR добавляет большую сложность и разнообразие биологическим действиям, зависящим от стероидов. Негеномные эффекты ГКС включают неспецифические взаимодействия с клеточной мембраной или специфические взаимодействия с цитозольными GR (cGR) и мембраносвязанными GR (mGR) [15, 16]. В результате физико-химических взаимодействий молекулы КС проникают в плазматические и митохондриальные клеточные мембраны, изменяя их исходные свойства и активность мембраносвязанных белков, что влечет за собой нарушение трансмембранного транспорта катионов и выработки клеточной АТФ посредством окислительного фосфорилирования. Это сопровождается нарушением функционирования мембран, снижением использования АТФ, иммуносупрессией и снижением активности воспалительных процессов.

Быстрые эффекты КС затрагивают пути, регулируемые Ca^{2+} -АТФ-азным насосом, аденилциклазой и протеинкиназами. Особое внимание уделяется MAPK — митоген-активируемым протеинкиназам, которые действуют как точки переключения для множества восходящих сигнальных путей, представляющих собой заключительную стадию каскада фосфорилирования. Активность MAPK может быть ингибирована фосфатазами MAPK и ограничивает экспрессию генов воспаления. Экспериментальные данные свидетельствуют о быстром нетранскрипционном действии КС на подавление воспалительных сигнальных путей с включением MAPK [17].

Другие исследования показывают, что мембраносвязанные GR непосредственно вызывают активацию нижестоящих внутриклеточных сигнальных путей. Протеомный анализ клеточной линии лимфомы CCRF-CEM выявил 128 белков, которые дифференцированно регулировались специфической активацией mGR с использованием конъюгированного кортизола [18]. Ведущая роль в эффектах КС отводится каркасным/якорным белкам в качестве модулятора активации mGR, где относительные количества mGR, связанные с каркасными белками, играют решающую роль в опосредовании негеномных механизмов.

Гипотеза, объясняющая кортикостероидные эффекты, основана и на цитозольных механизмах GR, которые реализуются через взаимодействие с различными сигнальными процессами, контролируемые такими медиаторами, как факторы роста, митоген-активируемые протеинкиназы, цитозольная фосфолипаза, липокортин 1, метаболиты арахидоновой кислоты, воспалительные пептиды и другие. Медиаторы, в свою очередь, принимают участие в выработке воспалительных цитокинов в условиях воспалительного каскада и могут блокироваться КС. Этот эффект считается зависящим от КС-рецепторов, но независимым от транскрипции GR.

ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ К КОРТИКОСТЕРОИДАМ

Врожденная генерализованная резистентность к КС встречается очень редко и обусловлена мутациями в гене глюкокортикоидного рецептора. Например, инактивирующие гетерозиготные мутации гена NR3C1/GR служат причиной врожденной первичной генерализованной резистентности к КС или синдрома Хрусоса (Chrousos' syndrome) [19].

Более значимой клинической проблемой является приобретенная резистентность к КС, которая определяется как потеря эффективности с течением времени и возникает вследствие хронического воспаления в генерализованной или локализован-

ной (тканеспецифичной) форме. Были идентифицированы такие факторы резистентности к КС, как нарушение их выработки и доступности, полиморфизмы и мутации GR, активность изоформы GR, перекрестные взаимодействия GR с другими сигнальными путями, включая MAPK.

В одном из последних обзоров, посвященных изучению механизмов приобретенной резистентности к ГКС, подчеркивается важное значение негеномных механизмов действия этой группы препаратов, в частности активация MAPK и/или изменения в экспрессии их регуляторов в виде двухспецифичных фосфатаз (DUSPs), а также ведущая роль общих ключевых механизмов устойчивости к ГКС [20]. Противовоспалительная способность КС снижается или теряется в условиях чрезмерной активации MAPK. Поскольку взаимодействия между GR и MAPK являются тканеспецифичными и, следовательно, зависят от заболевания, авторами проанализированы результаты экспериментальных исследований по применению ГКС при ЯК и БК. Известно, что эффективность этих лекарственных средств при ВЗК, наряду с прочим, зависит от их способности восстанавливать барьерную функцию кишечного эпителия. Клаудины-2 и -4 и компоненты плотного соединения регулировались DUSP1 в дополнение к MAPK, а ингибирование этого фермента предотвращало ГКС-контроль проницаемости плотных соединений в эпителиальных клетках кишечника, что способствовало снижению чувствительности пациентов к КС [21].

Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF), является цитокином, который обладает мощным антикортикостероидным действием и может быть вовлечен в патогенез ЯК. В рефрактерных к КС случаях применение антител к MIF в образцах толстой кишки больных ЯК восстанавливало чувствительность к этому классу препаратов [22].

Сокращение пула доступных GR влияет на чувствительность к гормонам и в конечном итоге может вызвать резистентность к КС. Сниженная экспрессия GR может быть обусловлена увеличением циркулирующих эндогенных КС или длительным воздействием стероидной терапии. Парадоксально, но как избыток, как и дефицит КС, часто имеют общие черты по причине существования множества прямых и обратных связей, направленных на ограничение дисбаланса передачи сигналов, что в конечном итоге может привести к адаптации или приобретенной резистентности к КС. Воспаление или длительное лечение этими препаратами влечет за собой появление аномальных уровней эндогенных КС. Помимо выработки КС надпочечниками, такие ткани, как тимус, кишечник, головной мозг и кожа, экспрессируют функциональные эквиваленты гипо-

таламо-гипофизарно-надпочечниковой оси, которые позволяют синтезировать эту группу веществ *de novo*. Такая локальная выработка КС все чаще признается в качестве механизма, опосредующего быстрый контроль иммунной активации, что при определенных условиях, вызывает снижение чувствительности к экзогенным стероидам [23].

Quatrini L. et al. также пришли к выводу о том, что сниженная экспрессия GR может быть обусловлена увеличением циркулирующих эндогенных или синтетических КС, а также длительным применением стероидной терапии [24]. В работе Dendoncker K. et al. показано влияние провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли-альфа на транскрипционную активность GR, но не на ядерную транслокацию, димеризацию или ДНК-связывающую способность GR с возможной невосприимчивостью GR к КС [25].

Таким образом, расшифровка сложной реакции организма на воздействие КС остается актуальной задачей. Конечным эффектом этой группы препаратов становится комбинация многих, иногда даже противоположных реакций различных типов клеток, которые зависят от специфических транскрипционных программ, возникающих в результате сложной интеграции сигналов. Недавние исследования, в которых использовались более специфические, чем в прошлом, экспериментальные подходы, внесли свой вклад в расшифровку механизмов действия КС [16, 20, 23–25]. Эти исследования показали, что молекулярный ответ на воздействие КС тканеспецифичен и регулируется клеточным микроокружением, зависящим от повреждения (типа воспаления) тканей. Противоречивые воздействия на экспрессию генов воспаления формируются многими факторами, зависящими от разных доз системных КС. Снижение ответа на КС в клинической практике может быть обусловлено применением как малых, так и больших их доз. Оценка у пациентов чувствительности к КС важна для прогнозирования их эффективности.

Современные представления о КС-сигнализации в организме основаны на многих достижениях в области фармакокинетики и фармакодинамики. Однако некоторые ответы на важные вопросы механизмов действия КС, особенно в разных дозах, остаются до конца невыясненными [26].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ СИСТЕМНЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

ГКС относятся к классу синтетических стероидов с иммуносупрессивными свойствами. Их назначают при широком спектре патологических состояний, в том числе и при ВЗК. При этом

применение системных КС ассоциировано с потенциально серьезными метаболическими, сердечно-сосудистыми и костно-мышечными побочными эффектами, а также нейропсихическими реакциями, такими как депрессия, мания и когнитивные нарушения [27]. Поэтому следует особо строго соблюдать показания, схемы дозирования и длительность приема КС.

Серьезные нежелательные явления и развитие резистентности к системным КС большинство авторов связывает с превышением их допустимых дозировок и оптимальной продолжительности лечения. Если в отношении длительности лечения все авторы едины во мнении о том, что системные КС должны применяться только для индукции ремиссии ЯК и БК с продолжительностью терапии до 12 нед, то в отношении оптимальных доз существуют разные мнения.

Начало широкому применению КС в лечении ВЗК было положено в 1955 г. после публикации результатов плацебо контролируемого исследования Truelove S.C. и Witts L.J. у больных ЯК различной тяжести с использованием кортизона [28]. В этом исследовании 210 больным ЯК с различной протяженностью поражения толстой кишки и степенью клинической активности был назначен кортизон перорально в течение 6 нед в начальной дозе 100 мг. Было получено достоверное улучшение в группе лечения по сравнению с плацебо. В целом ремиссия была достигнута у 41,3% больных в группе кортизона против 15,8% в группе плацебо. Авторы отметили, что кортизон был особенно полезен при первых приступах болезни.

КОРТИКОСТЕРОИДЫ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Единственное сравнительное исследование применения разных суточных доз перорального преднизолона у больных ЯК легкой и средней тяжести было выполнено Baron J.H. et al. в 1962 г. [29]. Разным группам пациентов преднизолон назначался по 20, 40, 60 мг/сут. Лечебный результат препарата в дозе 20 мг оказался недостаточным, тогда как дозировки 40 и 60 мг были одинаково эффективны. Для лечения ЯК средней тяжести авторами было рекомендовано использовать дозу преднизолона 40 мг/сут внутрь в течение 7 дней с последующим снижением на 5 мг в неделю в течение 8 нед.

Дозы преднизолона 40 и 60 мг были использованы у амбулаторных пациентов в сравнительном исследовании Lennard-Jones J.E. et al. [30]. Преднизолон оказался значительно эффективнее салазопирина и топического гидрокортизона. Ремиссия наступила у 33 из 51 пациентов, получавших преднизолон в период 3 нед после начала лечения.

Практически такой курс лечения системными КС рекомендуется международными экспертами

и в настоящее время. Так, в третьем европейском консенсусе по диагностике и лечению ЯК [31] стратегия применения КС основана на тяжести, распространении и характере заболевания, которое включает частоту рецидивов, течение болезни, реакцию на предыдущие лекарства, побочные эффекты лекарств и внекишечные проявления. Подчеркивается, что важно отличать пациентов с тяжелым ЯК, требующих госпитализации, от пациентов с легкой или умеренно активной формой заболевания, которых можно лечить амбулаторно. Системные КС, согласно рекомендациям, подходят пациентам с умеренной или тяжелой активностью, а также больным с умеренной активностью, не отвечающим на лечение месаламином. Для лечения умеренно активного заболевания рекомендовано назначать преднизолон в дозе 40 мг/сут в течение 1–2 нед, при дальнейшем снижении дозы на 5 мг в неделю, т.е. в общей сложности курс терапии составляет 8 нед.

У всех пациентов с тяжелой формой ЯК КС для внутривенного введения остаются основой традиционной терапии. В лечении тяжелой атаки ЯК Truelove S.C. et al. использовали метилпреднизолон в дозе 60 мг/сут [32]. К окончанию 5-дневного курса у 36 пациентов из 49 отмечалась полная ремиссия. Анализ последующих исследований с внутривенным введением КС при тяжелой атаке ЯК показал, что дозы метилпреднизолона более 60 мг/сут не приводили к существенному возрастанию эффекта, однако при меньших дозах эффект лечения снижался [33]. Применение больших доз КС в комбинации с иммуносупрессорами вызывало возрастание числа побочных эффектов [34, 35].

Принципиальным отличием Европейского консенсуса по лечению ЯК 2022 г. [36] является то, что в соответствии с его положениями системные КС при умеренном и тяжелом ЯК у негоспитализированных пациентов назначаются внутрь. Дозы при этом не обсуждаются и остаются прежними, как в двух клинических исследованиях [29, 30]: 40–60 мг преднизолона в сутки. Был проведен дополнительный метаанализ с расчетом относительного риска (ОР) индукции клинической ремиссии, который составил 2,83 (95% ДИ: 1,79–4,46). Качество доказательной базы было оценено как низкое, но обширный опыт применения системных стероидов в клинической практике и благоприятный баланс между их потенциальной пользой и риском при использовании в течение ограниченного периода времени подкрепляют рекомендацию перорального применения преднизолона (метилпреднизолона).

В рекомендациях Британского общества гастроэнтерологов (BSG) по лечению ВЗК у взрослых [37] указано, что, хотя оптимальная доза и режим приема системных КС при ЯК не определены,

текущая рекомендация по применению начальной дозы преднизолона 40 мг/сут основана на исследовании Baron J.H. et al. [29], в котором такая дозировка оказалась эффективной у больных со средней и тяжелой степенью указанного заболевания.

В клинических рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) [38] для пациентов с ЯК легкой и умеренной степени, рефрактерных к оптимизированной пероральной и ректальной терапии препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), независимо от степени заболевания предлагается добавлять либо пероральный преднизолон, либо будесонид ММХ. Рекомендованная доза перорального преднизолона в этом случае составляет 40 мг/сут.

КОРТИКОСТЕРОИДЫ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА

Было выполнено два крупных исследования по применению КС для индукции ремиссии при БК. Одно из них включало 162 рандомизированных пациента, получавших преднизолон внутрь 0,50–0,75 мг/кг/сут (более высокая доза применялась у более тяжелых пациентов), с последующим снижением дозировки в течение 12 нед. Ремиссия была достигнута у 60% больных в сравнении с 30% в группе плацебо, показатель NNT (Number Needed to Treat – число больных, которых необходимо лечить) равнялся 3 [39].

В другом, 18-недельном исследовании 105 пациентов БК при использовании метилпреднизолона 1 мг/кг/сут ремиссия была достигнута у 83% больных в сравнении с 38% в группе плацебо (NNT=2) [40].

В систематическом обзоре Benchimol E. et al. [41], посвященном применению традиционных КС в терапии БК, было продемонстрировано, что эти препараты значительно эффективнее плацебо в индуцировании ремиссии (ОР 1,99; 95% ДИ: 1,51–2,64; $p < 0,0001$) и более эффективны, чем препараты 5-АСК (ОР 1,65; 95% ДИ: 1,33–2,03; $p < 0,0001$).

Эти исследования были положены в основу дальнейших международных клинических рекомендаций по использованию системных КС у больных БК. Так, в третьем Европейском консенсусе 2016 г. [42] эксперты рекомендуют индукцию БК илеоцекальной локализации средней тяжести проводить топическими или системными КС. При редких рецидивах могут быть назначены повторные курсы.

Согласно рекомендациям Американского колледжа гастроэнтерологов (ACG), для лечения активной БК могут быть использованы дозы преднизона 40, 60 мг или 1 мг/кг веса в сутки [43].

БК с расширенной локализацией в тонкой и толстой кишке первоначально предлагается лечить системными КС. В клинических рекомендациях

Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (ЕССО) 2020 г. [44] больным БК средней и тяжелой степени предлагается назначать системные КС для индукции ремиссии с использованием перорального метилпреднизолона в дозе 48 мг/сут или перорального преднизолона в дозе 0,50–0,75 мг/кг массы тела, но не более 60 мг/сут, с постепенным снижением дозировки до полной отмены в течение 8–12 нед. Следует подчеркнуть, что в клинических гайдлайнах использовался различный подход к расчету дозы системных КС (в фиксированном количестве или в дозе мг/кг).

В рекомендациях ВGG по лечению ВЗК у взрослых [37] указано, что при умеренной или тяжелой форме БК независимо от локализации заболевания следует назначать преднизолон внутрь в дозе 40 мг/сут.

РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ КОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

В российских рекомендациях 2015 г. по лечению взрослых пациентов с ЯК [45] при среднетяжелой атаке предложено применять пероральный преднизолон в суточной дозе 1 мг/кг/сут. При БК средней тяжести для индукции ремиссии российскими экспертами рекомендованы преднизолон 60 мг или метилпреднизолон 48 мг перорально в сочетании с иммуносупрессорами [46]. Такие дозы выбраны эмпирически по итогам анализа публикаций в отечественной и зарубежной литературе.

В российских стационарах, в частности в Государственном научном центре колопроктологии им. А.Н. Рыжих, для купирования тяжелой атаки ВЗК применяли преднизолон в дозе 2 мг/кг/сут [47]. В работе А.О. Головенко [48] в исследование было включено 139 больных с тяжелым ЯК. По клинической картине и исходам лечения больных можно было отнести к острому ЯК по зарубежной классификации или сверхтяжелому ЯК по российской. Удовлетворительный клинический ответ на внутривенную терапию преднизолоном (2 мг/кг массы тела) был получен у 67 из 139 пациентов (48,2%). Из остальных 72 больных, у которых терапия оказалась неэффективной, 29 была выполнена колэктомия (21,5%). В связи с этим можно вспомнить зарубежный систематический обзор 32 исследований стероидной терапии при остром ЯК с участием 1991 пациента, выполненный в 2007 г. Turner D. et al. Согласно его результатам, общий ответ на стероиды составил 67%, а 29% пациентам пришлось провести колэктомию. Авторы не смогли найти никаких подтверждений целесообразности

назначения метилпреднизолона в более высокой дозе, чем 60 мг/сут, при этом ими не было выявлено связи между дозой метилпреднизолона и необходимостью выполнения колэктомии [33].

В российских рекомендациях 2021, 2023 гг. [49, 50] больным с левосторонним и тотальным ЯК средней тяжести при неэффективности препаратов 5-АСК и наличии протяженного воспаления рекомендуется назначение системных КС в дозе, эквивалентной преднизолону 1 мг/кг массы тела, до достижения клинического ответа с последующим снижением дозировки. При тяжелой атаке ЯК системные КС назначаются в качестве первой линии терапии внутривенно в дозе, эквивалентной преднизолону 2 мг/кг массы тела. При большой массе тела предлагается применение КС в дозе 1,5 мг/кг, ответ на терапию оценивается через 3–7 дней. Если в течение 3 дней состояние пациента стабильное, то лечение продлевают до 7 дней. При клиническом улучшении терапию КС можно продолжить до стабильного улучшения и затем перейти на пероральный прием препаратов. При сверхтяжелом ЯК любой протяженности внутривенная дозировка КС эквивалентна дозе преднизолона 2 мг/кг массы тела пациента.

Пациентам с БК [51] системные КС назначаются в зависимости от локализации и степени тяжести процесса. При илеоцекальной локализации средней тяжести и наличии воспалительного инфильтрата или воспалительного сужения кишки системные КС используются перорально в начальной дозе 0,75–1,00 мг/кг массы тела. Такая же доза рекомендована для больных БК средней тяжести с локализацией в толстой кишке. Пациентам с БК тяжелой степени предлагается увеличить дозу до 1–2 мг/кг массы тела. Продолжительность терапии системными КС не должна превышать 12 нед.

Официального системного исследования зависимости эффекта терапии ВЗК от дозы преднизолона никогда не проводилось. В отдельных исследованиях было показано, что длительное применение КС не поддерживало ремиссию заболевания.

Отметим, что во всех клинических рекомендациях прослеживается несогласованность предложений по назначению доз системных КС и способов их расчета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на 70-летний опыт использования системных КС в лечении ВЗК, разработку и применение в настоящее время большого арсенала новых эффективных лекарственных средств, стероидным препаратам все еще отводится основная роль в индукции ремиссии ВЗК средней и тяжелой степени. Вместе с тем четких, однозначных и общепринятых рекомендаций по применению этой группы препаратов в разносторонней клинической прак-

тике пока так и не разработано. Применяемые дозы КС варьируют от 40 до 60 мг преднизолона внутрь или 0,5–1,0 мг/кг при средней тяжести болезни. Для тяжелой степени указаны дозы от 60 до 75 мг и даже до 2 мг/кг массы тела внутривенно с последующим переходом на прием внутрь.

В большинстве зарубежных аналитических обзоров рекомендуемая пероральная доза преднизолона для амбулаторных пациентов ЯК и БК средней и тяжелой степени не превышает 40 мг, при этом тяжелым стационарным больным назначают метилпреднизолон внутривенно по 60 мг курсом от 3 до 7 дней. Дальнейшая тактика определяется индивидуально в зависимости от ответа на индукционное лечение. Дозы КС и их расчет базируются на зарубежных исследованиях достаточно низкого качества научной доказательности, проведенных в относительно давнее время [52]. В российских рекомендациях предлагаемые дозы системных КС выше, чем в зарубежных руководствах, но также основаны на эмпирических экспертных оценках.

В целом в этой сфере остается много нерешенных вопросов, таких как эффективность

первого и последующих курсов лечения, выбор дозировки при пероральном и внутривенном введении, частота развития резистентности к КС и токсических эффектов при использовании высоких и низких доз, критерии низких или высоких доз. Существуют также разногласия по поводу расчета дозы КС: фиксированная в миллиграммах (мг) или в миллиграммах на килограмм (кг) массы тела пациента.

Единственным научно обоснованным способом решения проблемы доказательности и объективизации адекватности клинического применения оптимальных доз КС для лечения больных ВЗК является построение и анализ зависимости «доза–эффект» в заданном диапазоне исследуемых дозировок. Такая возможность появилась после разработки новой технологии построения и анализа функции эффективности (зависимости «доза–эффект») по исходным данным применения у больных разных дозировок лекарственных препаратов, в том числе КС, и результатам формирования ожидаемого клинического ответа на основе заданных конечных точек [53].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Selinger C.P., Parkes G.C., Bassi A. et al. Assessment of steroid use as a key performance indicator in inflammatory bowel disease: analysis of data from 2385 UK patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019; 50(9): 1009–18. <https://dx.doi.org/10.1111/apt.15497>.
2. Seow C.H., Coward S., Kroeker K.I. et al. Declining corticosteroid use for inflammatory bowel disease across Alberta: A population-based cohort study. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2022; 5(6): 276–86. <https://dx.doi.org/10.1093/jcag/gwac021>.
3. Okayasu M., Ogata H., Yoshiyama Y. Use of corticosteroids for remission induction therapy in patients with new-onset ulcerative colitis in real-world settings. *J Mark Access Health Policy.* 2019; 7(1): 1565889. <https://dx.doi.org/10.1080/20016689.2019.1565889>.
4. Князев О.В., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И. с соавт. Реальная практика лекарственной терапии среднетяжелых и тяжелых форм воспалительных заболеваний кишечника в России, Республике Беларусь и Республике Казахстан. Промежуточные результаты исследования INTENT. Альманах клинической медицины. 2021; 49(7): 443–454. [Knyazev O.V., Belousova E.A., Abduganieva D.I. et al. The real practice of drug therapy of moderate and severe forms of inflammatory bowel diseases in Russia, the Republic of Belarus and the Republic of Kazakhstan. Interim results of the INTENT study. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine.* 2021; 49(7): 443–454 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18786/2072-0505-2021-49-061>. EDN: RAOOTK.
5. Белоусова Е.А., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И. с соавт. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа национального Регистра. Колопроктология. 2023; 22(1): 65–82. [Belousova E.A., Shelygin Yu.A., Achkasov S.I. et al. Clinical and demographic characteristics and therapeutic approaches in patients with inflammatory bowel diseases (Crohn's disease, ulcerative colitis) in the Russian Federation. The first results of the analysis of the national Register. *Koloproktologiya = Coloproctology.* 2023; 22(1): 65–82 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82>. EDN: IMBCQN.
6. Насонов Е.Л. Общая характеристика и механизмы действия глюкокортикоидов. *PMЖ.* 1999; (8): 4. [Nasonov E.L. General characteristics and mechanisms of action of glucocorticoids. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal.* 1999; (8): 4 (In Russ.)].
7. Beato M., Klug J. Steroid hormone receptors: An update. *Hum Reprod Update.* 2000; 6(3): 225–36. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/6.3.225>.
8. Ramamoorthy S., Cidowski J.A. Corticosteroids: Mechanisms of action in health and disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016; 42(1): 15–31, vii. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.002>.
9. Stahn C., Buttgerit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008; 4(10): 525–33. <https://dx.doi.org/10.1038/ncprheum0898>.
10. Strehl C., Buttgerit F. Unraveling the functions of the membrane-bound glucocorticoid receptors: First clues on origin and functional activity. *Ann NY Acad Sci.* 2014; 1318: 1–6. <https://dx.doi.org/10.1111/nyas.12364>.
11. Vandevyver S., Dejager L., Tuckermann J., Libert C. New insights into the anti-inflammatory mechanisms of glucocorticoids: An emerging role for glucocorticoid-receptor-mediated transactivation. *Endocrinology.* 2013; 154(3): 993–1007. <https://dx.doi.org/10.1210/en.2012-2045>.
12. De Bosscher K., Haegeman G. Minireview: Latest perspectives on antiinflammatory actions of glucocorticoids. *Mol Endocrinol.* 2009; 23(3): 281–91. <https://dx.doi.org/10.1210/me.2008-0283>.
13. Schacke H., Docke W.D., Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther.* 2002; 96(1): 23–43. [https://dx.doi.org/10.1016/s0163-7258\(02\)00297-8](https://dx.doi.org/10.1016/s0163-7258(02)00297-8).
14. Uhlenhaut N.H., Barish G.D., Yu R.T. et al. Insights into negative regulation by the glucocorticoid receptor from genome-wide profiling of inflammatory cistromes. *Mol Cell.* 2013; 49(1): 158–71. <https://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2012.10.013>.

15. Song I.H., Buttgeriet F. Non-genomic glucocorticoid effects to provide the basis for new drug developments. *Mol Cell Endocrinol.* 2006; 246(1-2): 142-46. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2005.11.012>.
16. Panettieri R.A., Schaafsma D., Amrani Y. et al. Non-genomic effects of glucocorticoids: An updated view. *Trends Pharmacol Sci.* 2019; 40(1): 38-49. <https://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2018.11.002>.
17. Kong F., Liu Z., Jain V.G. et al. Inhibition of IRAK1 ubiquitination determines glucocorticoid sensitivity for TLR9-induced inflammation in macrophages. *J Immunol.* 2017; 199(10): 3654-67. <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1700443>.
18. Vernocchi S., Battello N., Schmitz S. et al. Membrane glucocorticoid receptor activation induces proteomic changes aligning with classical glucocorticoid effects. *Mol Cell Proteomics.* 2013; 12(7): 1764-79. <https://dx.doi.org/10.1074/mcp.M112.022947>.
19. Nicolaides N.C., Charmandari E. Novel insights into the molecular mechanisms underlying generalized glucocorticoid resistance and hypersensitivity syndromes. *Hormones (Athens).* 2017; 16(2): 124-38. <https://dx.doi.org/10.14310/horm.2002.1728>.
20. Sevilla L.M., Jimenez-Panizo A., Alegre-Marti A. et al. Glucocorticoid resistance: Interference between the glucocorticoid receptor and the MAPK signalling pathways. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(18): 10049. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms221810049>.
21. Fischer A., Gluth M., Weege F. et al. Glucocorticoids regulate barrier function and claudin expression in intestinal epithelial cells via MKP-1. *Am J Physiol Gastrointest. Liver Physiol.* 2014; 306(3): G218-28. <https://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00095.2013>.
22. Ishiguro Y., Ohkawara T., Sakuraba H. et al. Macrophage migration inhibitory factor has a proinflammatory activity via the p38 pathway in glucocorticoid-resistant ulcerative colitis. *Clin Immunol.* 2006; 120(3): 335-41. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2006.05.010>.
23. Slominski R.M., Tuckey R.C., Manna P.R. et al. Extra-adrenal glucocorticoid biosynthesis: Implications for autoimmune and inflammatory disorders. *Genes Immun.* 2020; 21(3): 150-68. <https://dx.doi.org/10.1038/s41435-020-0096-6>.
24. Quatrini L., Ugolini S. New Insights into the cell- and tissue-specificity of glucocorticoid actions. *Cell Mol Immunol.* 2021; 18(2): 269-78. <https://dx.doi.org/10.1038/s41423-020-00526-2>.
25. Dendoncker K., Timmermans S., Vandewalle J. et al. TNF- α inhibits glucocorticoid receptor-induced gene expression by reshaping the GR nuclear cofactor profile. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019; 116(26): 12942-51. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1821565116>.
26. Xavier A.M., Anunciato A.K., Rosenstock T.R., Glezer I. Gene expression control by glucocorticoid receptors during innate immune responses. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016; 7: 31. <https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2016.00031>.
27. Борисова Е.О. Нежелательные эффекты системной глюкокортикоидной терапии. *Клиническая геронтология.* 2009; 15(8-9): 19-26. [Borisova E.O. Side effects of systemic glucocorticosteroid therapy. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology.* 2009; 15(8-9): 19-26 [In Russ.]]. EDN: KWXMVV.
28. Truelove S.C., Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis: Final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955; 2(4947): 1041-48. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.4947.1041>.
29. Baron J.H., Connell A.M., Kanaghinis T.G. et al. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J.* 1962; 2(5302): 441-43. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.5302.441>.
30. Leohard-Jones J.E., Longmore A.J., Newell A.C. et al. An assessment of Lennard prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. *Gut.* 1960; 1(3): 217-22. <https://dx.doi.org/10.1136/gut.1.3.217>.
31. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D. et al.; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *J Crohns Colitis.* 2017; 11(7): 769-84. <https://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx009>.
32. Truelove S.C., Jewell D.P. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet.* 1974; 1(7866): 1067-70. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)90552-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(74)90552-2).
33. Turner D., Walsh C.M., Steinhart A.H., Griffiths A.M. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: A systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5(1): 103-10. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2006.09.033>.
34. Rosenberg W., Ireland A., Jewell D.P. High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 1990; 12(1): 40-41. <https://dx.doi.org/10.1097/00004836-199002000-00011>.
35. Lichtenstein G.R., Feagan B.G., Cohen R.D. et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(9): 1409-22. <https://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.218>.
36. Raine T., Bonovas S., Burisch J. et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: Medical treatment. *J Crohns Colitis.* 2022; 16(1): 2-17. <https://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>.
37. Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T. et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019; 68(Suppl 3): s1-s106. <https://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>.
38. Ko C.W., Singh S., Feuerstein J.D. et al.; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. AGA clinical practice guidelines on the management of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2019; 156(3): 748-64. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.009>.
39. Summers R.W., Switz D.M., Sessions J.T. Jr. et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: Results of drug treatment. *Gastroenterology.* 1979; 77(4 Pt 2): 847-69.
40. Malchow H., Ewe K., Brandes J.W. et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): Results of drug treatment. *Gastroenterology.* 1984; 86(2): 249-66.
41. Benchimol E.I., Seow C.H., Steinhart A.H., Griffiths A.M. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 2008(2): CD006792. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006792>.
42. Gomollon F., Dignass A., Annese V. et al.; ECCO. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis.* 2017; 11(1): 3-25. <https://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>.
43. Lichtenstein G.R., Loftus E.V., Isaacs K.L. et al. ACG clinical guideline: Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113(4): 481-517. <https://dx.doi.org/10.1038/ajg.2018.27>.
44. Torres J., Bonovas S., Doherty G. et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *J Crohns Colitis.* 2020; 14(1): 4-22. <https://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180>.
45. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. с соавт. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015; 25(1): 48-65. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganieva D.I. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of adult patients with ulcerative colitis. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian*

- Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2015; 25(1): 48–65 [In Russ.]. EDN: UIORXR.
46. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. с соавт. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. Колопроктология. 2017; (2): 7–29. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2017; (2): 7–29 [In Russ.]. EDN: YNUIMH.
 47. Головенко О.В., Головенко А.О. Современные принципы лечения воспалительных заболеваний кишечника глюкокортикостероидами. Пособие для врачей. М. 2015, 43 с. [Golovenko O.V., Golovenko A.O. Modern principles of treatment of inflammatory bowel diseases with glucocorticosteroids. Manual for doctors. Moscow. 2015; 43 pp. [In Russ.].
 48. Головенко А.О. Предикторы эффективности глюкокортикостероидов и инфликсимаба при тяжелой атаке язвенного колита. Автореферат дисс. на соиск. уч. ст. кандидата медицинских наук: специальность 14.01.04. М. 2016; 22 с. Доступ: https://new.gnck.ru/specialists/dissertatsii-gntsk/dissertation/golovenko_diss.pdf [дата обращения – 01.09.2023]. [Golovenko A.O. Predictors of the effectiveness of glucocorticosteroids and infliximab in severe attack of ulcerative colitis. Abstract of the dissertation for the degree of PhD in Medical Sciences: specialty 14.01.04. Moscow. 2016; 22 pp. URL: https://new.gnck.ru/specialists/dissertatsii-gntsk/dissertation/golovenko_diss.pdf [date of access – 01.09.2023] [In Russ.].
 49. Клинические рекомендации. Язвенный колит. Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России». Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2020. ID: 193. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/193_1 [дата обращения – 01.09.2023]. [Clinical guidelines. Ulcerative colitis. Russian Gastroenterological Association, Association of Coloproctologists of Russia. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2020. ID: 193. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/193_1 [date of access – 01.09.2023] [In Russ.].
 50. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А. с соавт. Язвенный колит (K51), взрослые. Колопроктология. 2023; 22(1): 10–44. [Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Belousova E.A. et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2023; 22(1): 10–44 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>. EDN: GDYCMT.
 51. Клинические рекомендации. Болезнь Крона. Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России». Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2020. ID: 176. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176_1 [дата обращения – 01.09.2023]. [Clinical guidelines. Crohn's disease. Russian Gastroenterological Association, Association of Coloproctologists of Russia. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2020. ID: 176. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176_1 [date of access – 01.09.2023] [In Russ.].
 52. Ferretti F., Cannatelli R., Monico M.C. et al. An update on current pharmacotherapeutic options for the treatment of ulcerative colitis. *J Clin Med*. 2022; 11(9): 2302. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm11092302>.
 53. Криштопенко С.В., Тихов М.С., Попова Е.Б. Доза – эффект. М.: Медицина. 2008; 288 с. [Krishtopenko S.V., Tikhov M.S., Popova E.B. The dose effect. Moscow: Meditsina. 2008; 288 pp. [In Russ.]. ISBN: 5-225-03979-0.

Поступила/Received: 14.03.2023

Принята в печать/Accepted: 14.09.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Диана Ильдаровна Абдулганиева, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

E-mail: Diana.Abdulganieva@kazangmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Анастасия Алексеевна Алексеева, ординатор 2-го года кафедры госпитальной терапии и общеврачебной практики им. В.Г. Вогралака ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.

E-mail: anastasyalekseeva1998@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5161-6436>

ABOUT THE AUTHORS:

Diana I. Abdulganieva, MD, professor, head of the Department of hospital therapy, Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 420012, Kazan, 49 Butlerova Str.

E-mail: Diana.Abdulganieva@kazangmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Anastasia A. Alekseeva, 2nd year resident of the Department of hospital therapy and general medical practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 603005, Nizhny Novgorod, 10/1 Minina i Pozharskogo Sq.

E-mail: anastasyalekseeva1998@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5161-6436>

©Ю.Л. Федорченко, Н.В. Корнеева, М.В. Мартынюк, И.В. Тагрыт, 2023

ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Ю.Л. ФЕДОРЧЕНКО, Н.В. КОРНЕЕВА, М.В. МАРТЫНЮК, И.В. ТАГРЫТ

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Хабаровск



Аннотация. У пациентов с сахарным диабетом (СД) достаточно часто поражаются верхние отделы желудочно-кишечного тракта. Данная патология не только ухудшает качество жизни больных, но и может приводить к серьезным осложнениям. Клиника и течение заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта имеет свои особенности при СД 1-го и 2-го типа. Знание этих особенностей позволит врачам правильно оценивать состояние и эффективно лечить пациентов. В обзоре представлены данные литературы и результаты наших собственных исследований по вариантам течения и лечения заболеваний пищевода, желудка и тонкого кишечника у больных СД. Многолетний опыт авторов в этой области может оказаться полезным врачам-эндокринологам, гастроэнтерологам и терапевтам.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь, хронические гастриты, синдром избыточного бактериального роста, сахарный диабет.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Ю.Л. Федорченко, Н.В. Корнеева, М.В. Мартынюк, И.В. Тагрыт. Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных сахарным диабетом (обзор литературы и собственных исследований).

Терапия. 2023; 9(7): 120-129.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.120-129>

DISEASES OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS (LITERATURE REVIEW AND OWN RESEARCH)

FEDORCHENKO YU.L., KORNEEVA N.V., MARTYNYUK M.V., TAGRYT I.V.

Far Eastern State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Khabarovsk

Abstract. In diabetic patients, the upper gastrointestinal tract is often affected. This pathology not only worsens the quality of life of patients, but can also lead to serious complications. The clinic and the course of diseases of the upper digestive tract have its own characteristics in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Knowledge of these features will allow doctors to correctly assess the condition and treat these patients. The review presents literature data and the results of our own research on the course and treatment of diseases of the esophagus, stomach and small intestine in patients with diabetes mellitus. Many years of experience of the authors on this subject may be useful to endocrinologists, gastroenterologists and therapists.

Key words: gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer, chronic gastritis, bacterial overgrowth syndrome, diabetes mellitus.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Fedorchenko Yu.L., Korneeva N.V., Martynyuk M.V., Tagryt I.V. Diseases of the upper gastrointestinal tract in patients with diabetes mellitus (Literature review and own research).

Therapy. 2023; 9(7): 120-129.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.120-129>

ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени достаточно широко изучены патологии сердца, сосудов, мочевыделительной системы при сахарном диабете (СД) [1–3]. Вместе с тем, согласно статистическим данным, наиболее часто больные СД обращаются к врачу в связи с развитием у них различных диспепсических жалоб [4]. В ряде исследований установлено, что органическая патология со стороны пищевода и гастродуоденальной зоны при СД встречается в 40% случаях, а функциональные изменения – в 70–80% [1, 5, 6]. Это, несомненно, служит основанием для более пристального рассмотрения проблем, связанных с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у данной категории больных.

К сожалению, целый ряд вопросов, касающихся клиники, течения и лечения заболеваний верхних отделов ЖКТ у больных СД, до сих пор недостаточно исследован, хотя история изучения этой патологии началась с середины XX в. [5, 7, 8]. В нашем обзоре представлены результаты исследований по этой проблеме, проводившихся в последние годы в Дальневосточном государственном медицинском университете, а также некоторые данные работ других авторов.

СОЧЕТАНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА

Проблема гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) привлекает все большее внимание гастроэнтерологов всего мира в связи с высокой частотой ее встречаемости в популяции, улучшением диагностики и выявлением тесных взаимосвязей между ГЭРБ и внепищеводными заболеваниями [9, 10]. В России, по сведениям Российской гастроэнтерологической ассоциации, распространенность ГЭРБ варьирует от 11,3 до 23,6% [11], в мире этот показатель составляет в среднем 13,8% случаев [12].

Исследовательских работ по сочетанию ГЭРБ и СД единицы, поэтому вопрос о распространенности такой коморбидной патологии до конца не решен. Н.И. Кокина (1998) на основании своих работ отмечала наличие ГЭРБ у 19,9% пациентов с СД [13], Л.Б. Лазебник с соавт. (2005) при проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) у 136 больных с метаболическим синдромом выявили это гастроэнтерологическое заболевание в 39% случаев [4].

Мы наблюдали 258 пациентов с СД 1-го (СД 1) и 2-го (СД 2) типа в возрасте от 17 до 78 лет. Частота ГЭРБ в группах больных определялась методами суточной рН-метрии пищевода и ЭГДС. Выяснилось, что при СД 1 ГЭРБ встречалась в

29,4%, а при СД 2 – в 40,5% случаев. Эти значения оказались существенно выше, чем у лиц без диабета, что было подкреплено результатами статистических расчетов. При этом наибольшая распространенность ГЭРБ отмечалась среди больных СД 1, у которых определялся высокий уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), превышающий допустимые показатели при компенсации диабета (менее 7,0%). В группе пациентов с СД 2 также отмечалось достоверно больше случаев ГЭРБ при повышенных концентрациях HbA1c в сравнении с лицами, имевшими нормальные его значения. Кроме того, встречаемость данной патологии возрастала с увеличением длительности и степени тяжести СД обоих типов. Если у пациентов с СД 1 имели место осложнения течения самого диабета, то ГЭРБ у них регистрировалась достоверно чаще, чем при благополучном течении заболевания (38,3 и 17,1% соответственно; $p < 0,05$). Такая же картина наблюдалась и в группе СД 2, где частота выявления ГЭРБ при осложненном течении этой формы диабета была достоверно выше, чем в подгруппе без осложнений (45,3 и 22,1% соответственно; $p < 0,05$). Отдельный интерес представляют данные о том, что в группах больных СД 2, получающих инсулинотерапию, ГЭРБ выявлялась достоверно чаще, чем при лечении диетой и пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) без инсулина: 57,3 и 25,7% соответственно ($p < 0,05$) [14, 15].

Клиническая картина и течение ГЭРБ были исследованы нами у 97 пациентов с СД 1 и СД 2. Принципиальным отличием между этими группами больных оказалась меньшая степень выраженности основных пищеводных симптомов, частое бессимптомное или малосимптомное течение заболевания в случае СД 2. Любопытно, что больные СД 1 в сочетании с ГЭРБ при длительности диабета более 10 лет достоверно реже жаловались на изжогу, регургитацию и одинофагию по сравнению с пациентами, страдающими СД 1 меньше указанного срока. Другие жалобы, за исключением дисфагии, также отмечались реже при стаже основного заболевания свыше 10 лет. У больных СД 2 в сочетании с ГЭРБ тоже наблюдалась тенденция к уменьшению встречаемости пищеводных симптомов с увеличением срока заболеваемости диабетом [16].

Нами была прослежена особенность клинической картины ГЭРБ при СД в зависимости от индикатора компенсации диабета – уровня HbA1c. Было установлено, что только в группе пациентов с СД 1 имелись различия по частоте бессимптомного течения ГЭРБ в зависимости от значения HbA1c: при высоких уровнях этого маркера бессимптомных пациентов было 22,6%, тогда как при нормальных его значениях – ни одного. В отличие от СД 1, у больных с СД 2 частота бессимптомного

течения ГЭРБ оказалась примерно одинаковой в подгруппах с целевым и повышенным уровнями HbA1c – 31,3 и 33,4% соответственно ($p < 0,05$).

При исследовании морфологических и патофизиологических нарушений в верхних отделах ЖКТ у пациентов с ГЭРБ и СД было невозможно обойти вопрос о роли *Helicobacter pylori* в этих изменениях. Вопрос о значении контаминации *H. pylori* в развитии и прогрессировании ГЭРБ в научной литературе пока не получил однозначного ответа. Нам удалось установить, что среди больных СД 1 и СД 2 в сочетании с ГЭРБ доля инфицированных *H. pylori* была достоверно больше, чем в группах пациентов с этими формами диабета, но без ГЭРБ. Такой вывод был сделан нами впервые в научной литературе, как и обнаруженная зависимость особенности течения ГЭРБ от назначения инсулина при СД 2. Добавим в связи с этим, что при назначении инсулина больным с СД 2 + ГЭРБ течение последней клинически ухудшалось, а именно учащались обострения и удлинялись сроки заживления язв и эрозий слизистой пищевода [17].

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

На протяжении второй половины XX в. в разных странах на основе различного числа наблюдений изучался вопрос о частоте встречаемости при СД язвенной болезни (ЯБ). В работах 1950-х гг. отмечалась редкость такой комбинации – ЯБ выявлялась менее чем у 1% больных диабетом [7, 18, 19]. Dotevall G. в 1961 г. при проведении рентгеноскопии (практически единственного на то время инструментального исследования ЯБ) у 1218 обследованных пациентов с СД обнаружил язву желудка только в 1,8% случаев. Такую редкость сочетания СД и ЯБ объясняли снижением желудочной секреции при гипергликемии [20]. Однако в последующие годы приводились уже другие данные по частоте выявления ЯБ больных СД 1 и СД 2: так, согласно работе Е.К. Баранской, опубликованной в 2002 г., этот показатель достигал 9,6% [21].

В нашем наблюдении 710 пациентов с СД 1 и СД 2 в возрасте от 18 до 78 лет общая встречаемость ЯБ при обеих формах диабета составила 12,4% [22]. Это превышает показатели официальной статистики по России, где, согласно различным данным, аналогичный показатель колеблется от 4 до 8% [23]. При этом большее количество пациентов с ЯБ было выявлено нами в группе СД 1 по сравнению с СД 2 – 15,9 против 11,5%. При изучении влияния сахароснижающей терапии СД 2 на частоту встречаемости ЯБ мы установили, что среди больных, получавших инсулин, достоверно чаще встречались гастроудоденальные язвы по сравнению с пациентами, которые применяли диету и ПССП без инсулина (16,6 и 10,1%

соответственно; $p < 0,05$). Подобная тенденция в первую очередь имела место в группе пациентов с язвами, локализующимися в двенадцатиперстной кишке.

Клиническая картина ЯБ у пациентов с разными типами СД изучалась лишь в небольшом числе исследователей. Некоторые авторы считали, что клиническое течение гастродуоденальных язв при присоединении СД улучшается. Другие исследователи, напротив, приводили данные о том, что при диабете происходит ухудшение клиники ЯБ – учащение рецидивов язв и замедление их рубцевания. О.С. Радбиль (1969) был одним из первых в отечественной литературе, кто проанализировал особенности клинического течения ЯБ при диабете. Было отмечено, что жалобы и клинические проявления при такой сочетанной патологии имеют свои особенности в зависимости от того, возникла ли ЯБ на фоне СД или же предшествовала ему [7, 24, 25]. Другой исследователь, И.Н. Марков, в свое время (1972) показал, что язвы гастродуоденальной зоны у больных СД обоих типов могут достигать больших размеров, осложняться кровотечением или пенетрировать в соседние органы и при этом торпидны к консервативному лечению [26].

В своем исследовании мы подробно проанализировали клиническую картину ЯБ у пациентов с СД 1 и СД 2 [27]. У больных с ЯБ и СД 2, в отличие от пациентов с СД 1 и лиц только с ЯБ, достоверно чаще наблюдалось отсутствие болей в животе (29,8 против 10,2 и 11,2% соответственно; $p < 0,05$). При этом оказался достаточно высоким процент больных с СД 2 + ЯБ, имевших отрыжку кислым и изжогу. Это привлекло наше внимание в связи с тем, что ранее существовало мнение о низкой кислотности желудка у больных ЯБ и СД [28]. Наличие изжоги было обнаружено нами у 45,6% пациентов с СД 2 и ЯБ, а отрыжки кислым – у 44,1%. Это косвенно свидетельствовало о высокой кислотопродукции желудка и, возможно, наличии гастроэзофагеального рефлюкса у наших исследуемых, что было уже рассмотрено выше. У больных СД 1 и СД 2 в сочетании с ЯБ отмечалось частое наличие такого симптома, как чувство голода – в 74,6 и в 71,8% соответственно ($p < 0,05$). Этот симптом мог указывать на повышение моторной активности и секреции в гастродуоденальной зоне, а высокая встречаемость позволила предположить его связь с введением инсулина и обострением ЯБ.

Важным результатом стало достаточно частое выявление нами «немых» язв среди исследованных – у 21,2% пациентов с СД 2 и у 13,6% с СД 1. В связи с этим отметим, что, по данным литературы, среди населения России в целом «немые» язвы встречаются не более чем в 6–10% случаев [29].

Впервые нами было установлено, что клиническая картина ЯБ у больных СД 2 зависела от вида сахароснижающей терапии. У пациентов, полу-

чающих инсулин, достоверно реже отмечалось отсутствие болевого синдрома в животе, в отличие от леченных ПССП без применения инсулина (16,3 и 34,4% соответственно; $p < 0,05$). В последней группе больных болевой синдром характеризовался значительной интенсивностью, ночные и постоянные боли носили выраженный характер. В то же время тяжелое течение ЯБ достоверно чаще наблюдалось у лиц на инсулинотерапии, чем у пациентов, получающих ПССП без инсулина (45,9 и 17,5% соответственно; $p < 0,05$).

По числу осложнений ЯБ лидировали пациенты с СД 1. У больных СД 2, получавших инсулин, достоверно чаще имелись осложнения ЯБ, в отличие от тех, кто не применял этот препарат, т.е. инсулинотерапия у пациентов с СД 2 способствует не только развитию ЯБ, но и в дальнейшем неблагоприятно сказывается на ее течении [30].

В настоящее время кислотопродуцирующая функция желудка у больных ЯБ в сочетании с СД 1 и СД 2 остается малоизученной, а данные по этой теме довольно противоречивы. В свое время А.Л. Гребенев с соавт., основываясь на своих многолетних исследованиях, пришли к заключению, что кислотный фактор не является решающим в патогенезе язв при СД [31]. А.Б. Смолянинов (2000) исследовал методами фракционного зондирования и рН-метрии желудочную секрецию у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки и СД. Было установлено, что у пациентов с СД 1 и ЯБ в 68,4% случаев имелся повышенный или нормальный характер желудочной секреции [32, 33].

Наряду с прочим нас интересовала зависимость таких показателей, как внутрипищеводная и внутрижелудочная кислотность у больных ЯБ и СД, от длительности обоих заболеваний, типа СД, локализации язвенного дефекта и вида сахароснижающей терапии. Для обследования пациентов использовалась методика внутрижелудочной рН-метрии. Среди больных ЯБ и СД в целом были определены высокие средние значения кислотности в теле желудка, установлена декомпенсация или субкомпенсация ощелачивания в антральном его отделе. Наибольшая кислотность желудка отмечалась при ЯБ и СД 1, наименьшая – при ЯБ и СД 2. При стаже СД 2 более 10 лет значения рН в теле и антральном отделе желудка в среднем были достоверно выше, чем у больных, страдающих диабетом менее 10 лет. У пациентов с ЯБ и СД 2, получавших инсулин, независимо от локализации язвы было больше лиц с вариантом повышенной интрагастральной кислотности, чем у применявших ПССП без инсулина [34].

Инфекционный фактор является одним из основных в ряду разнообразных факторов, приводящих к возникновению хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта [35–37]. Более 50% населения земного шара

инфицировано *H. pylori* [38]. Как показали немногочисленные публикации, больные СД относятся к группе риска инфицирования этим патогеном [39]. Согласно результатам исследований по изучению распространенности хеликобактериоза среди пациентов с диабетом, процент его выявления у этих пациентов находится в пределах 40–75% [40]. В проведенном С.А. Гордиенко и С.А. Алексеенко (1998) исследовании отмечалось, что *H. pylori* у больных СД обнаруживалась в 61,5% случаев [41].

В опубликованных нами работах была исследована частота встречаемости хеликобактериоза у больных ЯБ и СД [42]. При сочетании с СД ЯБ желудка доля *H. pylori*-положительных пациентов достигала 43,8%. При локализации язвы в двенадцатиперстной кишке процент инфицированных больных СД был близким – 45,8%. Лица с СД 2 и ЯБ, которые получали инсулин, чаще были инфицированы *H. pylori* (в 61,4%), чем принимающие ПССП без инсулина (в 42,6%). Мы выяснили, что возможной причиной такого сравнительно невысокого процента инфицированных *H. pylori* лиц с СД и ЯБ мог быть прием антибиотиков более чем половиной пациентов, на протяжении последнего года по причине, не связанной с ЯБ. В другом исследовании была обнаружена примерно одинаковая частота инфицированности *H. pylori* у пациентов с СД и без этого заболевания (92,1 и 90,9% при ЯБ с диабетом и без него, 87,5 и 85% – при хроническом гастрите с диабетом и без него; $p < 0,05$). Однако при оценке степени инфицированности *H. pylori* сравнительный анализ показал значительные различия по этому показателю в группах с СД и без СД [43].

ЭРАДИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Если рассмотреть отечественные и зарубежные исследования по изучению эффективности антихеликобактерной терапии (АХТ) у пациентов с СД, то их результаты достаточно противоречивы [43]. Невысокую эффективность эрадикационной АХТ показали в своих работах Gasbarrini A. et al. (1999). У больных без СД процент эрадикации *H. pylori* составлял 92%, у пациентов с СД 1 – только 65%, при этом разница была достоверной [44]. Еще одно исследование установило, что у больных СД 2 при применении тройной терапии степень эрадикации бактерий *H. pylori* равнялась лишь 50% [40]. Работа А.М. Мкртумяна и соавт. (2010) стала одним из исследований, в котором было обследовано 320 пациентов с СД 2 и гастродуоденальными заболеваниями. В нем были получены более низкие результаты эрадикационной терапии у пациентов с СД и гастродуоденальными язвами по сравнению с больными ЯБ, не страдающими диабетом (50 и 85% соответственно; $p < 0,05$).

Добавим, что в этом исследовании использовалась 7-дневная стандартная тройная схема антихеликобактерной терапии [45].

Учитывая, что за последние 10–15 лет изменились подходы к диагностике и лечению хеликобактериоза, снизилась эффективность классических схем первой и второй линий эрадикации [11], мы провели свое исследование по этой теме. Всего для обследования нами было привлечено 138 больных в возрасте от 35 до 70 лет. Все они страдали СД 2, а также одним из хронических гастроудоденальных заболеваний (ХГДЗ) – ЯБ, хроническим эрозивным и неэрозивным гастроудоденитом. У всех пациентов был выявлен хеликобактериоз в соответствии с методиками, рекомендованными членами экспертного Совета Российской гастроэнтерологической ассоциации по хеликобактериозу и Маастрихтом V и VI (2015–2022). Целью исследования стала оценка эффективности различных современных схем лечения хеликобактериоза у больных СД 2 и ХГДЗ [46]. Мы использовали классические схемы терапии хеликобактериоза, а также схемы, модифицированные нами и ранее не применявшиеся для лечения пациентов ХГДЗ и СД 2.

Все пациенты с хеликобактериозом, ХГДЗ и СД 2 в зависимости от варианта АХТ были разделены нами на 4 группы. Первая группа пациентов получала классическую тройную терапию (ТТ – омепразол, амоксициллин и кларитромицин в стандартных дозировках) при длительности лечения 10 дней. Второй группе назначалась оптимизированная тройная терапия (ОТТ) с заменой омепразола на рабепразол как на более эффективный ингибитор протонной помпы. Наряду с рабепразолом эти пациенты получали кларитромицин и амоксициллин в стандартных дозировках, но длительность терапии была уже 14 дней. В третьей группе применялась усиленная оптимизированная тройная терапия (УОТТ), которая заключалась в добавлении к рабепразолу и антибиотикам на весь срок лечения висмута трикалия дигидрата (240 мг 2 раза/сут) и пробиотика, содержащего *Saccharomyces boulardii* (500 мг 2 раза/сут). Наконец, четвертая группа получала в течение 14 дней квадротерапию без препарата висмута – усиленную сочетанную терапию (УСТ), которая включала рабепразол, амоксициллин, кларитромицин, метронидазол + пробиотик с *S. boulardii*. Последний препарат и определял усиление стандартной сочетанной терапии. В схему лечения ХГДЗ во всех группах, помимо препаратов для АХТ, входили спазмолитики, прокинетики, антациды. Для получения клинической и эндоскопической ремиссии было решено продлить терапию ингибитором протонной помпы до 1 мес с использованием препарата, изначально назначенного в каждой группе.

При применении любой из 4 вышеназванных схем отмечалась клиническая эффективность

лечения, симптомы ХГДЗ регрессировали на протяжении в среднем $6,8 \pm 1,3$ дней. У большинства больных СД и ХГДЗ вышепредставленные схемы АХТ приводили и к эндоскопической ремиссии. Вместе с тем процент эффективности у разных схем терапии был различным. Так, при назначении ТТ (первая группа) заживления язв и эрозий верхних отделов ЖКТ происходило только в 71,8% случаев. Лечение ОТТ (вторая группа) приводило к эндоскопической ремиссии у 80,6% больных, но достоверной разницы с ТТ статистически определено не было. Самую большую положительную эндоскопическую эффективность показала УСТ (четвертая группа) – 97,2%, и это было достоверно выше, чем при использовании ТТ и ОТТ. УОТТ (третья группа) в 91,2% случаев приводила к ремиссии ХГДЗ в виде заживления язв и эрозий, стихания активности гастрита. Это было достоверно больше, чем при ТТ, но статистически не отличалось от схем ОТТ и УСТ.

Важнейшим критерием при использовании различных схем АХТ для нас был результат эрадикации *H. pylori* после курса терапии. При ТТ (омепразол + амоксициллин + кларитромицин 10 дней) эрадикация этого патогена наблюдалась лишь в 68,7% случаев, что было самым низким показателем среди всех назначавшихся нами схем лечения. Более высокий процент эрадикации инфекции был установлен при назначении ОТТ (рабепразол + амоксициллин + кларитромицин 14 дней) – 80,6%. В случае применения УОТТ (рабепразол + амоксициллин + кларитромицин + висмута трикалия дигидрат + *S. boulardii* 14 дней) этот показатель составил 94,1%, что достоверно превосходило две первые схемы лечения. Наконец, при УСТ (рабепразол + амоксициллин + метронидазол + *S. boulardii* 14 дней) процент эрадикации *H. pylori* достиг самого высокого значения – 97,2%, и это также оказалось достоверно выше, чем при применении ТТ и ОТТ. Если проанализировать причину эффективности УОТТ и УСТ, то, вероятно, она обусловлена наличием препарата висмута и пробиотика в составе первой из этих схем, и наличием метронидазола и пробиотика – во второй. Наши результаты не противоречат данным гастроэнтерологической литературы, где отмечалось, что добавление к классическим схемам первой линии эрадикации *H. pylori* препаратов висмута и пробиотиков на 10–15% повышает эффективность лечения [47].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

В нашем исследовании мы не могли обойти вопрос о возможных нежелательных эффектах разных схем антихеликобактерной терапии, которые

являются ненужными для пациента и могут даже приводить к прекращению приема назначенных препаратов. В научной литературе имеются данные о выраженности и частоте побочных эффектов при назначении различных схем эрадикации *H. pylori*, но выводы этих исследований весьма неоднозначны; так, встречаемость нежелательных явлений в них колеблется в больших пределах — от 19 до 58% [48–50]. В рандомизированном исследовании, проведенном в Италии, было показано, что терапия с использованием висмута и таких антибактериальных препаратов, как метронидазол и тетрациклин, приводила к развитию побочных реакций у 47% пациентов [51]. Спектр нежелательных эффектов при назначении классических схем АХТ определен как весьма широкий: в него входят тошнота, изменение вкуса, общая слабость, вздутие, диарея, аллергическая сыпь и ряд других, более редких симптомов.

Для выяснения частоты нежелательных явлений у наших больных, которым назначались разные схемы АХТ, мы проанализировали у них появление жалоб и клинических симптомов в процессе использования этих схем. Распространенность таких явлений колебалась от 23,5 до 47,2%. Самой неблагоприятной схемой лечения оказалась ОТТ — 47,2% случаев развития нежелательных эффектов. При назначении ТТ этот показатель равнялся 40,8%. Лучшие результаты переносимости терапии показали схемы УСТ и УОТТ — 27,8 и 23,5% случаев развития побочных эффектов соответственно. В попытке объяснить выявленную закономерность можно предположить, что такие низкие показатели по нежелательным явлениям две последние схемы имели благодаря включению в них пробиотика [46].

СД, особенно второго типа, нередко сопровождается и поражением тонкого кишечника, чему есть веские причины. У 80% пациентов с длительным анамнезом СД обнаруживаются моторные нарушения в тонком кишечнике. Почти у 23% пациентов выявлялось замедление кишечного транзита, что было наиболее частым сопутствующим интестинальным нарушением [52]. Дисбиотические нарушения в тонком и толстом кишечнике до степени дисбактериоза, по данным различных исследований, находили у больных СД в 30–80% случаев [53]. В одной работ, выполненной в последние годы было определено, что у 59% пациентов с СД 2, имевших среднюю и тяжелую степени тяжести заболевания, наблюдался дисбактериоз кишечника II степени [54]. Все вышеперечисленное создает условия для формирования у таких больных синдрома избыточного бактериального роста (СИБР). К сожалению, исследований по этой проблеме пока очень мало. В одной из них развитие СИБР у больных СД 2 было диагностировано в 65% случаев, при этом

исследуемые имели декомпенсированный СД с высоким уровнем глюкозы крови [55]. В другом испытании, с небольшим числом пациентов, был сделан вывод о более высокой частоте СИБР в тонком кишечнике у пациентов с СД в сравнении с общей популяцией [56].

Отметим, что симптомы СИБР зачастую неспецифичны, поэтому его клиническая диагностика довольно сложна. Несмотря на сложности в интерпретации соответствующих данных, нами были проанализированы клинические симптомы, которые могли свидетельствовать о наличии СИБР у больных диабетом. Согласно полученным результатам, у наших пациентов наблюдалась высокая частота встречаемости СИБР в тонком кишечнике — в 63,7% случаев. В группе пациентов с ХГДЗ, но без СД 2, СИБР отмечался достоверно реже, чем при сочетании этих патологий — в 24,6% случаев ($p < 0,05$). На наличие СИБР в тонком кишечнике у больных СД 2 указывали такие жалобы, как урчание в животе, абдоминальная боль/дискомфорт, метеоризм, неустойчивый стул, стеаторея, диарея, похудание за последние 6 мес. Обратим внимание, что в это исследование нами были включены пациенты с СД 2 и ХГДЗ, при этом мы не изучали встречаемость и клинику СИБР у больных только СД 2. В последнем случае следует ориентироваться на данные других исследований, приведенных выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не вызывает сомнений, что СД практически всегда ухудшает течение любого соматического заболевания, имевшегося до него или возникшего позже [1]. Представленный обзор наглядно свидетельствует, что при диабете в той или иной степени поражается пищеварительный тракт и в большей степени его верхние отделы [2]. От 40 до 80% больных с СД 1 и СД 2 страдают органическими или функциональными заболеваниями ЖКТ [2, 4, 23]. Знание особенностей клиники, диагностики и лечения патологии ЖКТ при СД дают возможность врачам грамотно подойти к курации таких пациентов, которые должны находиться под наблюдением разных специалистов — эндокринологов, гастроэнтерологов, терапевтов.

В приведенном обзоре отражены последние данные о патологии пищевода, гастродуоденальной зоны и тонкого кишечника при СД. Представлены и оригинальные результаты, которые мы получили, обследуя пациентов с СД на протяжении почти 20 лет. Надеемся, что эти сведения помогут практическим врачам улучшить ведение таких больных. В конечном счете именно для этого необходимы научные исследования в разных областях теоретической и практической медицины.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудряков С.В. О национальном регистре сахарного диабета: распространенность инсулиннезависимого сахарного диабета и его осложнений. Проблемы эндокринологии. 1996; 42(4): 3–9. [Dedov I.I., Sunstov Yu.I., Kudryakov S.V. On the national registry of diabetes mellitus: The prevalence of non-insulin-dependent diabetes mellitus and its complications. Problemy endocrinologii = Problems of Endocrinology. 1996; 42(4): 3–9 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14341/probl12063>. EDN: CFGYHV.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.Ф. Эндокринология. Учебник. М.: Медицина. 2007: с. 46–67. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Fadeev V.F. Endocrinology. M.: Meditsina. 2007: pp. 46–67 [In Russ.]].
3. Finlay J. On the nature and treatment of diabetes mellitus. Amsterdam. 1985; 563 p.
4. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога. РМЖ. 2005; 13(26): 1706–1712. [Lazebnik L.B., Zvenigorodskaya L.A., Egorova E.G. Metabolic syndrome from the perspective of a gastroenterologist. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal. 2005; 13(26): 1706–1712 [In Russ.]]. EDN: ZORSYV.
5. Голубятникова Г.А., Боканева И.А. К вопросу о состоянии функции желудка при сахарном диабете. Терапевтический архив. 1971; (8): 54. [Golubyatnikova G.A., Bokaneva I.A. To the question of the state of the function of the stomach in diabetes mellitus. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive. 1971; (8): 54 [In Russ.]].
6. Радбиль О.С., Вайнштейн С.Г. Эндокринная система и желудок. Казань. Издательство Казанского государственного университета. 1973; 328 с. [Radbil O.S., Vainshtein S.G. Endocrine system and stomach. Kazan: Kazan State University Publishing House. 1973; 328 pp. [In Russ.]].
7. Гребенев А.Л., Баранская Е.К., Зефирова Г.С. с соавт. Язвенная болезнь и сахарный диабет. Клиническая медицина. 1987; (11): 106–113. [Grebenev A.L., Baranskaya E.K., Zefirova G.S. Peptic ulcer and diabetes mellitus. Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine. 1987; (11): 106–113 [In Russ.]].
8. Fixa B., Komarcova O. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with diabetes mellitus. Act Med Scand. 1984; 175: 161.
9. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения. СПб: СОТИС. 1997; 76 с. [Grigoriev P.Ya., Yakovenko E.P. Diagnosis and treatment of diseases of the digestive system. Saint Petersburg: SOTIS. 1997; 76 pp. [In Russ.]]. ISBN: 5-85503-113-6.
10. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009; (6): 4–12. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. Multicenter study «Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia» (MEGRE): First results. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology. 2009; (6): 4–12 [In Russ.]]. EDN: LOBGHQ.
11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. с соавт. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(4): 70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020; 30(4): 70–97 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>. EDN: JZRRPD.
12. Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y. et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastroesophageal reflux symptoms: A meta-analysis. Gut. 2018; 67(3): 430–40. <https://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589>.
13. Кокина Н.И. Особенности клиники, диагностики и лечения рефлюксной болезни пищевода, сочетающейся с сахарным диабетом. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М. 1998; 25 с. [Kokina N.I. Features of the clinic, diagnosis and treatment of reflux disease of the esophagus, combined with diabetes mellitus. Abstract of the dissertation for the scientific degree of PhD in Medical Sciences. Moscow. 1998; 25 pp. [In Russ.]].
14. Федорченко Ю.Л., Корнеева Н.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и влияние на нее глюкозолowering терапии при сахарном диабете 2 типа. Казанский медицинский журнал. 2010; 91(6): 758–762. [Fedorchenko Yu.L., Korneeva N.V. Gastroesophageal reflux disease and the effect of glucose-lowering therapy on it in type 2 diabetes. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal. 2010; 91(6): 758–762 [In Russ.]]. EDN: NQULBD.
15. Кириллов Д.А. Клинические и функционально-морфологические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при сахарном диабете. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М. 2002; 22 с. [Kirillov D.A. Clinical and functional-morphological features of gastroesophageal reflux disease in diabetes mellitus. Abstract of the dissertation for the scientific degree of PhD in Medical Sciences. Moscow. 2002; 22 pp. [In Russ.]].
16. Корнеева Н.В., Федорченко Ю.Л. Влияние инсулина на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при сахарном диабете 2 типа. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2011; (1): 43–48. [Korneeva N.V., Fedorchenko Yu.L. The effect of insulin on the course of gastroesophageal reflux disease in type 2 diabetes mellitus. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina = Bulletin of Saint Petersburg State University. Medicine. 2011; (1): 43–48 [In Russ.]]. EDN: NUHIAZ.
17. Федорченко Ю.Л., Корнеева Н.В. Влияние инсулинотерапии на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при сахарном диабете 2 типа. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; (11): 35–39. [Fedorchenko Yu.L., Korneeva N.V. Influence of insulin therapy on the course of gastroesophageal reflux disease in type 2 diabetes. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology. 2010; (11): 35–39 [In Russ.]]. EDN: MXTWSP.
18. Калинина Н.А., Кардаков Ю.И. Функциональное состояние главных пищеварительных желез у больных сахарным диабетом. Клиническая медицина. 1972; (7): 51–54. [Kalinina N.A., Kardakov Yu.I. Functional state of the main digestive glands in patients with diabetes mellitus. Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine. 1972; (7): 51–54 [In Russ.]].
19. Joslin E. The treatment of diabetes mellitus. Philadelphia. 1969; p. 40.
20. Dotevall G. Gastric emptying in diabetes mellitus. Act Med Scand. 1961; 170: 423–29. <https://dx.doi.org/10.1111/j.0954-6820.1961.tb00255.x>.
21. Баранская Е.К., Ивашкин В.Т. Клинический спектр предраковой патологии желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002; 12(3): 7–14. [Baranskaya E.K., Ivashkin V.T. Clinical spectrum of precancerous pathology of the stomach. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. 2002; 12(3): 7–14 [In Russ.]].

22. Федорченко Ю.Л., Коблова Н.М., Обухова Г.Г. Особенности течения хронических гастродуоденальных язв при сахарном диабете и лечение их квамателом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002; 12(2): 82–88. [Fedorchenko Yu.L., Koblova N.M., Obukhova G.G. Features of the course of chronic gastroduodenal ulcers in diabetes mellitus and their treatment with Kvamatel. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii i hepatologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. 2002; 12(2): 82–88 (In Russ.).]
23. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Доскина Е.В., Черникова Н.А. Алгоритм диагностики и управления сахарным диабетом 2 типа: клинические рекомендации для практикующих врачей. М. 2007; с. 13–14. [Ametov A.S., Demidova T.Yu., Doskina E.V., Chernikova N.A. Algorithm for the diagnosis and management of type 2 diabetes mellitus: Clinical guidelines for practitioners. Moscow. 2007; pp. 13–14 (In Russ.).]
24. Радбиль О.С., Вайнштейн С.Г. Эндокринная система и желудок. Казань. Издательство Казанского государственного университета. 1999; с. 247–319 с. [Radbil O.S., Vainshtein S.G. Endocrine system and stomach. Kazan: Kazan State University Publishing House. 1999; pp. 247–319 (In Russ.).]
25. Утешев А.Б., Умбетбаева З.Н., Макашев Ж.К. Кислотопродуцирующая функция желудка при сахарном диабете. Клиническая лабораторная диагностика. 1997; (7): 54–58. [Uteshev A.B., Umbetbaeva Z.N., Makashev Zh.K. Acid-producing function of the stomach in diabetes mellitus. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics. 1997; (7): 54–58 (In Russ.).]
26. Марков И.Н. Особенности течения и хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у больных сахарным диабетом. Хирургия. 1972; (10): 10–16. [Markov I.N. Features of the course and surgical treatment of gastric and duodenal ulcer in patients with diabetes mellitus. Khirurgiya = Surgery. 1972; (10): 10–16 (In Russ.).]
27. Федорченко Ю.Л. Хронические гастродуоденальные язвы у больных сахарным диабетом. Проблемы эндокринологии. 2003; 49(1): 7–12. [Fedorchenko Yu.L. Chronic gastroduodenal ulcers in patients with diabetes mellitus. Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology. 2003; 49(1): 7–12 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.14341/probl11321>. EDN: MNJFGD.
28. Барановский А.Ю., Шукина О.Б., Назаренко Л.И. Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori*. Клиническая фармакология и терапия. 1999; (1): 54–58. [Baranovsky A.Yu., Schukina O.B., Nazarenko L.I. Eradication therapy of *Helicobacter pylori*. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy. 1999; (1): 54–58 (In Russ.).]
29. Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь. М.: Медицина. 1987; 56 с. [Vasilenko V.Kh., Grebenev A.L., Sheptulin A.A. Ulcer disease. Moscow: Meditsina. 1987; 56 pp. (In Russ.).]
30. Федорченко Ю.Л., Мартынюк М.В. Эффективность различных схем антихеликобактерной терапии для пациентов с хроническими гастродуоденальными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа. Фарматека. 2018; (2): 69–73. [Fedorchenko Yu.L., Martynyuk M.V. Efficacy of various anti-*Helicobacter* therapy regimens for patients with chronic gastroduodenal diseases and type 2 diabetes. Farmateka. 2018; (2): 69–73 (In Russ.).] EDN: YQRNIT.
31. Гребенев А.Л., Баранская Е.К. Неэффективность H2-блокаторов в лечении язвенной болезни у больных сахарным диабетом. Медицинский реферативный журнал. 1983; (3): 494. [Grebenev A.L., Baranskaya E.K. Inefficiency of H2-blockers in the treatment of peptic ulcer in patients with diabetes mellitus. Meditsinskiy referativnyy zhurnal = Medical Abstract Journal. 1983; (3): 494 (In Russ.).]
32. Смолянинов А.Б. Кислотная желудочная секреция у больных сахарным диабетом при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Сахарный диабет. 2000; (4): 8–12. [Smolyaninov A.B. Acid gastric secretion in patients with diabetes mellitus and duodenal ulcer. Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus. 2000; (4): 8–12 (In Russ.).] EDN: QILLIF.
33. Смолянинов А.Б., Новицкий В.А., Лебедев Н.Н. Состояние кислотообразующей функции желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, сочетанной с сахарным диабетом. Клиническая медицина. 2001; 79(8): 44–47. [Smolyaninov A.B., Novitsky V.A., Lebedev N.N. The state of the acid-forming function of the stomach in patients with duodenal ulcer, combined with diabetes mellitus. Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine. 2001; 79(8): 44–47 (In Russ.).]
34. Федорченко Ю.Л., Мартынюк М.В. Новые подходы к антихеликобактерной терапии больных хроническими гастродуоденальными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа. Дальневосточный медицинский журнал. 2018; (4): 6–12. [Fedorchenko Yu.L., Martynyuk M.V. New approaches to anti-*Helicobacter* therapy in patients with chronic gastroduodenal diseases and type 2 diabetes. Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal. 2018; (4): 6–12 (In Russ.).] EDN: YTUANZ.
35. Мартынов В.Л., Хайридинов А.Х. Этиопатогенез и анализ антибиотикотерапии при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Бюллетень сибирской медицины. 2015; 14(3): 49–62. [Martynov V.L., Khairidinov A.Kh. Etiopathogenesis and analysis of antibiotic therapy in the syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine. Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine. 2015; 14(3): 49–62 (In Russ.).] EDN: UBDTPB.
36. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet. 1984; 1(8390): 1311–15. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)91816-6](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(84)91816-6).
37. Ruggiero P. *Helicobacter pylori* infection: What's new. Curr Opin Infect Dis. 2012; 25(3): 337–44. <https://dx.doi.org/10.1097/QCO.0b013e3283531f7c>.
38. Go M.F. Review article: Natural history and epidemiology *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther. 2002; 16 Suppl 1: 3–15. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.0160s1003.x>.
39. Мартынюк М.В., Молчанова О.В. Выбор схемы эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* инфекции с позиций фармакоэкономического анализа. Здравоохранение Дальнего Востока. 2015; (1): 32–36. [Martynyuk M.V., Molchanova O.V. The choice of the scheme of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection from the standpoint of pharmacoeconomic analysis. Zdravookhraneniye Dal'nego Vostoka = Healthcare of the Far East. 2015; (1): 32–36 (In Russ.).] EDN: UKJWPD.
40. Kojecky V., Roubalik J., Bartonikova N. *Helicobacter pylori* in patients with diabetes mellitus. Vnitri Lekarstvi. 1993; 39(6): 581–84.
41. Гордиенко С.А., Алексеенко С.А., Яценко Е.А., Камалова О.К. Клинико-иммунологические особенности хеликобактериоза у больных сахарным диабетом. Четвертая Российская гастроэнтерологическая неделя: тезисы докладов. М. 1998; 65 с. [Gordienko S.A., Alekseenko S.A., Yatsenko E.A., Kamalova O.K. Clinical and immunological features of helicobacteriosis in patients with diabetes mellitus. Fourth Russian Gastroenterological Week: abstracts. Moscow. 1998; p. 65. (In Russ.).]
42. Федорченко Ю.Л., Мартынюк М.В., Жмеренецкий К.В. с соавт. Схемы антихеликобактерной терапии больных хроническими гастродуоденальными заболеваниями и сахарным диабетом II типа. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; (6): 22–28. [Fedorchenko Yu.L., Martynyuk M.V., Zhmerenetsky K.V. et al. Schemes of anti-*Helicobacter* therapy in patients with chronic gastroduodenal diseases and type II diabetes. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019; (6): 22–28 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-166-6-22-28>. EDN: LXNMKU.

43. Мамаев И.В., Андреев Н.Г., Вальцова Е.Д. Использование суточного мониторинга рН желудочного сока для оценки эффективности противоязвенной терапии. *Терапевтический архив*. 2000; 72(2): 8–11. [Мамаев И.В., Андреев Н.Г., Вальцова Е.Д. The use of daily monitoring of gastric pH to assess the effectiveness of antiulcer therapy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2000; 72(2): 8–11 (In Russ.).] EDN: TEKFUV.
44. Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D. et al. Insulin-dependent diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 11(7): 713–16. <https://dx.doi.org/10.1097/00042737-199907000-00005>.
45. Мкртумян А.М., Казюлин А.Н., Баирова К.И. Частота и степень инфицированности хеликобактером при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2010; 13(1): 77–79. [Mkrutyanyan A.M., Kazulin A.N., Bairova K.I. Incidence and graveness of *Helicobacter* infection in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2010; 13(1): 77–79 (In Russ.).] EDN: MBPMPFJ.
46. Федорченко Ю.Л., Мартынюк М.В., Тагрыт И.В., Конева О.А. Антихеликобактерная терапия и ее влияние на синдром избыточного бактериального роста в тонком кишечнике у больных хроническими гастродуоденальными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2022; (3): 17–24. [Fedorchenko Yu.L., Martynyuk M.V., Tagryt I.V., Koneva O.A. Antihelicobacter therapy and its effect on the syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine in patients with chronic gastroduodenal diseases and type 2 diabetes mellitus. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal*. 2022; (3): 17–24 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-3-3>. EDN: HULZOW.
47. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. с соавт. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). *Сахарный диабет*. 2015; 18(1S): 1–112. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (7th edition). *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2015; 18(1S): 1–112 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.14341/DM20151S1-112>. EDN: TKQSSN.
48. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Оптимизация лечения заболеваний, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*, с учетом современных рекомендаций. В сборнике: Актуальные вопросы оздоровления детей и подростков с помощью стационарзамещающих технологий. Сборник работ, посвященный 65-летию Консультативно-диагностического центра для детей № 2. СПб.: ООО «ИнформМед». 2016; с. 37–48. [Uspensky Yu.P., Baryshnikova N.V. Optimization of the treatment of diseases associated with *H. pylori* infection, taking into account modern recommendations. In the collection: Current issues of improving the health of children and adolescents using hospital-replacement technologies. Collection of works dedicated to the 65th anniversary of the Consultative and Diagnostic Center for Children No. 2. Saint Petersburg; InformMed LLC 2016; 37–48 pp. (In Russ.).] EDN: VSSEDF.
49. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. М.: Медпрактика-М. 2003; 35 с. [Isakov V.A., Domaradsky I.V. *Helicobacteriosis*. Moscow: Medpraktika-M. 2003; 35 pp. (In Russ.).] ISBN: 5-901654-47-1.
50. Calvet X., Ducons J., Bujanda L. et al.; Hp Study Group of the Asociación Española de Gastroenterología. Seven versus ten days of rabeprazole triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter randomized trial. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(8): 1696–701. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.50019.x>.
51. Perri F., Festa R., Clemente R. et al. Two «Rescue» therapies for *H. pylori* infected patients after failure of standard triple therapies: a randomized study. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(1): 58–62. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03452.x>.
52. Лейтес Ю.Г., Галстян Г.Р., Марченко Е.В. Гастроэнтерологические осложнения сахарного диабета. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2007; (2): 25–32. [Leites Yu.G., Galstyan G.R., Marchenko E.V. Gastroenterological complications of diabetes. *Prilozheniye k zhurnalu Consilium Medicum = Gastroenterology. Supplement to Consilium Medicum*. 2007; (2): 25–32 (In Russ.).] EDN: RXDXKD.
53. Плотникова Е.Ю., Борщ М.В., Краснова М.В., Баранова Е.Н. Некоторые аспекты диагностики и лечения избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике. *Лечащий врач*. 2013; (2): 56. [Plotnikova E.Yu., Borshch M.V., Krasnova M.V., Baranova E.N. Some aspects of diagnostics and treatment of excessive bacterial contamination of the small intestine in clinical practice. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*. 2013; (2): 56 (In Russ.).] EDN: SJACPP.
54. Козыренко Ю.В., Бакумов П.А. Метаболические эффекты «Астролина» (препарата на основе инулина) у больных сахарным диабетом 2 типа. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2008; (4): 17–18. [Kozyrenko Yu.V., Bakumov P.A. Metabolic effects of Astrolin (a drug based on inulin) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Volgograd State Medical University*. 2008; (4): 17–18 (In Russ.).] EDN: KYMDHN.
55. Плотникова Е.Ю., Краснова М.В., Баранова Е.Н., Борщ М.В. Непрошенные гости: избыточный бактериальный рост в тонкой кишке. Что делать? *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2013; (1): 36–41. [Plotnikova E.Yu., Krasnova M.V., Baranova E.N., Borshch M.V. Uninvited guests: bacterial overgrowth in the small intestine. What to do? *Gastroenterologiya. Prilozheniye k zhurnalu Consilium Medicum = Gastroenterology. Supplement to Consilium Medicum*. 2013; (1): 36–41 (In Russ.).] EDN: RXDZUL.
56. Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника: взгляд на проблему. *Фарматека*. 2009; (2): 8–16. [Belousova E.A. Syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine in the light of the general concept of intestinal dysbacteriosis: A look at the problem. *Farmateka*. 2009; (2): 8–16 (In Russ.).] EDN: KZIEQL.

Поступила/Received: 21.03.2023

Принята в печать/Accepted: 21.09.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Юрий Леонидович Федорченко, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 680000, г. Хабаровск, ул. Карла Маркса, д. 35.

E-mail: ulfedmed@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7832-0133>

Наталья Вячеславовна Корнеева, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 680000, г. Хабаровск, ул. Карла Маркса, д. 35.

E-mail: gladkova1982@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9878-180X>

Марина Владимировна Мартынюк, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 680000, г. Хабаровск, ул. Карла Маркса, д. 35.

E-mail: m20675@yandex.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9202-6886>

Ирина Владимировна Тагрыт, к.м.н., доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 680000, г. Хабаровск, ул. Карла Маркса, д. 35.

E-mail: i20675@yandex.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0882-2223>

ABOUT THE AUTHORS:

Yuri L. Fedorchenko, MD, professor, professor of the Department of faculty and polyclinic therapy with a course of endocrinology, Far Eastern State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 680000, r Khabarovsk, 35 Karla Marksa Str.

E-mail: ulfedmed@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7832-0133>

Natalya V. Korneeva, MD, professor, head of the Department of faculty and polyclinic therapy with a course of endocrinology, Far Eastern State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 680000, r Khabarovsk, 35 Karla Marksa Str.

E-mail: gladkova1982@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9878-180X>

Marina V. Martynyuk, PhD in Medical Sciences, assistant at the Department of hospital therapy, Far Eastern State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 680000, r Khabarovsk, 35 Karla Marksa Str.

E-mail: m20675@yandex.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9202-6886>

Irina V. Tagryt, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of faculty and polyclinic therapy with a course of endocrinology, Far Eastern State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 680000, r Khabarovsk, 35 Karla Marksa Str.

E-mail: i20675@yandex.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0882-2223>

©В.А. Приходько, С.В. Оковитый, А.Н. Куликов, 2023

ГЛИФЛОЗИНЫ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЗА ГРАНИЦАМИ ДИАБЕТА, КАРДИО- И НЕФРОПРОТЕКЦИИ

В.А. ПРИХОДЬКО¹, С.В. ОКОВИТЫЙ¹, А.Н. КУЛИКОВ²¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России

Аннотация. Глифлозины (ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров, SGLT) на сегодняшний день являются одной из наиболее многочисленных групп противодиабетических средств. Помимо прямого гипогликемизирующего действия, для этих препаратов установлено наличие широкого спектра плеiotропных эффектов, из которых наибольшую известность имеют кардио- и ренопротекторный. В последнее десятилетие не меньшее внимание исследователей привлекала способность глифлозинов оказывать благоприятное влияние на течение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), реализуемое через ряд вторичных механизмов. Настоящий обзор содержит данные об особенностях гепатопротекторного действия глифлозинов, а также анализ современного ландшафта клинических исследований этой группы препаратов при НАЖБП.

Ключевые слова: глифлозины, ингибиторы SGLT, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, гепатопротекторы.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: В.А. Приходько, С.В. Оковитый, А.Н. Куликов. Глифлозины при неалкогольной жировой болезни печени: перспективы применения за границами диабета, кардио- и нефропротекции.

Терапия. 2023; 9(7): 130–141.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.130-141>

GLIFLOZINS IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: PERSPECTIVES OF USE OUTSIDE DIABETES, CARDIAC AND NEPHROPROTECTION

PRIKHODKO V.A.¹, OKOVITY S.V.¹, KULIKOV A.N.²¹Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare of Russia²Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

Summary. Gliflozins (inhibitors of sodium glucose cotransporters, SGLT) are one of the most numerous groups of antidiabetic remedies today. In addition to the direct hypoglycemic action, these medicines have a wide range of pleiotropic effects, from which cardio- and renoprotective are the most well-known. In the last decade, at least equal attention of researchers has been attracted by the ability of gliflozins to have a positive effect on the course of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), realized through a number of secondary mechanisms. Current review contains data concerning the features of hepatoprotective effect of gliflozins, as well as an analysis of the current plan of clinical trials of this group of drugs in the case of NAFLD.

Key words: gliflozins, SGLT inhibitors, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, hepatoprotectors.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Prikhodko V.A., Okovity S.V., Kulikov A.N. Gliflozins in non-alcoholic fatty liver disease: Perspectives of use outside diabetes, cardiac and nephroprotection. Therapy. 2023; 9(7): 130–141. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.130-141>

ВВЕДЕНИЕ

Глифлозины представляют собой класс фармакологически активных соединений, способных к селективному обратимому ингибированию трансмембранных гликопротеинов – натрий-глюкозных котранспортеров (sodium/glucose cotransporter, SGLT; рис. 1). SGLT относятся к семейству транспортеров растворенных веществ 5 (solute carrier family 5, SLC5) и включают две изоформы, идентичные приблизительно на 58% [1].

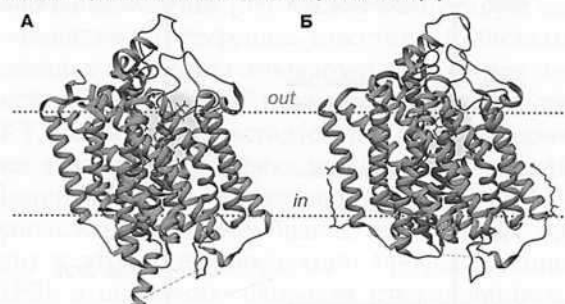
SGLT типа 1 экспрессируются в дистальной части извитого канальца почки и опосредуют реабсорбцию (3–10% в физиологических условиях и до 40% при блокаде SGLT типа 2) глюкозы из первичной мочи. SGLT типа 2 осуществляют натрий-зависимую реабсорбцию 90–97% глюкозы в проксимальных почечных канальцах [2]. Основные различия между двумя типами SGLT приведены в *таблице 1*.

Таблица 1. Основные различия между SGLT-1 и SGLT-2*

Характеристики	SGLT-1	SGLT-2
Ген	SLC5A1 (22p13.1)	SCL5A2 (16p11.2)
Экспрессия	Двенадцатиперстная кишка; в меньшей степени – желчный пузырь, миокард, толстая кишка, почки [3]	Почки; в меньшей степени – яички, яичники, щитовидная и предстательная железы [3]
Локализация в почке	Сегменты S2 и S3	Сегмент S1
Субстратная селективность	Глюкоза, галактоза	Глюкоза
Стехиометрия котранспорта натрий : глюкоза	2:1	1:1
Физиологическая функция	Кишечная абсорбция глюкозы и галактозы, почечная реабсорбция глюкозы	Почечная реабсорбция глюкозы
Процент кишечной абсорбции глюкозы	80% [4]	–
Процент почечной реабсорбции глюкозы	3–10% (при блокаде SGLT-2 – до 40%)	90–97%

Примечание: * – адаптировано из [2] с изменениями и дополнениями. SGLT – натрий-глюкозный котранспортер.

Рис. 1. Общий вид SGLT-1, связанного с LX2761 (А), и SGLT-2, связанного с эмпаглифлозином (Б)



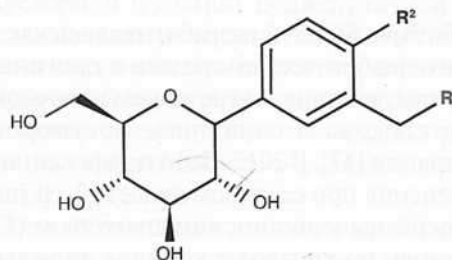
Примечание: SGLT – натрий-глюкозный котранспортер; out – внешняя сторона клеточной мембраны; in – внутренняя сторона клеточной мембраны.

История глифлозинов началась в 1835 г. с выделением из коры яблони структурного родоначальника группы – халкона флоризина – и последовавшего за этим открытия его способности вызывать глюкозурию [5]. На сегодняшний день известны следующие подгруппы глифлозинов.

1. Селективные ингибиторы SGLT-1: GSK-1614235; KGA-2727; мизаглифлозин.
2. Селективные ингибиторы SGLT-2: бексаглифлозин; дапаглифлозин; ипраглифлозин; канаглифлозин; лусеоглифлозин; ремоглифлозин; серглифлозин; тофоглифлозин; эмпаглифлозин; энавоглифлозин; эртуглифлозин.
3. Двойные ингибиторы SGLT-1/2: LX2761; ликоглифлозин; соаглифлозин.

В общем случае глифлозины являются С-гликозидами β-D-глюкозы с замещенной аномерной гидроксильной группой (рис. 2), одна-

Рис. 2. Общая формула наиболее известных глифлозинов



ко среди них встречаются соединения с несколько отличающейся структурой как гликона, так и агликона [6].

Имеющиеся на сегодня данные о селективности некоторых представителей группы глифлозинов отражены на рисунке 3.



Общие закономерности фармакокинетики глифлозинов подразумевают сравнительно высокую биодоступность при приеме внутрь, высокую степень связывания с белками и печеночный метаболизм с образованием фармакологически неактивных глюкуронидов и окисленных форм. В реакциях метаболизма принимают незначительное участие CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4 [13]. Эмпаглифлозин, канаглифлозин и эртуглифлозин являются субстратами гликопротеина P [14–16].

АНТИДИАБЕТИЧЕСКАЯ, КАРДИО- И НЕФРОПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЛИФЛОЗИНОВ

Ингибиторы SGLT-2 разрабатывались как новый класс антидиабетических средств с оригинальным механизмом действия – угнетением почечной реабсорбции глюкозы и снижением ее сывороточной концентрации [17]. В 2012–2014 гг. для клинического применения при сахарном диабете 2-го типа (СД 2) Европейским медицинским агентством (EMA) и Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) были одобрены дапаглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин [18–23]. В то время стандартной проблемой при появлении на рынке новых антидиабетических средств были опасения их неблагоприятных кардиоваскулярных эффектов, особенно развития или

утяжеления сердечной недостаточности [24–28]. Поэтому сердечно-сосудистые события стали предметом особенного внимания и при проведении рандомизированных клинических исследований (РКИ) с глифлозинами [29]. Однако итоги уже первого крупного исследования – EMPA-REG OUTCOME (2015) – показали, что такой ингибитор SGLT-2, как эмпаглифлозин не просто безопасен для больных СД 2 высокого сердечно-сосудистого риска, но и кардинально улучшает их кардиоваскулярный и «почечный» прогноз, снижая сердечно-сосудистую и общую смертность [30, 31]. Результаты КИ с канаглифлозином (CANVAS program, CREDENCE), дапаглифлозином (DECLARE-TIMI 58), а позднее и с сотаглифлозином (SOLOIST-WHF, SCORED) в целом подтвердили данные, полученные в EMPA-REG OUTCOME, что позволило говорить о класс-специфическом эффекте ингибиторов SGLT-2 [32–36]. Общим для всех изученных глифлозинов оказалось снижение числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и замедление прогрессирования дисфункции почек у больных СД 2.

Между тем от внимания исследователей не ускользнула диспропорция между «скромным» сахароснижающим эффектом ингибиторов SGLT-2 и «драматическим» улучшением исходов, а также отсутствие прямой связи между этими характеристиками. Довольно скоро была сформулирована и в дальнейшем частично экспериментально подтверждена гипотеза об универсальном кардиоренопротективном действии глифлозинов, выходящем за рамки лечения нарушений углеводного обмена [37–43].

Результаты РКИ не заставили себя долго ждать. В 2019 г. триумфально завершилось исследование DAPA-HF, доказавшее способность дапаглифлозина улучшать прогноз и снижать смертность больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с низкой фракцией выброса, среди которых больше половины составляли пациенты без нарушений углеводного обмена [44]. В следующем году сходные результаты у близкой по составу группы обследуемых были получены и в РКИ EMPEROR-Reduced, где применялся эмпаглифлозин [45]. Согласно анализу результатов этих исследований, у больных ХСН с низкой фракцией выброса столь же впечатляюще улучшились и «почечные» исходы. Как показали недавно завершённые РКИ EMPEROR-Preserved (2021) и DELIVER (2022), кардиоренопротективное действие ингибиторов SGLT-2 эмпаглифлозина и дапаглифлозина распространяется и на больных ХСН с сохраненной фракцией выброса независимо от наличия или отсутствия СД [46, 47]. У этих пациентов снизился риск обострения ХСН либо смерти от сердечно-сосудистых причин в сравнении с плацебо.

Не менее убедительными оказались и результа-

ты исследования ренопротективного потенциала глифлозинов. Так, по итогам РКИ DAPA-CKD ингибитор SGLT-2 дапаглифлозин в сравнении с плацебо снижал комбинированный риск стойкого снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации не менее чем на 50%, развития терминальной стадии заболевания почек или смерти от почечных или сердечно-сосудистых причин у больных хронической болезнью почек (ХБП) независимо от состояния углеводного обмена и функции почек [48]. Кроме того, лечение дапаглифлозином было ассоциировано со снижением кардиоваскулярной смертности и госпитализаций по поводу ХСН, а также смертности от всех причин. Назначение эмпаглифлозина больным ХБП, в свою очередь, приводило к улучшению комбинированного исхода – риска прогрессирования заболевания почек или смерти от сердечно-сосудистых причин как у пациентов с СД, так и без него [49].

Приведенные данные свидетельствуют об универсальных кардиоренопротективных свойствах ингибиторов SGLT-2, в первую очередь об их способности препятствовать прогрессированию ХСН и ХБП у широкого круга больных, а не только у лиц с СД. Однако признание этого факта, уже нашедшее отражение в современных рекомендациях по лечению СД, сердечной недостаточности и ХБП, поднимает вопрос о механизмах действия глифлозинов, в том числе их возможных плейотропных эффектах. И здесь открывается огромное поле для гипотез и дискуссий, которое не может быть охвачено рамками настоящей работы. Особое внимание привлекают метаболические и противовоспалительные эффекты глифлозинов, которые могут вносить немалый вклад в конечную эффективность этих лекарств и, кроме того, увеличивать число потенциальных мишеней терапии. В частности, широкие перспективы применения глифлозины могут иметь при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) – состоянии, тесно связанном с СД и диабетической нефропатией и уже поэтому вызывающем соблазн «убить двух зайцев одним выстрелом», если перефразировать оригинальное заглавие обзора японских исследователей, посвященного лечению НАЖБП [50].

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЛИФЛОЗИНОВ

Гепатотропная активность глифлозинов реализуется различными путями. Так, блокада SGLT-1 сопровождается угнетением постпрандиального всасывания глюкозы и галактозы в тонкой кишке, повышением сывороточных уровней инкретин-подобного пептида-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1), глюкозозависимого инсулинотропного пептида (glucose-dependent insulinotropic peptide, GIP) и пептида YY (peptide YY, PYY), а

также вносит определенный вклад в подавление канальцевой реабсорбции глюкозы [51].

GLP-1 – пептидный гормон, секретируемый L-клетками слизистой оболочки кишечника в ответ на поступление пищи в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [52]. Рецепторы GLP-1 обнаруживаются в поджелудочной железе, белой жировой ткани, печени, головном мозге, скелетных мышцах, почках и легких [53]. GLP-1 стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина β -клетками, подавляет секрецию глюкагона, оказывает анорексигенный эффект и угнетает перистальтику ЖКТ, повышает чувствительность периферических тканей к действию инсулина и замедляет липогенез [54, 55]. Активация рецепторов GLP-1, расположенных на мембранах гепатоцитов, приводит к угнетению продукции профиброгенного FGF21 и снижению скорости глюконеогенеза и интенсификации β -окисления высших жирных кислот. Кроме этого, GLP-1 и его миметики оказывают умеренное противовоспалительное действие за счет косвенного уменьшения продукции С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов (включая интерлейкин 6, фактор некроза опухоли-альфа) и хемокинов [55].

Пептид YY (пептид тирозин-тирозин, аноректический пептид) преимущественно секретируется L-клетками дистальных отделов кишечника. Этот инкретин подавляет желудочную и экзокринную панкреатическую секрецию, повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, стимулирует энергетический обмен и принимает участие в работе центральных механизмов постпрандиального чувства насыщения [56]. Одно из клинических исследований позволило установить, что улучшение функции печени на фоне терапии дапаглифлозином было ассоциировано со снижением сывороточных уровней дипептидилпептидазы-4, расщепляющей GLP-1 и другие инкретины [57].

К прямым эффектам ингибиторов SGLT-2 относят гипогликемизирующий и натрийуретический. Уменьшение гликемии происходит путем увеличения выведения глюкозы с мочой и не зависит от секреторной функции поджелудочной железы и чувствительности инсулинзависимых тканей к действию инсулина. Помимо этого, для этой группы соединений характерно наличие ряда вторичных механизмов действия, в том числе обуславливающих их эффективность в условиях патологий печени [2].

Так, при уменьшении концентраций глюкозы в плазме крови происходит сдвиг равновесия в сторону утилизации липидов, а также уменьшение инсулин/глюкагонового индекса, что вызывает интенсификацию кетогенеза, глюконеогенеза, гликогенолиза и β -окисления высших жирных кислот [58, 59]. Ингибиторы SGLT-2 снижают уровни лептина через подавление его секреции

адипоцитами [60, 61], что обуславливает анорексигенный эффект, способствует уменьшению инсулинорезистентности и препятствует активации звездчатых клеток печени, лежащей в основе фиброгенеза [62]. Увеличение сывороточных концентраций адипонектина на фоне терапии ингибиторами SGLT-2 уменьшает гиперинсулинемию, увеличивает чувствительность периферических тканей к действию инсулина и оказывает косвенное противовоспалительное действие путем ингибирования сигнального пути фактора некроза опухоли-альфа (tumour necrosis factor α , TNF α) [63].

Кроме этого, ингибиторы SGLT-2 способны угнетать активность симпатической нервной системы и усиливать влияние блуждающего нерва, что определяет их противовоспалительный эффект за счет подавления активации клеток Купфера [58]. Благодаря своему диуретическому и натрийуретическому действию, ингибиторы SGLT-2 могут оказывать положительное действие при портальной гипертензии и асците на фоне патологий печени [63].

Основные механизмы действия глифлозинов в условиях НАЖБП приведены на *рисунке 4*.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ПУБЛИКАЦИЙ О ПРИМЕНЕНИИ ГЛИФЛОЗИНОВ ПРИ НАЖБП

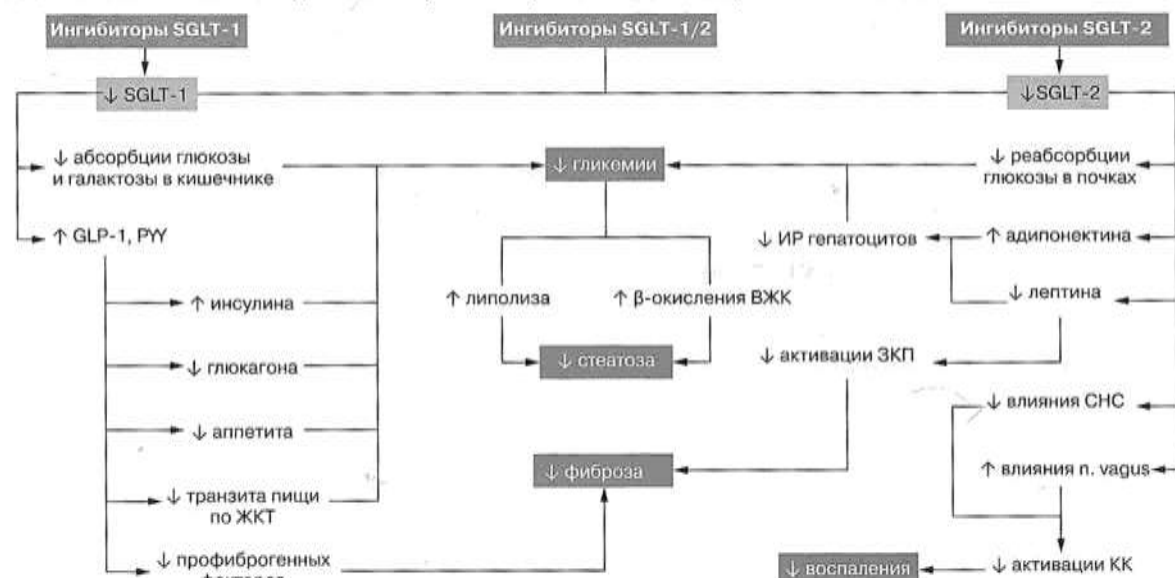
Поиск публикаций, посвященных клиническим исследованиям эффективности глифлозинов при НАЖБП, проводился в августе 2023 г. по базе данных MEDLINE (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) [64] с использованием поискового запроса:

ca: sodium-glucose transporter 2 inhibitors [Mesh] OR gliflozin [All Fields] OR empagliflozin [All Fields] OR canagliflozin [All Fields] OR dapagliflozin [All Fields] OR sotagliflozin [All Fields] OR ertugliflozin [All Fields] OR licogliflozin [All Fields] OR ipragliflozin [All Fields] OR remogliflozin [All Fields] OR bexagliflozin [All Fields] OR luseogliflozin [All Fields] OR mizagliflozin [All Fields] OR enavogliflozin [All Fields] OR sergliflozin [All Fields] OR tofogliflozin [All Fields] AND non-alcoholic fatty liver disease [Mesh] OR non-alcoholic steatohepatitis [All Fields] AND clinical trial [Publication Type].

Поиск проводимых на момент написания обзора клинических исследований выполнялся в августе 2023 г. по международному реестру клинических исследований Национального института здоровья США (<https://www.clinicaltrials.gov/>) [65] с использованием поискового запроса, содержащего наименование препарата и целевой патологии: «NASH – Nonalcoholic steatohepatitis; NAFLD – Nonalcoholic fatty liver disease»; по реестру клинических исследований Евросоюза (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>) [66] с использованием поискового запроса, включавшего наименование препарата + Nonalcoholic fatty liver disease; по реестру клинических исследований РФ ClinLine (<https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovanij.html>) [67] с использованием поискового запроса, содержащего название целевой патологии – «стеатогепатит (жировая болезнь печени)».

Алгоритм работы с источниками приведен на *рисунке 5*.

Рис. 4. Основные механизмы действия глифлозинов при неалкогольной жировой болезни печени



Примечание: SGLT – натрий/глюкозный котранспортер; GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1; PYY – пептид YY; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ИР – инсулинорезистентность; ВЖК – высшие жирные кислоты; ЗКП – звездчатые клетки печени; СНС – симпатическая нервная система; КК – клетки Купфера.



КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЛИФЛОЗИНОВ ПРИ НАЖБП

На настоящий момент большинство соединений из группы глифлозинов успели стать объектом клинических исследований, посвященных их эффективности при НАЖБП, как правило, сопутствующей СД 2. Исключение составляют LX2761, бексаглифлозин, мизаглифлозин, сотаглифлозин и энавоглифлозин – их оценка в качестве потенциальных средств терапии НАЖБП пока не проводилась [65–67].

Ингибиторы SGLT-2

Дапаглифлозин

Эффективность дапаглифлозина оценена в 7 проспективных КИ, что делает его одним из наиболее исследованных при НАЖБП глифлозинов.

По данным ретроспективного анализа, у пациентов с НАЖБП и СД 2 препарат оказывал положительное влияние на лобулярное воспаление, баллонную дистрофию гепатоцитов и фибротические изменения в печени, а также уменьшал активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) [68]. В проспективном КИ II фазы EFFECT-2 дапаглифлозин (10 мг/сут в течение 12 нед) значительно уменьшал уровни маркеров повреждения гепатоцитов, включая АЛТ, АСТ, ГГТП, цитокератин-18 (СК-18) и FGF21, а также снижал плотность жировой фракции при НАСГ и СД 2 [69].

Комбинация дапаглифлозин + метформин оказалась более эффективна в отношении нормализации уровня АЛТ и снижения массы тела, чем комбинация метформина с ситаглиптином или линаглиптином у пациентов с НАЖБП на фоне

СД 2 [70]. При параллельном сравнении с пиоглитазоном и глимепиридом дапаглифлозин продемонстрировал наиболее выраженное влияние на массу тела и степень висцерального ожирения, а по эффективности влияния на стеатоз печени был сопоставим с пиоглитазоном [71].

При оценке индекса FLI (Fatty Liver Index – индекс стеатоза печени) дапаглифлозин превосходил пиоглитазон [72], а в комбинации с эксенатидом эффективно снижал не только индекс FLI, но и FIB-4 [73]. По антифибротической активности, подтвержденной результатами оценки индекса APRI (Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index – индекс отношения АСТ/количество тромбоцитов) у пациентов с НАЖБП, СД 2 и фиброзом печени, дапаглифлозин не уступал пиоглитазону и значительно превосходил ситаглиптин [74]. Согласно данным Shimizu et al., дапаглифлозин эффективен против фиброза печени только на его продвинутых стадиях [75].

По данным небольшого пилотного КИ, дапаглифлозин может обладать терапевтической активностью при НАЖБП даже в отсутствие СД [76]. В настоящее время в пяти КИ 3–4-й фазы оценивается эффективность применения препарата у пациентов с различными стадиями заболевания, в том числе циррозом печени в исходе НАЖБП (NCT05849220), имеющих или не имеющих сопутствующий СД 2 (NCT05849220, NCT03723252, NCT05459701, NCT05308160, NCT05254626). В одном из КИ в качестве препарата сравнения планируется использовать пиоглитазон (NCT05254626).

Ипраглифлозин

Изучению возможностей применения ипраглифлозина при НАЖБП посвящено два завершенных КИ. Этот препарат (50 мг/сут в течение 16 нед) достоверно снижал индекс FLI у пациентов с СД 2 вне зависимости от изменения массы тела и объема подкожного и висцерального жира [77]. По данным ретроспективного исследования, ипраглифлозин уменьшал активность печеночных трансаминаз у пациентов с НАСГ и фиброзом печени, не уступая по эффективности ингибитору DPP4 ситаглиптину [78]. Ипраглифлозин сопоставим с пиоглитазоном в режиме монотерапии по противовоспалительной активности [79] и проявляет синергизм с комбинацией метформин + пиоглитазон, усиливая ее антистеатозное действие [80].

Длительная (50 мг/сут в течение 72 нед) терапия ипраглифлозином также была ассоциирована с уменьшением выраженности неалкогольного фиброза печени по данным гистологического исследования [81].

В настоящее время к проведению планируются 2 рандомизированных КИ с суммарным включением 160 пациентов с СД 2 и НАЖБП, посвящен-

ных сравнении эффективности канаглифлозина и пиоглитазона (NCT05513729, NCT05422092).

Канаглифлозин

Как и дапаглифлозин, канаглифлозин (100 мг/сут, 24–52 нед) оказывал положительное влияние на лобулярное воспаление, баллонную дистрофию гепатоцитов и фибротические изменения в печени и уменьшал активность печеночных ферментов при НАЖБП/фиброзе печени и СД 2 [68, 82]. Канаглифлозин селективно повышал чувствительность гепатоцитов, но не адипоцитов и клеток скелетных мышц к действию инсулина, а также снижал накопление триацилглицеролов в гепатоцитах. При этом эффективность препарата была выше у пациентов с подтвержденным стеатозом печени, чем в группе, имевшей только факторы предрасположенности к его развитию [83]. Антифибротический эффект канаглифлозина наблюдался также в условиях НАЖБП и фиброза печени в отсутствие СД [84] и был более заметен у пациентов с фиброзом 1-й стадии по сравнению со стадиями 2–3 [85].

Лусеоглифлозин

Лусеоглифлозин (2,5 мг/сут) превосходил метформин при оценке снижения выраженности стеатоза у пациентов с СД 2 и НАЖБП [86], а также способствовал уменьшению активности АЛТ, АСТ и ГГТП по сравнению с плацебо [87]. В то же время не было выявлено значимого влияния этого препарата на выраженность фиброза печени по результатам оценки уровней некоторых биомаркеров, индекса FIB-4 и шкалы фиброза при НАЖБП [87].

Ремоглифлозин

В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ, включившем 336 пациентов с НАЖБП на фоне СД 2, ремоглифлозин (ремоглифлозина этабонат; 50–1000 мг 2 раза/сут в течение 12 нед) уменьшал выраженность фиброза печени на 5–17% по результатам оценки с использованием индекса FIB-4 и шкалы фиброза при НАЖБП. У пациентов, получавших это лекарственное средство, также наблюдалось уменьшение активности АЛТ на 32–42% по сравнению с исходным уровнем [88]. Несмотря на положительные результаты, полученные в исследовании, о дальнейшем изучении ремоглифлозина в качестве средства лечения болезней печени неизвестно.

Тофоглифлозин

Эффективность тофоглифлозина при НАЖБП, сопутствующей СД 2, оценивалась в режиме монотерапии в сравнении с глимепиридом и пиоглитазоном, а также в комбинации с последним. Тофоглифлозин продемонстрировал более замет-

ное влияние на гистологические признаки поражения печени, включая воспаление и фиброз, нежели глимепирид [89], а также уменьшал стеатоз печени в равной степени с пиоглитазоном, но при этом значимо превосходил его по снижению массы тела [90]. При использовании комбинированного режима терапии был отмечен значительный синергизм между пиоглитазоном и тофоглифлозином во влиянии на стеатоз, неинвазивные маркеры фиброза печени, а также активность АЛТ [91].

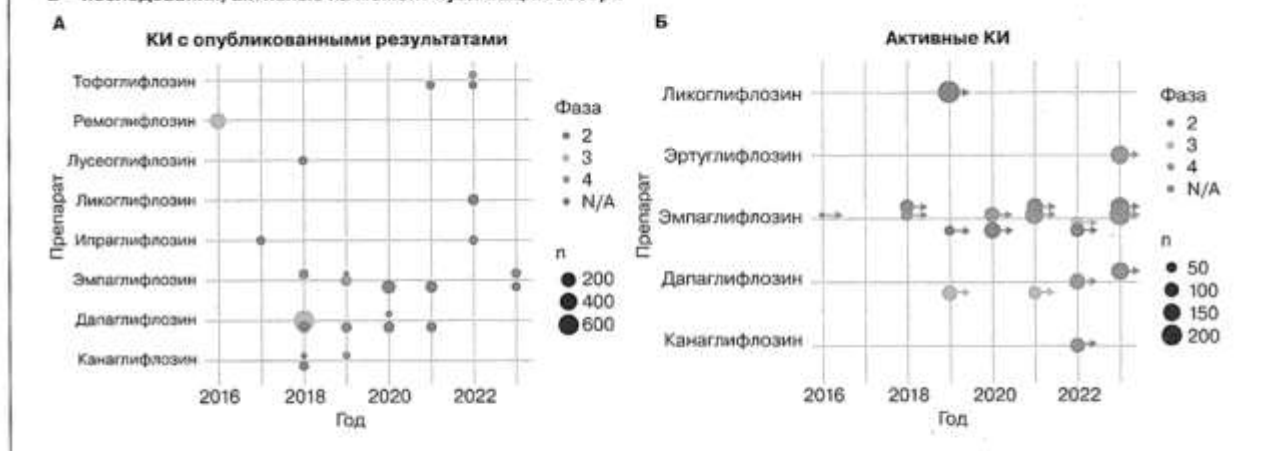
Эмпаглифлозин

Результаты ряда клинических исследований свидетельствуют о наличии у эмпаглифлозина (10 или 25 мг/сут) антистеатозной и антифибротической активности в условиях НАЖБП различных стадий на фоне СД 2 [92, 93]. Относительное снижение содержания липидов в печени при терапии этим глифлозином составляет 4–22% [94, 95] от исходного уровня и не коррелирует с уменьшением концентрации гликолизированного гемоглобина (HbA1c) или массы тела [94]. Снижение активности АЛТ под влиянием эмпаглифлозина также не зависит от указанных факторов и наблюдается в том числе у пациентов с субоптимальным гликемическим контролем [93]; при этом влияние препарата на уровни АСТ менее выражено [92].

В исследовании, посвященном оценке нормализации морфологических изменений печени под действием эмпаглифлозина при НАСГ, было установлено, что препарат значительно уменьшает стеатоз, фиброз и баллонную дистрофию гепатоцитов, но не оказывает заметного влияния на лобулярное воспаление [95]. По антистеатозной и антифибротической активности эмпаглифлозин превосходит пиоглитазон [96] и метформин [94]. По данным исследования II фазы, эти эффекты эмпаглифлозина наблюдаются и у пациентов с патологией печени, не имеющих СД 2 [97].

Эмпаглифлозин является безусловным лидером среди глифлозинов по числу активных КИ в области патологии печени. На сегодняшний день планируется оценка его эффективности при различных стадиях НАЖБП, включая цирроз печени неалкогольной этиологии, как в режиме монотерапии (6 КИ: NCT04642261, NCT05605158, NCT03867487, NCT05694923, NCT02964715, NCT05946148), так и в комбинации с другими агентами, включая пиоглитазон (NCT04976283, NCT03646292, NCT05942963), пан-PPAR-агонист ланифибранор (NCT05232071), аналог GLP-1 семаглутид (NCT04639414), метформин (NCT05041673) и экспериментальные соединения MET409 (NCT04702490) и VI 685509 (2021-005171-40). В качестве препаратов сравнения будут выступать как пиоглитазон, так и сравнительно более новые ланифибранор и дулаглутид. Характерной тенденцией является значительное количество КИ с

Рис. 6. Клинические исследования (КИ), посвященные эффективности препаратов группы глифлозинов при неалкогольной жировой болезни печени: А – исследования с опубликованными результатами; Б – исследования, активные на момент публикации обзора



включением пациентов, имеющих НАЖБП без СД 2 (NCT04642261, NCT05605158).

Эртуглифлозин

Эртуглифлозин – один из новейших ингибиторов SGLT-2, продемонстрировавших потенциальное гепатопротекторное действие. По данным post hoc-анализа, в исследованиях серии VERTIS с участием больных СД 2 эртуглифлозин (5 или 15 мг/сут в течение 52 нед) способствовал нормализации активности печеночных трансаминаз, но не влиял на значение индекса фиброза печени FIB-4 [98]. Препарат планируется оценить на предмет эффективности при НАЖБП на фоне СД 2 в обеих дозах в исследовании 4-й фазы с включением 164 пациентов (NCT05644717).

Двойные ингибиторы SGLT-1/2

Ликоглифлозин

В клиническом исследовании IIa фазы (n=107 пациентов), ликоглифлозин (LIK066; 150 мг/сут в течение 12 нед) значительно уменьшал относительное содержание липидов в печени (на 38,7%), активность АЛТ (на 32%), АСТ (на 32%) и ГГТП (на 36%) по сравнению с плацебо. В дозе 30 мг/сут препарат снижал уровни АСТ и ГГТП, но оказывал лишь незначительное влияние на активность АЛТ и выраженность стеатоза печени. У 77 и 49% пациентов, получавших ликоглифлозин в высокой

и низкой дозах соответственно, отмечалось развитие диареи, в подавляющем большинстве случаев носившей нетяжелый характер [99].

Эффективность, безопасность и переносимость комбинации ликоглифлозина, агониста фарнезоидных X-рецепторов тропифексора и их комбинации оцениваются в рандомизированном двойном слепом мультицентровом исследовании ELIVATE, первичной конечной точкой в котором служит разрешение фиброза печени и/или НАСГ (NCT04065841).

Краткая графическая характеристика распределения объектов и времени проведения последних КИ, посвященных эффективности глифлозинов при НАЖБП, отражена на рисунке 6.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ показывает, что глифлозины обладают потенциалом для эффективного лечения НАЖБП за счет своей способности уменьшать уровни печеночных ферментов, снижать выраженность стеатоза и фиброза печени, улучшать печеночную и системную инсулинорезистентность, снижать массу тела и т.д. Учитывая высокую коморбидность НАЖБП, особое значение имеет способность этой группы препаратов уменьшать кардиологические и нефрологические риски пациентов как на фоне СД 2, так и без него.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Abdul-Ghani M.A., Norton L., DeFronzo R.A. Role of sodium-glucose cotransporter 2 [SGLT 2] inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2011; 32(4): 515–31. <https://dx.doi.org/10.1210/er.2010-0029>.
2. Fonseca-Correa J.L., Correa-Rotter R. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors mechanisms of action: A review. *Front Med [Lausanne]*. 2021; 8: 777861. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.777861>.
3. Fagerberg L., Hallstrom B.M., Oksvold P. et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics.* 2014; 13(2): 397–406. <https://dx.doi.org/10.1074/mcp.M113.035600>.
4. Roder P.V., Geillinger K.E., Zietek T.S. et al. The role of SGLT1 and GLUT2 in intestinal glucose transport and sensing. *PLoS One.* 2014; 9(2): e89977. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0089977>.

5. Ehrenkranz J.R.L., Lewis N.G., Kahn C.R., Roth J. Phlorizin: A review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005; 21(1): 31–38. <https://dx.doi.org/10.1002/dmrr.532>.
6. Haider K., Pathak A., Rohilla A. et al. Synthetic strategy and SAR studies of C-glucoside heteroaryls as SGLT2 inhibitor: A review. *Eur J Med Chem.* 2019; 184: 111773. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111773>.
7. Shibazaki T., Tomae M., Ishikawa-Takemura Y. et al. KGA-2727, a novel selective inhibitor of a high-affinity sodium glucose cotransporter [SGLT1], exhibits antidiabetic efficacy in rodent models. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012; 342(2): 288–96. <https://dx.doi.org/10.1124/jpet.112.193045>.
8. Madaan T., Akhtar M., Najmi A.K. Sodium glucose CoTransporter 2 [SGLT2] inhibitors: Current status and future perspective. *Eur J Pharm Sci.* 2016; 93: 244–52. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2016.08.025>.
9. Cinti F., Moffa S., Impronta F. et al. Spotlight on ertugliflozin and its potential in the treatment of type 2 diabetes: Evidence to date. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 2905–19. <https://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S114932>.
10. Inoue T., Takemura M., Fushimi N. et al. Mizagliflozin, a novel selective SGLT1 inhibitor, exhibits potential in the amelioration of chronic constipation. *Eur J Pharmacol.* 2017; 806: 25–31. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.04.010>.
11. Bays H.E., Kozlovski P., Shao Q. et al. Licogliflozin, a novel SGLT1 and 2 inhibitor: Body weight effects in a randomized trial in adults with overweight or obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2020; 28(5): 870–81. <https://dx.doi.org/10.1002/oby.22764>.
12. Yang Y.S., Min K.W., Park S.O. et al. Efficacy and safety of monotherapy with enavogliflozin in Korean patients with type 2 diabetes mellitus: Results of a 12-week, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Diabetes Obes Metab.* 2023; 25(8): 2096–104. <https://dx.doi.org/10.1111/dom.15080>.
13. DrugBank. URL: <https://go.drugbank.com/> [date of access – 14.08.2023].
14. European Medicines Agency (EMA). Jardiance 25 mg film-coated tablets. Summary of product characteristics. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_en.pdf [date of access – 14.08.2023].
15. European Medicines Agency (EMA). Invokana 100 mg film-coated tablets. Summary of product characteristics. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_en.pdf [date of access – 14.08.2023].
16. European Medicines Agency (EMA). Steglatro 15 mg film-coated tablets. Summary of product characteristics. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/steglatro-epar-product-information_en.pdf [date of access – 14.08.2023].
17. Oku A., Ueta K., Arakawa K. et al. T-1095, an inhibitor of renal Na⁺-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes. *Diabetes.* 1999; 48(9): 1794–800. <https://dx.doi.org/10.2337/diabetes.48.9.1794>.
18. European Medicines Agency (EMA). Forxiga EPAR. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga> [date of access – 14.08.2023].
19. U.S. Food and Drug Administration. Drug approval package: Farxiga [dapagliflozin] tablets NDA #202293. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/202293Orig1s000TOC.cfm [date of access – 14.08.2023].
20. U.S. Food and Drug Administration [FDA]. Drug approval package: Invokana [canagliflozin] tablets NDA #204042. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204042Orig1s000TOC.cfm [date of access – 14.08.2023].
21. European Medicines Agency (EMA). Invokana EPAR. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/invokana> [date of access – 14.08.2023].
22. U.S. Food and Drug Administration [FDA]. FDA approves Jardiance to treat type 2 diabetes [Press release]. URL: <https://wayback.archive-it.org/7993/20161022200046/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm407637.htm> [date of access – 14.08.2023].
23. Jardiance EPAR. European Medicines Agency (EMA). URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance> [date of access – 14.08.2023].
24. Lago R.M., Singh P.P., Nesto R.W. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: A meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet.* 2007; 370(9593): 1129–36. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61514-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61514-1).
25. Pantalone K.M., Kattan M.W., Yu C. et al. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: A retrospective analysis. *Acta Diabetol.* 2009; 46(2): 145–54. <https://dx.doi.org/10.1007/s00592-008-0090-3>.
26. Tzoulaki I., Molokhia M., Curcin V. et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: Retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ.* 2009; 339: b4731. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.b4731>.
27. Scirica B.M., Braunwald E., Raz I. et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation.* 2014; 130(18): 1579–88. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389>.
28. Gilbert R.E., Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet.* 2015; 385(9982): 2107–17. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61402-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61402-1).
29. Guidance for industry: Diabetes mellitus evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research [CDER]. December 2008. URL: <https://www.federalregister.gov/documents/2008/12/19/E8-30086/guidance-for-industry-on-diabetes-mellitus-evaluating-cardiovascular-risk-in-new-antidiabetic> [date of access – 14.08.2023].
30. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373(22): 2117–28. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.
31. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M. et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375(4): 323–34. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>.
32. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377(21): 644–57. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.
33. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B. et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 380(24): 2295–306. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa181174>.
34. Wiviott S., Raz I., Bonaca M.P. et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380(4): 347–57. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.
35. Bhatt D.L., Szarek M., Steg P.G. et al.; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med.* 2021; 384(2): 117–28. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>.

36. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B. et al.; SCORED Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2021; 384(2): 129–39. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>.
37. Куликов А.Н., Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю. с соавт. Эффекты эмпаглифлозина при экспериментальной модели хронической сердечной недостаточности у крыс с нормогликемией. *Журнал сердечная недостаточность.* 2016; 17(6): 454–460 [Kulikov A.N., Okovity S.V., Ivkin D.Yu. et al. Effects of empagliflozin in an experimental model of chronic heart failure in normoglycemic rats. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost' = Russian Heart Failure Journal.* 2016; 17(6): 454–460 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18087/rhfj.2016.6.2289>. EDN: XIMJFR.
38. Byrne N.J., Parajuli N., Lvasseur J.L. et al. Empagliflozin prevents worsening of cardiac function in an experimental model of pressure overload-induced heart failure. *JACC Basic Transl Sci.* 2017; 2(4): 347–54. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacbts.2017.07.003>.
39. Lim V.G., Bell R.M., Arjun S. et al. SGLT2 inhibitor, canagliflozin, attenuates myocardial infarction in the diabetic and nondiabetic heart. *JACC Basic Transl Sci.* 2019; 4(1): 15–26. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.10.002>.
40. Yurista S.R., Sillje H.H.W., Oberdor-Maass S.U. et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(7): 862–73. <https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1473>
41. Zhang Y., Nakano D., Guan Y. et al. A sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor attenuates renal capillary injury and fibrosis by a vascular endothelial growth factor-dependent pathway after renal injury in mice. *Kidney Int.* 2018; 94(3): 524–35. <https://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2018.05.002>.
42. Cassis P., Locatelli M., Cerullo D. et al. SGLT2 inhibitor dapagliflozin limits podocyte damage in proteinuric nondiabetic nephropathy. *JCI Insight.* 2018; 3(15): e98720. <https://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.98720>
43. Yamato M., Kato N., Kakino A. et al. Low dose of sodium-glucose transporter 2 inhibitor ipragliflozin attenuated renal dysfunction and interstitial fibrosis in adenine-induced chronic kidney disease in mice without diabetes. *Metabol Open.* 2020; 7: 100049. <https://dx.doi.org/10.1016/j.metop.2020>
44. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E. et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381(21): 1995–2008. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
45. Packer M., Anker S.D., Butler J. et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020; 383(15): 1413–24. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>.
46. Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Ferreira J.P. et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021; 385(16): 1451–61. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.
47. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Claggett B. et al.; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2022; 387(12): 1089–98. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>.
48. Heerspink H.J., Stefansson B.V., Correa-Rotter R. et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020; 383(15): 1436–46. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.
49. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington W.G., Staplin N., Wanner C. et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2023; 388(2): 117–27. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>.
50. Sumida Y., Yoneda M., Toyoda H. et al.; Japan Study Group Of NAFLD JSG-NAFLD. Common drug pipelines for the treatment of diabetic nephropathy and hepatopathy: Can we kill two birds with one stone? *Int J Mol Sci.* 2020; 21(14): 4939. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms21144939>.
51. Rieg J.A.D., Rieg T. What does SGLT1 inhibition add: Prospects for dual inhibition. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21(Suppl 2): 43–52. <https://dx.doi.org/10.1111/dom.13630>.
52. Sharma D., Verma S., Vaidya S. et al. Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges. *Biomed Pharmacother.* 2018; 108: 952–62. <https://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.088>.
53. Wang X.C., Gusdon A.M., Liu H., Qu S. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on non-alcoholic fatty liver disease and inflammation. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(40): 14821–30. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14821>.
54. Samson S.L., Sathyanarayana P., Jogi M. et al. Exenatide decreases hepatic fibroblast growth factor 21 resistance in non-alcoholic fatty liver disease in a mouse model of obesity and in a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2011; 54(12): 3093–100. <https://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2317-z>.
55. Karra E., Chandarana K., Batterham R.L. The role of peptide YY in appetite regulation and obesity. *J Physiol.* 2009; 587(Pt 1): 19–25. <https://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2008.164269>.
56. Aso Y., Kato K., Sakurai S. et al. Impact of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on serum levels of soluble dipeptidyl peptidase-4 in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Clin Pract.* 2019; 73(5): e13335. <https://dx.doi.org/10.1111/ijcp.13335>.
57. Sumida Y., Yoneda M., Tokushige K. et al. Hepatoprotective effect of SGLT2 inhibitor on nonalcoholic fatty liver disease. *Diab Res Open Access.* 2020; 2(S1): 17–25. <https://dx.doi.org/10.36502/2020/droa.6159>.
58. Mistry S., Eschler D.C. Euglycemic diabetic ketoacidosis caused by SGLT2 inhibitors and a ketogenic diet: A case series and review of literature. *AACE Clin Case Rep.* 2021; 7(1): 17–19. <https://dx.doi.org/10.1016/j.aace.2020.11.009>.
59. Packer M. Do sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors prevent heart failure with a preserved ejection fraction by counterbalancing the effects of leptin? A novel hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20(6): 1361–66. <https://dx.doi.org/10.1111/dom.13229>.
60. Joshi S.S., Singh T., Newby D.E., Singh J. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: Mechanisms of action in heart failure. *Heart.* 2021; 107(13): 1032–38. <https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318060>.
61. Cheng F., Su S., Zhu X. et al. Leptin promotes methionine adenosyltransferase 2A expression in hepatic stellate cells by the downregulation of E2F-4 via the β -catenin pathway. *FASEB J.* 2020; 34(4): 5578–89. <https://dx.doi.org/10.1096/fj.201903021RR>.
62. Wu P., Wen W., Li J. et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effect of SGLT2 inhibitor on blood leptin and adiponectin level in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2019; 51(8): 487–94. <https://dx.doi.org/10.1055/a-0958-2441>.
63. Hsiang J.C., Wong V.W.S. SGLT2 Inhibitors in liver patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18(10): 2168–72.e2. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.021>.
64. PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> [date of access – 14.08.2023].
65. ClinicalTrials.gov. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/> [date of access – 14.08.2023].
66. EudraCT [European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database]. URL: <https://eudract.ema.europa.eu/> [date of access – 14.08.2023].

67. ClinLine. URL: <https://clinline.ru/> [date of access – 14.08.2023].
68. Arase Y, Shiraishi K, Anzai K. et al. Effect of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors on liver fat mass and body composition in patients with nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Clin Drug Investig.* 2019; 39(7): 631–41. <https://dx.doi.org/10.1007/s40261-019-00785-6>.
69. Eriksson J.W., Lundkvist P., Jansson P.A. et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: A double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia.* 2018; 61(9): 1923–34. <https://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4675-2>.
70. Choi D.H., Jung C.H., Mok J.O. et al. Effect of dapagliflozin on alanine aminotransferase improvement in type 2 diabetes mellitus with non-alcoholic fatty liver disease. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018; 33(3): 387–94. <https://dx.doi.org/10.3803/EnM.2018.33.3.387>.
71. Kinoshita T., Shimoda M., Nakashima K. et al. Comparison of the effects of three kinds of glucose-lowering drugs on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A randomized, open-label, three-arm, active control study. *J Diabetes Investig.* 2020; 11(6): 1612–22. <https://dx.doi.org/10.1111/jdi.13279>.
72. Cho K.Y., Nakamura A., Omori K. et al. Favorable effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, on non-alcoholic fatty liver disease compared with pioglitazone. *J Diabetes Investig.* 2021; 12(7): 1272–77. <https://dx.doi.org/10.1111/jdi.13457>.
73. Gastaldelli A., Repetto E., Guja C. et al. Exenatide and dapagliflozin combination improves markers of liver steatosis and fibrosis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22(3): 393–403. <https://dx.doi.org/10.1111/dom.13907>.
74. Koutsovasilis A., Sotiropoulos A., Peppas T. et al. Effectiveness of dapagliflozin in nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes patients compared to sitagliptin and pioglitazone. *Proceedings of the EASD Meeting-2017.* 2017; (1): 12.
75. Shimizu M., Suzuki K., Kato K. et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21(2): 285–92. <https://dx.doi.org/10.1111/dom.13520>.
76. Ribeiro Dos Santos L., Baer Filho R. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease with dapagliflozin in non-diabetic patients. *Metabol Open.* 2020; 5: 100028. <https://dx.doi.org/10.1016/j.metop.2020.100028>.
77. Takase T., Nakamura A., Miyoshi H. et al. Amelioration of fatty liver index in patients with type 2 diabetes on ipragliflozin: an association with glucose-lowering effects. *Endocr J.* 2017; 64(3): 363–67. <https://dx.doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0295>.
78. Seko Y., Sumida Y., Tanaka S. et al. Effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor on liver function tests in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res.* 2017; 47(10): 1072–78. <https://dx.doi.org/10.1111/hepr.12834>.
79. Ito D., Shimizu S., Inoue K. et al. Comparison of ipragliflozin and pioglitazone effects on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A randomized, 24-week, open-label, active-controlled trial. *Diabetes Care.* 2017; 40(10): 1364–72. <https://dx.doi.org/10.2337/dc17-0518>.
80. Han E., Lee Y.H., Lee B.W. et al. Ipragliflozin additively ameliorates non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes controlled with metformin and pioglitazone: A 24-week randomized controlled trial. *J Clin Med.* 2020; 9(1): 259. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9010259>.
81. Takahashi H., Kessoku T., Kawanaka M. et al. Ipragliflozin improves the hepatic outcomes of patients with diabetes with NAFLD. *Hepatol Commun.* 2022; 6(1): 120–32. <https://dx.doi.org/10.1002/hep4.1696>.
82. Inoue M., Hayashi A., Taguchi T. et al. Effects of canagliflozin on body composition and hepatic fat content in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Investig.* 2019; 10(4): 1004–11. <https://dx.doi.org/10.1111/jdi.12980>.
83. Cusi K., Bril F., Barb D. et al. Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21(4): 812–21. <https://dx.doi.org/10.1111/dom.13584>.
84. Itani T., Ishihara T. Efficacy of canagliflozin against nonalcoholic fatty liver disease: A prospective cohort study. *Obes Sci Pract.* 2018; 4(5): 477–82. <https://dx.doi.org/10.1002/osp4.294>.
85. Shibuya T., Fushimi N., Kawai M. et al. Luseogliflozin improves liver fat deposition compared to metformin in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease: A prospective randomized controlled pilot study. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20(2): 438–42. <https://dx.doi.org/10.1111/dom.13061>.
86. Sumida Y., Murotani K., Saito M. et al. Effect of luseogliflozin on hepatic fat content in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease: A prospective, single-arm trial [LEAD trial]. *Hepatol Res.* 2019; 49(1): 64–71. <https://dx.doi.org/10.1111/hepr.13236>.
87. Wilkison B., Cheatham B., Walker S. et al. Remogliflozin etabonate reduces FIB-4 and NAFLD Fibrosis Scores in type 2 diabetic subjects. *Hepatology.* 2016; [Suppl 1]: 548A.
88. Takeshita Y., Honda M., Harada K. et al. Comparison of tofogliflozin and glimepiride effects on nonalcoholic fatty liver disease in participants with type 2 diabetes: A randomized, 48-week, open-label, active-controlled trial. *Diabetes Care.* 2022; 45(9): 2064–75. <https://dx.doi.org/10.2337/dc21-2049>.
89. Yoneda M., Honda Y., Ogawa Y. et al. Comparing the effects of tofogliflozin and pioglitazone in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus (ToPiND study): A randomized prospective open-label controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021; 9(1): e001990. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001990>.
90. Yoneda M., Kobayashi T., Honda Y. et al. Combination of tofogliflozin and pioglitazone for NAFLD: Extension to the ToPiND randomized controlled trial. *Hepatol Commun.* 2022; 6(9): 2273–85. <https://dx.doi.org/10.1002/hep4.1993>.
91. Sattar N., Fitchett D., Hantel S. et al. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: Results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Diabetologia.* 2018; 61(10): 2155–63. <https://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4702-3>.
92. Shao S.C., Kuo L.T., Chien R.N. et al. SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes with non-alcoholic fatty liver diseases: an umbrella review of systematic reviews. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020; 8(2): e001956. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001956>.
93. Kuchay M.S., Krishan S., Mishra S.K. et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial (E-LIFT trial). *Diabetes Care.* 2018; 41(8): 1801–8. <https://dx.doi.org/10.2337/dc18-0165>.
94. Kahl S., Gancheva S., Straßburger K. et al. Empagliflozin effectively lowers liver fat content in well-controlled type 2 diabetes: A randomized, double-blind, phase 4, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2020; 43(2): 298–305. <https://dx.doi.org/10.2337/dc19-0641>.
95. Lai L.L., Vethakkan S.R., Nik Mustapha N.R. et al. Empagliflozin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Dig Dis Sci.* 2020; 65(2): 623–31. <https://dx.doi.org/10.1007/s10620-019-5477-1>.

96. Chehrehgosha H., Sohrabi M.R., Ismail-Beigi F. et al. Empagliflozin improves liver steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Ther.* 2021; 12(3): 843–61. <https://dx.doi.org/10.1007/s13300-021-01011-3>.
97. Taheri H., Malek M., Ismail-Beigi F. et al. Effect of empagliflozin on liver steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease without diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Adv Ther.* 2020; 37(11): 4697–708. <https://dx.doi.org/10.1007/s12325-020-01498-5>.
98. Gallo S., Calle R.A., Terra S.G. et al. Effects of ertugliflozin on liver enzymes in patients with type 2 diabetes: A post-hoc pooled analysis of phase 3 trials. *Diabetes Ther.* 2020; 11(8):1849–60. <https://dx.doi.org/10.1007/s13300-020-00867-1>.
99. Harrison S.A., Manghi F.P., Smith W.B. et al. Licogliflozin for nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Nat Med.* 2022; 28(7):1432–38. <https://dx.doi.org/10.1038/s41591-022-01861-9>.

Поступила/Received: 01.08.2023

Принята в печать/Accepted: 30.09.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Вероника Александровна Приходько, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А.

E-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>

Сергей Владимирович Оковитый, д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А.

E-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Александр Николаевич Куликов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

E-mail: ankulikov2005@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>

ABOUT THE AUTHORS:

Veronika A. Prihodko, assistant at the Department of pharmacology and clinical pharmacology, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 197022, Saint Petersburg, 14 lit. A Professora Popova Str.

E-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>

Sergey V. Okovity, MD, professor, head of the Department of pharmacology and clinical pharmacology, Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 197022, Saint Petersburg, 14 lit. A Professora Popova Str.

E-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Alexander N. Kulikov, MD, professor, head of the Department of propaedeutics of internal diseases, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 197022, Saint Petersburg, 6–8 Lva Tolstogo Str.

E-mail: ankulikov2005@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>

©Е.А. Шестакова, А.А. Лазарева, Н.В. Мазурина, К.А. Комшилова, Е.В. Ершова, 2023

ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ КАК СПОСОБ РЕАЛИЗАЦИИ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА

Е.А. ШЕСТАКОВА, А.А. ЛАЗАРЕВА, Н.В. МАЗУРИНА, К.А. КОМШИЛОВА, Е.В. ЕРШОВА

Государственный научный центр РФ ФГБОУ ВО «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Минздрава России, г. Москва



Аннотация. Междисциплинарный подход является «золотым стандартом» лечения ожирения, однако требует от пациента регулярных визитов к врачу. Исследования последних лет убедительно демонстрируют перспективность внедрения телемедицинских технологий, которые включают дистанционное консультирование, использование мобильных приложений, трекеров активности и др. Телемедицинские консультации (ТМК) обладают огромным потенциалом в плане оказания медицинской помощи пациентам с избыточной массой тела и ожирением. В предлагаемом обзоре показан успешный опыт иностранных коллег в применении ТМК для лечения ожирения, позволяющий сравнить эффективность этого метода с классическим подходом к терапии рассматриваемого заболевания. Приведены примеры работ, где использовались смарт-приложения для получения дистанционных консультаций с диетологами, показаны конкретные инструменты, использованные в программах по снижению массы тела.

Ключевые слова: ожирение, избыточная масса тела, снижение массы тела, телемедицинские консультации, мультидисциплинарный подход.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. Публикация подготовлена в рамках Государственного задания 122012100180-0 «Механизмы дезадаптации двухуровневой системы регуляции аппетита при экзогенно-конституциональном ожирении с множественными осложнениями и способы ее коррекции».

Для цитирования: Е.А. Шестакова, А.А. Лазарева, Н.В. Мазурина, К.А. Комшилова, Е.В. Ершова. Телемедицинские технологии в лечении ожирения как способ реализации междисциплинарного подхода.

Терапия. 2023; 9(7): 142–151.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.142-151>

TELEMEDICAL TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF OBESITY AS A WAY OF INTERDISCIPLINARY APPROACH IMPLEMENTATION

SHESTAKOVA E.A., LAZAREVA A.A., MAZURINA N.V., KOMSHILOVA K.A., ERSHOVA E.V.

State Scientific Center of the Russian Federation, National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

Abstract. Interdisciplinary approach is the «gold standard» for treating obesity, but requires the patient to regularly visit the doctor. Research work in recent years has convincingly demonstrated the perspectives of telemedicine technologies' implementation, which include remote consultation, use of mobile applications, activity trackers, etc. Telemedicine consultations (TMC) have enormous potential in providing medical care to patients with overweight and obesity. Current review shows the successful experience of foreign colleagues in TMC use for the treatment of obesity, allowing us to compare the effectiveness of this method with the classical approach to the treatment of the disease. Examples of works where smart applications were used to obtain remote consultations with nutritionists are given, and specific tools used in weight loss programs are shown.

Key words: obesity, overweight, weight loss, telemedicine consultations, multidisciplinary approach.

The authors declare no conflict of interests. Publication was prepared within the framework of State assignment 122012100180-0 «Mechanisms of maladaptation of the two-level system of appetite regulation in case of exogenous constitutional obesity with multiple complications and methods of its correction».

For citation: Shestakova E.A., Lazareva A.A., Mazurina N.V., Komshilova K.A., Ershova E.V. Telemedical technologies in the treatment of obesity as a way of interdisciplinary approach implementation. *Therapy*. 2023; 9(7): 142–151.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.142-151>

АКТУАЛЬНОСТЬ

В наши дни распространенность ожирения представляет собой настолько серьезную проблему, что Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) еще в 1997 г. сочла возможным возвести ее в ранг неинфекционной эпидемии XXI в. Согласно статистическим данным, в США, Великобритании и Германии индекс массы тела (ИМТ), превышающий норму, встречается не менее чем у половины населения. В России, по данным исследования NATION, распространенность ожирения и избыточной массы тела достигает 66% [1].

Последние несколько десятилетий отмечается тенденция к расширению суточной калорийности рациона в сочетании с гиподинамичным образом жизни, что является провоцирующим фактором в развитии и распространении среди россиян ожирения и избыточной массы тела. Недостаточная физическая активность имеет глобальную стандартизированную по возрасту распространенность, которая равна 27,5% (95% доверительный интервал (ДИ): 25,0–32,2) [2].

Множество факторов риска развития ожирения указывают на значимость мультидисциплинарного подхода к терапии данного заболевания: в лечение таких пациентов вовлечены эндокринологи, диетологи, психологи, гастроэнтерологи, кардиологи, бариатрические хирурги и врачи других специальностей. Важность такого мультидисциплинарного подхода обозначена в международных и национальных консенсусах [3–4].

Учитывая, что лицам с ожирением необходимо длительное наблюдение различными специалистами, особенно актуальной становится возможность проведения телемедицинских консультаций (ТМК). ТМК открывают большие возможности для оказания медицинской помощи таким пациентам за счет доступности и персонализированного подхода. Важно, что телемедицинские технологии включают не только дистанционное консультирование, но и активное наблюдение за пациентами с использованием мобильных приложений, носимых трекеров активности и т.п. [5–12].

РЕАЛИЗАЦИЯ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ ОЖИРЕНИЯ

Ожирение относится к мультифакториальным состояниям, поэтому эффективность снижения массы тела будет зависеть от степени воздействия на факторы риска этого заболевания. В современных условиях лечение пациента с ожирением зачастую берет на себя один специалист, который может быть диетологом, эндокринологом, психологом, терапевтом или даже не иметь медицинского образования, как, например, фитнес-тренер. Это связано с сохраняющейся в обществе позицией, в соответствии с которой ожирение – это, скорее, не заболевание, а следствие неправильного образа жизни. Однако наличие избыточной массы тела запускает столько много патогенетических изменений, что они позволяют отнести ожирение к хроническим неинфекционным заболеваниям [13]. Разнообразие факторов риска развития ожирения определяет необходимость участия в лечении лиц с этим состоянием сразу нескольких специалистов, что и реализуется в мультидисциплинарном подходе.

Эффективность мультидисциплинарного подхода была продемонстрирована в ряде исследований. В одном из исследований он противопоставлялся стандартным диетологическим мероприятиям [14]. Под мультидисциплинарным подходом подразумевалось сочетание диетологического консультирования, программ физической подготовки, групповой когнитивно-поведенческой психотерапии и образовательных мероприятий для пациентов. По результатам 4-летнего наблюдения за пациентами, мультидисциплинарный подход позволил достичь лучших результатов в снижении массы тела, сохранении физической активности и контроле таких заболеваний, как артериальная гипертензия и дислипидемия.

Схожие результаты были продемонстрированы в российском исследовании «Жизнь легка», которое проводилось среди пациентов с избыточной массой тела или ожирением и сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) [15]. За один год в группе пациентов, находившихся под наблюдением мультидисциплинарной команды специалистов, было отмечено

снижение массы тела в среднем на 5,75%, тогда как в контрольной группе, посещавшей врача рутинно 1 раз в 3 мес, данный показатель снизился лишь на 1,15%. При этом отмечались значимые различия между группами в компенсации углеводного обмена: группа мультидисциплинарного подхода достигла целевого значения гликированного гемоглобина (HbA1c) на фоне снижения числа принимаемых сахароснижающих препаратов, тогда как в контроле существенной динамики HbA1c не наблюдалось.

Успех мультидисциплинарного подхода объясняется воздействием на множество факторов риска ожирения, а также фокусом на профилактику развития его осложнений. Какие же специалисты могут принимать участие в его реализации?

Роль эндокринолога в первую очередь заключается в исключении заболеваний, приводящих к увеличению массы тела. Ими могут быть гипотиреоз, эндогенный гиперкортицизм, гиперпролактинемия и др. Следует отметить, что многие эндокринные заболевания, за исключением гиперкортицизма, вызывают лишь небольшую прибавку массы тела. Частота эндокринных патологий как причин ожирения невелика, и Европейское общество эндокринологов (ESE) не рекомендует рутинный скрининг этих заболеваний, за исключением определения нарушений функции щитовидной железы [16]. Таким образом, всем пациентам с ожирением может быть рекомендован визит к эндокринологу, на котором врач определит необходимость дальнейшего углубленного обследования.

Специалистом, длительно наблюдающим пациентов с ожирением, обычно является диетолог. В его задачи входит составление рациона питания с учетом предпочтений пациента, сопутствующих состояний, наличия аллергических реакций и др. Чаще всего именно диетолог наблюдает пациента на протяжении длительного времени, при этом кратность консультаций в начале лечения может составлять 1 раз в 1–2 нед. Именно частое посещение врача пациентом с ожирением лежит в основе успеха последующей терапии [17].

Ограничение суточной калорийности рациона лежит в основе постепенного снижения массы тела, однако без увеличения физической активности происходит потеря мышечной массы и развитие саркопении [18]. Поэтому пациентам с ожирением необходимо обязательное консультирование врачами физической и реабилитационной медицины. В увеличении физических нагрузок важно реализовывать индивидуальный подход с учетом переносимости физических нагрузок, состояния опорно-двигательного аппарата, координации и устойчивости пациента, состояния периферического кровообращения и других показателей. По мере увеличения переносимости физических нагрузок врач физической и реабилитационной медицины

консультирует пациента по безопасным способам наращивания интенсивности упражнений.

Важная роль в лечении лиц с ожирением отводится психиатрам и психологам. Спектр работы этих специалистов очень велик: это и диагностика расстройств пищевого поведения, и проведение мотивационного интервьюирования, и консультирование пациентов с зависимостями. Расстройства пищевого поведения представляют собой психогенно обусловленные поведенческие синдромы, связанные с нарушениями в приеме пищи [19], для лечения которых применяется комбинация психофармакотерапии и психотерапии. Мотивационное интервьюирование представляет собой одно из направлений, которое основано на создании индивидуального подхода к снижению массы тела, поиске уникальных причин его состояния, укрепления мотивации и создания будущих целей для каждого пациента [20]. Консультации в рамках мотивационного интервью состоят из самых эффективных и в то же время простых приемов ведения беседы: вопросы, подведение итогов и регулярная поддержка. Наконец, один из важных компонентов работы психиатра – работа с зависимостями, к наиболее распространенным из которых относится курение. Эта вредная привычка выступает не только фактором риска сосудистых осложнений ожирения, но может быть и непосредственной причиной избыточной массы тела: в исследовании среди подростков было отмечено повышение ИМТ у лиц, подвергавшихся пассивному курению [21]. Поэтому отказ от курения должен позиционироваться как основной приоритет в терапии этого вида зависимости; при невозможности полного отказа от курения необходимо мотивировать пациента на снижение числа выкуриваемых сигарет или переход на продукты с пониженным риском в рамках концепции снижения вреда [22]. К таким продуктам относятся альтернативные источники никотина, такие как электронные системы нагревания табака. Польза применения таких систем заключается в снижении вдыхания продуктов горения табака, выступающих одними из основных факторов риска заболеваний, ассоциированных с курением.

Пациенту с ожирением также зачастую требуются консультации других специалистов: гастроэнтеролога, кардиолога, пульмонолога, гинеколога, уролога, ортопеда. В большинстве случаев врачи этих специальностей занимаются вопросами профилактики и лечения осложнений у лиц с ожирением. Одним из участников мультидисциплинарной команды является бариатрический хирург, привлекаемый к лечению пациентов с морбидным ожирением. Важная задача работы такой большой команды специалистов – согласованное, консенсусное решение по формулировке рекомендаций для пациента.

Таким образом, мультидисциплинарный подход очень важен для успешного лечения пациентов с ожирением, однако требует проведения множества консультаций. ТМК открывают возможности для регулярного консультирования пациента в удобное для него время, что улучшает приверженность к терапии.

ОПЫТ ЗАРУБЕЖНЫХ КОЛЛЕГ В ДИСТАНЦИОННОМ ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА: МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ПРОГРАММЫ ПО СНИЖЕНИЮ ВЕСА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТМК В США

Рабочая группа экспертов Академии питания и диетологии США пришла к выводу, что использование комбинации очных и телемедицинских консультаций в снижении массы тела эффективно и безопасно [10]. Жители Западной Виргинии занимают первое место в США по распространенности ожирения (37,7%), гипертонической болезни (ГБ, 42,7%) и СД 2 (15,0%), а каждый третий мужчина в этом штате имеет избыточный вес или ожирение [23].

Учитывая распространенность ожирения у жителей Западной Виргинии, а также преобладание сельской местности в регионе с трудностями в доступе к очным консультациям диетологов и/или нутрициологов, было проведено рандомизированное клиническое исследование (РКИ) по снижению веса с помощью возможностей ТМК среди мужчин среднего и пожилого возраста со множественными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. В него были включены мужчины ($n=961$) в возрасте 40–70 лет с ИМТ ≥ 30 кг/м² и наличием одного из следующих осложнений ожирения: ГБ, гиперлипидемия, нарушения углеводного обмена. Критериями исключения были наличие болезни почек, печени, перенесенные инсульты или инфаркты миокарда в течение последних 6 мес, использование препаратов инсулина, стероидов, витаминов или лекарств для снижения массы тела.

Участники исследования были разделены на две группы: в первую вошли пациенты, получавшие еженедельную поддержку от диетологов в виде ТМК, участникам второй группы ТМК между личными визитами не предоставлялись. Исследуемые обеих групп были приглашены на очную консультацию на 0, 6 и 12-й неделе программы. До начала программы всем участникам было проведено измерение состава и массы тела, предписано суточное потребление энергии на 500–750 ккал/сут ниже расчетной потребности (базовый обмен веществ оценивался с использованием формулы Маффина–Джеора), также всем пациентам был предоставлен образовательный справочник по питанию, включавший такие темы, как создание «здоровой тарелки», правильный выбор напитков

и примеры планирования приемов пищи, адаптированные из Диетических клинических рекомендаций для американцев 2015–2020 (Dietary Guidelines for Americans 2015–2020).

Краткий обзор содержания справочника был предоставлен диетологом, выполнявшим антропометрические измерения на первичной консультации. Кроме того, каждый участник получил папку с инструментами самоконтроля, содержащую еженедельный журнал веса, трекер фруктов и овощей, планировщик целей SMART. Всех исследуемых просили самостоятельно контролировать массу тела еженедельно, используя предоставленный бумажный журнал, и сообщать об измерениях на 6 и 12-й неделе. Кроме того, пациентов попросили не менять продолжительность и интенсивность своей базовой физической активности в ходе исследования. На заключительном личном занятии участников призвали увеличить физическую активность после завершения исследования для продолжения снижения веса [11].

Еженедельные сеансы видео-конференц-связи (ВКС) с диетологом включали оценку питания, обучение и консультирование на основе истории пищевого дневника. Виртуальные встречи проводились через платформу ВКС Vido, Inc. (Хакенсак, Нью-Джерси, США), соответствующую Закону о конфиденциальности в целях защиты информации о физическом и психическом здоровье пациентов HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act) с использованием предоставленной веб-камеры (HD Pro Webcam C920, Logitech, Калифорния, США). Еженедельные ТМК по вопросам питания представляли собой обсуждения таких тем, как постановка целей, самоконтроль веса и преодоление барьеров на пути к соблюдению режима питания. Чтобы оценить общую приверженность к программе и удовлетворенность ею, участников анкетировали по 5-балльной шкале Лайкерта (5 Point Likert Scale).

Антропометрические данные и данные о составе тела были собраны на 0, 6 и 12-й неделе. Участники были легко одеты, без обуви, длительность воздержания от любой пищи и напитков, кроме воды, составляла 8–12 ч до измерения. Рост определяли с точностью до 0,1 см с помощью цифрового мобильного ростомера Seca 274 (Seca, Гамбург, Германия). Вес измеряли с точностью до 0,1 кг, при этом весы автоматически тарировались на 0,5 кг для корректировки на одежду. Окружность талии (ОТ) определяли непосредственно на коже по верхнему краю гребня подвздошной кости с помощью рулетки Gulick II. Вес и процентное содержание жира в организме рассчитывали при помощи биоимпедансометрии (MF-BIA) с использованием анализатора биоэлектрического состава тела Seca medical (mBCA) 514 (Seca, Гамбург, Германия) и программного обеспечения Seca analytics 115 для ПК (Seca, Гамбург, Германия).

Рацион оценивался с использованием записей о пищевых продуктах за 4 дня (3 рабочих и 1 выходной) непосредственно перед каждым посещением. Данные из записей о пищевых продуктах были введены в программное обеспечение NDSR (версия 2015 г., Координационный центр питания Университета Миннесоты) для анализа. Качество питания оценивали с применением Индекса здорового питания (HEI, Healthy Eating Index-2015) в соответствии с Диетическими клиническими рекомендациями для американцев 2015–2020 [24]. Баллы по 12 компонентам были суммированы для получения общего балла HEI в диапазоне от 0 до 100, причем более высокие баллы указывали на лучшее соблюдение этих Диетических рекомендаций.

По результатам исследования в обеих группах была обнаружена клинически и статистически значимая потеря веса относительно исходного уровня к 12-й неделе, однако доля пациентов со снижением массы тела $\geq 5\%$ от исходной оказалась достоверно большей в группе участников с доступом к еженедельным диетологическим консультациям (70 против 41%; $p=0,035$) [11].

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ПРОГРАММ ТМК ПО СНИЖЕНИЮ ВЕСА

Ufholz K. et Bhargava D., эксперты из США, в систематическом обзоре описали исследования (публикации 2016–2021 гг.), посвященные роли ТМК в лечении ожирения (табл.) [10]. Авторы пришли к выводу, что применение этих технологий в снижении массы тела у пациентов с ожирением эффективно и служит безопасной альтернативой личным консультациям, а также может расширить доступ к лечению для населения, проживающих в удаленных регионах страны.

В систематическом обзоре описано 11 исследований, в которых в рамках ТМК использовались приложения для мобильных телефонов и текстовые сообщения; в 5 исследованиях связь с диетологами обеспечивалась за счет компонентов телемедицины — консультирования по телефону, ВКС и интерактивного телемониторинга; 6 исследований основывались на использовании опций веб-сайтов и интернет-программ; еще одно исследование отслеживало динамику снижения массы тела с помощью носимого устройства.

МЕТОДИКА ПРОГРАММЫ ПО СНИЖЕНИЮ ВЕСА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СМАРТ-ПРИЛОЖЕНИЯ В ИСПАНИИ

В Испании было проведено многоцентровое РКИ EVIDENT 3, направленное на оценку краткосрочной эффективности 3-месячной программы, которое включало использование приложения для смартфона в сочетании со смарт-браслетом для

снижения массы тела у пациентов старше 18 лет с избыточным весом или ожирением. В него вошли 440 участников, которые в соотношении 1:1 были случайным образом распределены в контрольную группу и группу вмешательства с периодом наблюдения в течение 12 мес. Каждый участник должен был совершить первый и два последующих визита через 3 и 12 мес после включения в исследование.

Исследование состояло из нескольких этапов.

1. Оценка состава тела с использованием анализатора биоимпедансометрии InBody.

2. Пятиминутное консультирование в конце исходного визита и до рандомизации (обученная медсестра, не участвовавшая в других этапах исследования, давала советы по физической активности и здоровому питанию в соответствии с действующими диетологическими международными рекомендациями).

3. В группе вмешательства пациенты на 3 мес получили приложение для смартфона и смарт-браслет (Mi Band 2, Xiaomi). Через 7 дней во время дополнительного 15-минутного визита участников обучали использованию устройства и приложения (приложение EVIDENT 3).

Приложение EVIDENT 3 настраивалось в соответствии с антропометрическими данными каждого участника с опциями для ежедневного самостоятельного использования с внесением данных о потреблении пищи и автоматической записью данных о физической активности со смарт-браслета (количество пройденных шагов, время активности, пройденные километры и израсходованные килокалории). Участники вносили информацию о ежедневном потреблении пищи, выбирая блюда и продукты из меню приложения и указывая размер порции.

На основании собранных показателей (среднее потребление энергии в калориях, макро- и микроэлементов в г/сут) приложение интегрировало данные для создания персонализированных рекомендаций, основанных на антропометрических характеристиках участников, а также на конкретных целях по снижению массы тела. Неснимаемый на протяжении всего исследования смарт-браслет «поздравлял» пользователя с выполнением нормы шагов в день в соответствии с общей рекомендацией по этому показателю.

Результаты исследования показали, что комбинированное применение приложения и смарт-браслета в дополнение к краткому консультированию в начале вмешательства дало положительные результаты в снижении массы тела [30].

МЕТОДИКА ПРОГРАММЫ ПО СНИЖЕНИЮ ВЕСА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СМАРТ-ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ РЕГУЛЯРНЫХ КОНСУЛЬТАЦИЙ С ДИЕТОЛОГОМ В ШВЕЙЦАРИИ

В Швейцарии с целью решения проблемы ожирения и ассоциированных с ним заболеваний было

Таблица. Краткая характеристика исследований с применением возможностей телемедицинских консультаций для снижения массы тела*

Авторы	Год, длительность, целевая аудитория	Способ взаимодействия и компоненты	Критерии эффективности	Результаты
Alencar M. et al. [25]	2020 г. 12 нед. Взрослые	Видео-конференц-связь. Трекер активности. Еженедельные консультации диетолога. Ежедневный мониторинг активности через приложение	Скорость снижения массы тела	Скорость снижения массы тела в неделю была выше в группе вмешательства по сравнению с группой контроля: $-0,74 \pm 1,8$ против $-0,18 \pm 1,8$ кг в неделю соответственно ($p < 0,05$)
Barnason S. et al. [26]	2019 г. 12 нед + 12 мес наблюдения. Пациенты, перенесшие АКШ или ЧКВ, из сельской местности	36 виртуальных сессий через Viterion. Справочник по порционному контролю. 2 коуч-сессии по телефону	Снижение массы тела. Физическая активность. Изменение пищевых привычек. Сохранение мотивации	Группа пациентов с ТМК имела большее снижение массы тела в среднем за 4 и 6 мес: $-13,8 (\pm 2,8)$ против $-7,8 (\pm 2,2)$ фунтов** в контроле. В группе ТМК были значительно более высокие общие баллы в опроснике о самоконтроле и физических упражнениях, коррекции пищевых привычек
Bradley L.E. et al. [27]	2017 г. 10 нед. Пациенты после бариатрических операций, у которых прошло не менее 1,5 лет после операции и наблюдался набор массы тела	Образовательные онлайн-модули. Телефонные сессии. Приложение для ведения пищевого дневника (MyFitnessPal). 20-минутная коуч-сессия каждые 2 нед	Снижение массы тела. Изменение пищевых привычек	Достигнуто 70% удержания массы тела и высокий средний рейтинг удовлетворенности программой среди участников группы вмешательства (4,7 из 5,0). Отмечены значительные улучшения в коррекции пищевого поведения
Johnson K.E. et al. [28]	2019 г. 12 нед. Взрослые, ведущие малоподвижный образ жизни, не страдающие сахарным диабетом	Видео-конференц-связь. Наручные часы с акселерометром и возможностью синхронизации со смартфонами. Приложение MyFitnessPal для ведения пищевого дневника	Снижение массы тела. Показатели углеводного обмена (глюкоза крови, HbA1c). Количество шагов в день	Снижение массы тела было больше ($p < 0,05$) в группе вмешательства, чем в группе контроля: $-8,23 (\pm 4,5)$ кг/ 7,7% против $-3,2 (\pm 2,6)$ кг/ 3,4% соответственно. Количество шагов в день было значительно выше в группе вмешательства по сравнению с группой контроля ($p \leq 0,05$)
Ventura Marra M. et al. [11]	2019 г. 12 нед. Мужчины среднего и пожилого возраста с одним из осложнений ожирения: гипертонической болезнью, гиперлипидемией, нарушениями углеводного обмена	Индивидуальные трекеры калорий, массы тела, целей. Учебное пособие по здоровому питанию. Очные и дистанционные занятия с диетологом	Снижение массы тела и окружности талии. Уменьшение процента жировой массы	Потеря массы тела на 5% и более от исходного веса наблюдалась у большего количества пациентов в группе вмешательства по сравнению с контролем: 70 против 41% ($p=0,035$)
West D.S. et al. [29]	2019 г. 6 мес. Женщины с ожирением ($n=32$) в течение 6 мес	60-минутные еженедельные групповые встречи в рамках видео-конференц-связи или текстового чата. Дневник самоконтроля и целей. Мотивационное консультирование	Снижение массы тела. Оценка выполнения еженедельных уроков	Потеря массы тела в группе вмешательства была больше, чем в контроле: $-5,0 (\pm 6,0)\%$ против $-3,0 (\pm 4,1)\%$ соответственно через 6 мес, хотя разница не была статистически значимой. Женщины в группе вмешательства с использованием ТМК были значительно более вовлечены в лечение

Примечание: * – адаптировано из [10]; ** – 1 фунт = 0,454 кг.

АКШ – аортокоронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ТМК – телемедицинские консультации; HbA1c – гликированный гемоглобин.

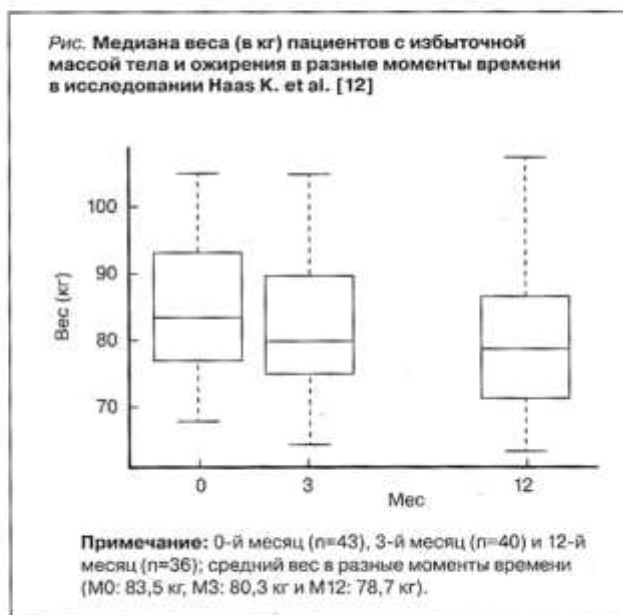
проведено исследование компании Oviva, которая разработала программное обеспечение, позволяющее сертифицированным диетологам консультировать пациентов с избыточной массой тела и ожирением, используя приложение для мобильных телефонов. Все функции приложения были смоделированы на основе типичных действий в повседневной практике диетолога и включали общение в формате чата, групповые чаты поддержки, профиль диетолога, дневник питания на основе фотографий рациона, журнал физической активности и динамики в снижении массы тела, трекер достигнутых и будущих целей, обратную связь с диетологом и ссылки на стандартные учебные материалы. Диетологи имели возможность организовывать свои консультации с помощью сообщений и/или видеозвонков, отслеживать прогресс пациентов с помощью фотографий рациона, журналов физической активности и массы тела, а также ставить цели и обмениваться документами и опросами [12].

Участникам проводились дистанционные индивидуальные консультации через приложение, а общение с диетологом было сосредоточено на обсуждении дневника питания, состоявшем из фотографий рациона и обучения участников. Для специалистов вся информация отображалась на защищенной облачной платформе, похожей на веб-почту.

Частота консультаций составляла 5 раз/нед в первые 3 мес и 3 раза/нед в течение следующих 3 мес. В дальнейшем частота консультаций снижалась, но контакт с участниками во второй половине года сохранялся для предотвращения рецидивов, поддержания веса или его дальнейшего снижения.

Антропометрические и метаболические изменения фиксировались исходно, через 3 и 12 мес. В результате исследования среднее изменение веса после первых 12 нед достигло -3,8 кг (диапазон от -15 до -2,4 кг; $p < 0,001$), между 12 и 52-й неделями оно составило -1,1 кг (от -9,7 до -7 кг; $p=0,08$). Среднее изменение за весь период вмешательства равнялось -4,9 кг (от -21,9 до -7,5 кг; $p < 0,001$). Более половины участников потеряли не менее 5% от исходной массы тела, что является клинически значимым снижением веса, связанным с уменьшением риска сердечно-сосудистых катастроф. При этом у участников не наблюдалось значительного снижения триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности, HbA1c, глюкозы в крови и инсулина, но было установлено значительное снижение систолического и диастолического артериального давления. Кроме того, у пациентов были обнаружены значительные изменения в некоторых пищевых привычках (повышение частоты потребления овощей, фруктов и завтрака и снижение потребления алкоголя, сладостей и жиров).

На рисунке представлены медианы массы тела участников описанной программы в разные периоды времени.



МЕТОДИКА ПРОГРАММЫ ПО СНИЖЕНИЮ ВЕСА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТМК В ПЕРУ

В исследование, выполненное в Лиме (Перу), были включены мужчины и женщины с избыточным весом или ожирением в возрасте 18 лет и старше. Пациенты были разделены на две группы: 50 пациентов с еженедельными ТМК и 50 без ТМК [24]. Все антропометрические параметры измерялись дважды – в начале исследования и по истечении 3-месячного наблюдения. Стандартные контрольные личные осмотры проводились каждые 20 дней для обеих групп пациентов и включали измерение массы тела, окружности талии, ИМТ и относительной жировой массы.

После получения антропометрических данных диетолог составлял индивидуальный план питания, адаптированный к пищевым привычкам и предпочтениям пациентов. Далее устанавливался и согласовывался ряд целей в области питания на краткосрочную и долгосрочную перспективу. План питания включал 10 вариантов меню на ближайшие двадцать дней со следующим распределением макронутриентов: 50% углеводов, 20% белков и 30% жиров.

Наблюдение и мониторинг участников из группы с ТМК осуществлялись по электронной почте или через WhatsApp 1 раз/нед. Еженедельное сообщение в WhatsApp начиналось словами: «Добрый день, надеюсь, у вас все хорошо. Как вы относитесь к плану питания в последние несколько дней? Пожалуйста, дайте мне знать».

Во время каждой очной консультации выполнялись коррекции плана питания в соответствии

с достижением цели. Новый план питания предоставлялся, если еженедельная потеря веса была ниже 500 г или снижение окружности талии меньше 0,2 см; этот обновленный план включал снижение потребления углеводов до 30 г/сут.

Оценка дневника питания начиналась за день до фактического приема каждого участника диетологом с отправкой пациенту инфографики, которая содержала инструкции по антропометрическим измерениям натошак, что делалось с целью стандартизации измерений массы тела и окружности талии для дистанционных оценок.

По результатам исследования у участников были выявлены значительные различия в весе, ИМТ, окружности талии и относительной жировой массы к концу наблюдения. У пациентов в группе ТМК наблюдалось среднее уменьшение окружности талии на $6,80 \pm 4,87$ см, тогда как в группе без ТМК медиана снижения этого параметра составила лишь $-6,74 \pm 4,55$ см. Масса тела в группах исследования снизилась на $5,93 \pm 3,88$ и $4,92 \pm 3,29$ кг, ИМТ — на $2,23 \pm 1,39$ и $1,83 \pm 1,23$ кг/м² соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние несколько лет значительно возросла роль мультидисциплинарных взаимодействий с использованием цифровых технологий. Получив такой мощный опыт коммуникации в онлайн-пространстве, медицина интенсивно развивается в этом направлении. Важно подчеркнуть необхо-

димость участия в таких коммуникациях междисциплинарной команды, в которую могут входить эндокринологи, терапевты, диетологи, психологи, врачи физической и реабилитационной медицины и многие другие специалисты. ТМК решают многие проблемы в вопросах снижения массы тела, поскольку основной проблемой для многих пациентов является отсутствие возможности регулярных посещений диетолога ввиду проживания в удаленных регионах. Метод ТМК в рамках лечения ожирения должен позволить охватить людей с низким социально-экономическим статусом.

Исследования показывают, что как очное, так и дистанционное консультирование служат эффективными методами снижения и поддержания массы тела. ВКС, приложения для мобильного телефона, текстовые сообщения могут предложить эффективные стратегии вмешательства. С помощью этих инструментов можно визуализировать небольшие успехи, что может повлиять на поддержание мотивации пациента, а это, в свою очередь, будет способствовать дальнейшим изменениям в образе жизни и приведет к долгосрочному успешному управлению весом.

Таким образом, ТМК представляют собой многообещающий метод с большим потенциалом для проведения столь необходимых мероприятий по снижению массы тела. Накопленные данные демонстрируют клиническое значимое снижение массы тела, расширение физической активности и изменение пищевых привычек при применении возможностей ТМК.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dedov I., Shestakova M., Benedetti M.M. et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus [T2DM] in the adult Russian population [NATION study]. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016; 115: 90–95. <https://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2016.02.010>.
2. Guthold R., Stevens G.A., Riley L.M., Bull F.C. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: A pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants [published correction appears in *Lancet Glob Health.* 2019; 7(1): e36]. *Lancet Glob Health.* 2018; 6(10): e1077–86. [https://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30357-7](https://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30357-7).
3. Yumuk V., Fruhbeck G., Oppert J.M. et al. An EASO position statement on multidisciplinary obesity management in adults. *Obes Facts.* 2014; 7(2): 96–101. <https://dx.doi.org/10.1159/000362191>.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А. с соавт. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм.* 2021; 18(1): 5–99. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Melnichenko G.A. et al. Interdisciplinary Clinical Practice Guidelines «Management of obesity and its comorbidities». *Ozhireniye i metabolizm = Obesity and Metabolism.* 2021; 18(1): 5–99 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14341/omet12714>. EDN: AHSBSE.
5. Chatterjee A., Prinz A., Gerdes M., Martinez S. Digital interventions on healthy lifestyle management: Systematic review. *J Med Internet Res.* 2021; 23(11): e26931. <https://dx.doi.org/10.2196/26931>.
6. Dempsey P.C., Biddle S.J.H., Buman M.P. et al. New global guidelines on sedentary behaviour and health for adults: Broadening the behavioural targets. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2020; 17(1): 151. <https://dx.doi.org/10.1186/s12966-020-01044-0>.
7. Weman-Josefsson K., Lindwall M., Ivarsson A. Need satisfaction, motivational regulations and exercise: Moderation and mediation effects. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2015; 12: 67. <https://dx.doi.org/10.1186/s12966-015-0226-0>.
8. Puggina A., Aleksovskaja K., Carlin A. et al. «Determinants of Diet and Physical Activity» [DEDIPAC]: An umbrella systematic literature review. *Anna Puggina. Eur J Public Health.* 2016; 26(1): ckw165.022. <https://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckw165.022>.
9. Yardley L., Choudhury T., Patrick K., Michie S. Current issues and future directions for research into digital behavior change interventions. *Am J Prev Med.* 2016; 51(5): 814–15. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2016.07.019>.
10. Ufholz K., Bhargava D. A review of telemedicine interventions for weight loss. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2021; 15(9): 17. <https://dx.doi.org/10.1007/s12170-021-00680-w>.
11. Ventura Marra M., Lilly C.L., Nelson K.R. et al. A pilot randomized controlled trial of a telenutrition weight loss intervention in middle-aged and older men with multiple risk factors for cardiovascular disease. *Nutrients.* 2019; 11(2): 229. <https://dx.doi.org/10.3390/nu11020229>.
12. Haas K., Hayoz S., Maurer-Wiesner S. Effectiveness and feasibility of a remote lifestyle intervention by dietitians for overweight and obese adults: Pilot study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2019; 7(4): e12289. <https://dx.doi.org/10.2196/12289>.

13. Christensen S. Recognizing obesity as a disease. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2020; 32(7): 497–503. <https://dx.doi.org/10.1097/JXX.0000000000000482>.
14. Donini L.M., Cuzzolaro M., Gnessi L. et al. Obesity treatment: Results after 4 years of a Nutritional and Psycho-Physical Rehabilitation Program in an outpatient setting. *Eat Weight Disord.* 2014; 19(2): 249–60. <https://dx.doi.org/10.1007/s40519-014-0107-6>.
15. Моткова С.И., Савельева Л.В., Рудина Л.М. с соавт. Мультидисциплинарный подход к изменению образа жизни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике. Результаты программы «Жизнь легка». *Сахарный диабет.* 2019; 22(2): 115–126. [Motkova S.I., Savelyeva L.V., Rudina L.M. et al. Multidisciplinary lifestyle management approach in patients with type 2 diabetes mellitus in real clinical practice. Results of application «Life is easy» programme in Russia. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2019; 22(2): 115–126 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14341/DM10001>. EDN: WPPDPT.
16. Pasquali R., Casanueva F., Haluzik M. et al. European Society of Endocrinology clinical practice guideline: Endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrinol.* 2020; 182(1): G1–G32. <https://dx.doi.org/10.1530/EJE-19-0893>.
17. Durrer Schutz D., Busetto L., Dicker D. et al. European practical and patient-centred guidelines for adult obesity management in primary care. *Obes Facts.* 2019; 12(1): 40–66. <https://dx.doi.org/10.1159/000496183>.
18. Villani A., Wright H., Slater G., Buckley J. A randomised controlled intervention study investigating the efficacy of carotenoid-rich fruits and vegetables and extra-virgin olive oil on attenuating sarcopenic symptomatology in overweight and obese older adults during energy intake restriction: Protocol paper. *BMC Geriatr.* 2018; 18(1): 2. <https://dx.doi.org/10.1186/s12877-017-0700-4>.
19. Зеленкова-Захарчук Т.А. Расстройства приема пищи у больных с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. Лекция для врачей. *Consilium Medicum.* 2021; 23(4): 326–331. [Zelenkova-Zakharchuk T.A. Eating disorders in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus. Lecture for physicians. *Consilium Medicum.* 2021; 23(4): 326–331 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200830>. EDN: HQYAB.
20. Patel M.L., Wakayama L.N., Bass M.B., Breland J.Y. Motivational interviewing in eHealth and telehealth interventions for weight loss: A systematic review. *Prev Med.* 2019; 126: 105738. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2019.05.026>.
21. Koyanagi A., Smith L., Oh H. et al. Secondhand smoking and obesity among nonsmoking adolescents aged 12–15 years from 38 low- and middle-income countries. *Nicotine Tob Res.* 2020; 22(11): 2014–21. <https://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntaa053>.
22. Barua R.S., Rigotti N.A., Benowitz N.L. et al. 2018 ACC Expert Consensus decision pathway on tobacco cessation treatment: A report of the American College of Cardiology Task Force on clinical expert consensus documents. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(25): 3332–65. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.027>.
23. The state of obesity in West Virginia. URL: <https://stateofobesity.org/states/wv> [date of access – 01.09.2023].
24. Castrillon Linan C., Alvarez Mayorga J.H., Lozada-Urbano M. The effects of telenutrition in overweight and obese adults in a nutritional center in Lima, Peru. *F1000Res.* 2021; 10: 545. <https://dx.doi.org/10.12688/f1000research.53564.2>.
25. Alencar M., Johnson K., Gray V. et al. Telehealth-based health coaching increases m-health device adherence and rate of weight loss in obese participants. *Telemed J E Health.* 2020; 26(3):365–68. <https://dx.doi.org/10.1089/tmj.2019.0017>.
26. Barnason S., Zimmerman L., Schulz P. et al. Weight management telehealth intervention for overweight and obese rural cardiac rehabilitation participants: A randomised trial. *J Clin Nurs.* 2019; 28(9–10): 1808–18. <https://dx.doi.org/10.1111/jocn.14784>.
27. Bradley L.E., Forman E.M., Kerrigan S.G. et al. Project HELP: A remotely delivered behavioral intervention for weight regain after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2017; 27(3): 586–98. <https://dx.doi.org/10.1007/s11695-016-2337-3>.
28. Johnson K.E., Alencar M.K., Coakley K.E. et al. Telemedicine-based health coaching is effective for inducing weight loss and improving metabolic markers. *Telemed J E Health.* 2019; 25(2): 85–92. <https://dx.doi.org/10.1089/tmj.2018.0002>.
29. West D.S., Stansbury M., Krukowski R.A., Harvey J. Enhancing group-based internet obesity treatment: A pilot RCT comparing video and text-based chat. *Obes Sci Pract.* 2019; 5(6): 513–20. <https://dx.doi.org/10.1002/osp4.371>.
30. Lugones-Sanchez C., Sanchez-Catavera M.A., Repiso-Gento I. et al. Effectiveness of an mHealth intervention combining a smartphone app and smart band on body composition in an overweight and obese population: Randomized controlled trial (EVIDENT 3 study). *JMIR Mhealth Uhealth.* 2020; 8(11): e21771. <https://dx.doi.org/10.2196/21771>.

Поступила/Received: 12.04.2023

Принята в печать/Accepted: 12.09.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Екатерина Алексеевна Шестакова, д.м.н., главный научный сотрудник отдела клэмп-технологий Государственного научного центра РФ ФГБОУ ВО «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. Адрес: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

E-mail: katiashestakova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6612-6851>

Анна Александровна Лазарева, руководитель проектов группы управления программами отдела цифровой трансформации Государственного научного центра РФ ФГБОУ ВО «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. Адрес: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. Адрес: 117292 г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова д.11. E-mail: Lazareva.Annai@endocrincentr.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1974-7564>

Наталья Валентиновна Мазурина, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии Государственного научного центра РФ ФГБОУ ВО «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. Адрес: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. E-mail: natalyamazurina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>

Ксения Андреевна Комшилова, к.м.н., врач отдела терапевтической эндокринологии Государственного научного центра РФ ФГБОУ ВО «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. Адрес: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. E-mail: kom-ksusha@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6624-2374>

Екатерина Владимировна Ершова, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии Государственного научного центра РФ ФГБОУ ВО «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. Адрес: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. E-mail: yu99pol06@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-4397>

ABOUT THE AUTHORS:

Ekaterina A. Shestakova, MD, chief researcher at the Department of clamp technologies of the State Scientific Center of the Russian Federation, National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117292, Moscow, 11 Dmitry Ulyanov Str. E-mail: katiashestakova@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6612-6851>

Anna A. Lazareva, project manager of the program management group of the Department of digital transformation of the State Scientific Center of the Russian Federation, National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117292, Moscow, 11 Dmitry Ulyanov Str. E-mail: Lazareva.Ann@endocrincentr.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1974-7564>

Natalia V. Mazurina, MD, leading researcher at the Department of therapeutic endocrinology of the State Scientific Center of the Russian Federation, National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117292, Moscow, 11 Dmitry Ulyanov Str. E-mail: natalyamazurina@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>

Ksenia A. Komshilova, PhD in Medical Sciences, doctor at the Department of therapeutic endocrinology of the State Scientific Center of the Russian Federation, National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117292, Moscow, 11 Dmitry Ulyanov Str. E-mail: kom-ksusha@rambler.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6624-2374>

Ekaterina V. Ershova, PhD in Medical Sciences, leading researcher at the Department of therapeutic endocrinology of the State Scientific Center of the Russian Federation, National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117292, Moscow, 11 Dmitry Ulyanov Str. E-mail: yu99pol06@rambler.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-4397>

© Коллектив авторов, 2023

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ КОЛИТ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Р.Г. САЙФУТДИНОВ^{1, 2}, Р.Р. МУХАМАДИЕВА¹, Т.В. ДВОРЯНКИНА², Р.Р. САЙФУТДИНОВ^{1, 2}, Ю.С. ТРЕФИЛОВА¹, Т.В. САЙФУТДИНОВА¹

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

²ГАУЗ «Городская клиническая больница № 12», г. Казань



Аннотация. В статье представлен клинический случай мужчины, страдающего наиболее распространенной формой (слизистым вариантом) эозинофильного колита с повреждением слизистой оболочки толстой кишки. Болезнь манифестировала диареей, мальабсорбцией и энтеропатией с потерей белка. Диагноз был поставлен на основании кишечных симптомов, эозинофилии в периферической крови, нормальной картины слизистой оболочки толстой кишки, результатах гистологического исследования биоптата (эозинофильная инфильтрация слизистой толстой кишки) при тщательном исключении иных причин эозинофилии.

Ключевые слова: эозинофильный колит, энтеропатия, клинический случай.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Р.Г. Сайфутдинов, Р.Р. Мухамадиева, Т.В. Дворянкина, Р.Р. Сайфутдинов, Ю.С. Трефилова, Т.В. Сайфутдинова. Эозинофильный колит: дифференциальная диагностика и собственное наблюдение.

Терапия. 2023; 9(7): 152–159.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.152-159>

EOSINOPHILIC COLITIS: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND OWN OBSERVATION

SAIFUTDINOV R.G.^{1, 2}, MUKHAMADIEVA R.R.¹, DVORYANKINA T.V.², SAIFUTDINOV R.R.^{1, 2}, TREFILOVA YU.S.¹, SAIFUTDINOVA T.V.¹

¹Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia

²City Clinical Hospital No. 12, Kazan

Abstract. Article presents a clinical case of a male patient suffering from the most common form (mucosal variant) of eosinophilic colitis with colon mucosa damage. The disease manifested with diarrhea, malabsorption, and protein-losing enteropathy. Diagnosis was based on intestinal symptoms, peripheral blood eosinophilia, normal colonic mucosal condition, histological biopsy findings (eosinophilic infiltration of the colonic mucosa) with careful exclusion of other causes of eosinophilia.

Key words: eosinophilic colitis, enteropathy, clinical case.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Saifutdinov R.G., Mukhamadieva R.R., Dvoryankina T.V., Saifutdinov R.R., Trefilova Yu.S., Saifutdinova T.V. Eosinophilic colitis: Differential diagnosis and own observation.

Therapy. 2023; 9(7): 152–159.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.152-159>

ВВЕДЕНИЕ

Эозинофильный колит – воспалительное заболевание кишечника, обусловленное эозинофильной инфильтрацией стенки толстой кишки [1]. Последняя развивается при различных нарушениях, включая пищевую аллергию, паразитарные инвазии и воспалительные заболевания кишечника. Однако случаи первичной формы эозинофильного колита представлены лишь в нескольких сообщениях [2–4].

Эозинофильный колит был впервые описан в 1937 г. Kaijser R. [5]. Этиология первичной формы заболевания неизвестна, предполагается взаимодействие генетических и экологических факторов [2, 4]. Эозинофилия кишечника может развиваться вторично при целиакии и воспалительных заболеваниях кишечника [6], аутоиммунных заболеваниях и системных заболеваниях соединительной ткани (склеродермии, васкулитах, синдроме Чарга–Стросса, Толоса–Ханта) [7].

Вторичными причинами эозинофильного колита могут быть гельминтозы (трихоцефалез, энтеробиоз и стронгилоидоз) [6] и применение ряда лекарственных средств [7, 8].

Лекарственным препаратам, вызывающим различные патофизиологические процессы, уделяется пристальное внимание. В этом отношении интересную аналогию можно провести с микроскопическим колитом. Так, Beaugerie L. и Pardi D.S. предложили шкалу балльной оценки с различной степенью достоверности участия того или иного лекарства в развитии этого заболевания [9]. К лекарственным средствам, с высокой степенью вероятности «запускающим» микроскопический колит, относятся акарбоза, ацетилсалициловая кислота, комбинированный препарат состава сухой экстракт иглицы колючей + гесперидинметилхалкон + аскорбиновая кислота, лансопризол, ранитидин, серталиин, тиклопидин, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибиторы протонной помпы. Некоторые ученые озадачены тем, что до сих пор отсутствует такое понятие, как «лекарственно-ассоциированный микроскопический колит». У большинства лекарств, рассматриваемых в качестве триггерных факторов этой разновидности колита, одним из побочных эффектов является развитие диареи. Чем чаще проводится колоноскопия со взятием биопсий у пациентов с лекарственно-ассоциированной диареей, тем чаще устанавливается микроскопический колит [10].

Нужно отметить, что медикаментозный эозинофильный колит был описан при применении клозапина, карбамазепина, рифампицина, НПВП, циклоспорина и препаратов золота [2, 8, 11].

Эозинофильный колит имеет различную частоту в разных возрастных группах и свои клинические

особенности у детей и взрослых людей молодого возраста (20–25 лет) [12, 13]. В зависимости от распространенности эозинофильной инфильтрации болезнь может протекать с поражением всего толстого кишечника или отдельных сегментов толстой кишки.

Ниже представлен клинический случай мужчины с наиболее распространенной формой эозинофильного колита (слизистым вариантом) с повреждением слизистой оболочки толстой кишки.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент И., 58 лет, был госпитализирован 15.05.2023 в гастроэнтерологическое отделение ГАУЗ «Городская клиническая больница № 12» г. Казани с жалобами на частый, до 5 раз/сут, неоформленный водянистый стул без патологических примесей, возникающий через 15–20 мин после любого приема пищи. Ночные позывы на дефекацию пациент отрицал. Отмечалась потеря веса на 15 кг в течение месяца (с середины апреля 2023 г.) из-за уменьшения количества приемов и объема пищи.

Данные анамнеза: до декабря 2022 г. жалобы и симптомы со стороны кишечника пациента не беспокоили. В середине декабря 2022 г. появились слабость, повышение температуры до субфебрильных значений, заложенность в груди, из-за чего он самостоятельно начал принимать азитромицин – по 1 капсуле (500 мг/сут) 3 дня. После приема антибиотика изменился характер стула, появилась водянистая диарея до 3 раз/сут, затем, через несколько дней после прекращения приема препарата, стул нормализовался. В середине апреля 2023 г., со слов пациента, он вновь перенес ОРВИ с обильными катаральными выделениями из носа. По назначению терапевта принимал комбинированный симптоматический «противопростудный» препарат (парацетамол + фенилэфрин + фенирамин) и противовирусные средства. Через неделю после начала приема этих препаратов стул вновь стал частым, водянистым, до 3–4 раз/сут. Также пациент применял антидиарейные средства – без эффекта. Был направлен ГАУЗ «Городская клиническая больница № 12» г. Казани для дальнейшего обследования и лечения.

Данные анамнеза жизни: пациент работает сварщиком в метрострое. Живет в Казани с женой, имеет двух здоровых дочерей. Отец умер в 59 лет от рака легкого, мать – в 80 лет (болела гипертонической болезнью и страдала ожирением). Аллергических реакций нет. Перенесенные заболевания: гепатит А в 17 лет, хронический гастрит, простудные заболевания (не чаще 2 раз в год). Вредные привычки: не курит, алкоголь употребляет не чаще 1 раза в 3 мес (не более 200 мл водки). Служил в армии на Украине в ракетных войсках.

Данные объективного обследования при поступлении: рост 176 см, вес 69 кг, индекс массы тела (ИМТ) 22 кг/м². Состояние удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены, отеков нет.

Система органов дыхания: без особенностей, частота дыхательных движений (ЧДД) 18/мин. Дыхание везикулярное, хрипов нет.

Сердечно-сосудистая система: область сердца на вид не изменена. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца нормальной звучности. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 72/мин. Пульс удовлетворительного наполнения, артериальное давление (АД) 100/60 мм рт.ст.

Система органов пищеварения: язык обложен густым белым налетом по спинке. Живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по М.Г. Курлову в норме (9×8×7 см), селезенка не увеличена.

Система органов мочевого выделения без особенностей, симптом Ф.И. Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание безболезненное, диурез в норме.

Данные общего анализа крови (ОАК) от 15.05.2023 (здесь и далее в скобках указаны нормальные показатели): эритроциты (Эр) – $5,2 \times 10^{12}/л$ (3,7–4,7); гемоглобин (Hb) – 151 г/л (130–160); цветовой показатель (ЦП) – 0,87 (0,85–1,05); тромбоциты (Тр) – $286 \times 10^9/л$ (200–400); гематокрит (Ht) – 47% (35–50); лейкоциты (Лей) – $11 \times 10^9/л$ (4,0–9,0); эозинофилы (Эо) – 12% (0–5); палочки (П) – 1% (1–6); сегменты (С) – 58% (47–72); лимфоциты (Лимф) – 21% (18–38); моноциты (М) – 8% (3–11); скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 6 мм/ч (2–15).

Данные ОАК от 18.05.2023: Эр – $4,7 \times 10^{12}/л$; Hb – 141 г/л; ЦП – 0,89; Тр – $239 \times 10^9/л$; Ht – 42,5%; Лей – $8,5 \times 10^9/л$; базофилы (Б) – 1%; Эо – 23%; П – 11%; С – 38%; Лимф – 21%; М – 6%; СОЭ – 7 мм/ч.

Данные ОАК от 26.05.2023: Эр – $5,1 \times 10^{12}/л$; Hb – 149 г/л; ЦП – 0,87; Тр – $253 \times 10^9/л$; Ht – 45,8%; Лей – $12,5 \times 10^9/л$; Б – 1%; Эо – 23%; П – 3%; С – 48%; Лимф – 22%; М – 3%; СОЭ – 3 мм/ч.

Данные общего анализа мочи (ОАМ) от 15.05.2023: количество – 100 мл; удельный вес – 1030; цвет – соломенно-желтый; реакция кислая; осадок незначительный; белок – 0; билирубин +; Лей – 1–2 в поле зрения (п/з); Эр – 0 в п/з; эпителий плоский – 2–4 в п/з.

Данные ОАМ от 26.05.2023: количество – 100 мл; удельный вес – 1020; легкая муть, цвет – соломенно-желтый; реакция кислая; осадок незначительный, белок – незначительные следы; Лей – 1–2 в п/з; Эр – 1–2 в п/з; эпителий плоский – 1–2 в п/з.

Данные биохимического анализа крови (БАК) от 15.05.2023 (в скобках указаны нормальные показатели): билирубин общий – 7,5 мкмоль/л (5–21);

билирубин прямой – 3 мкмоль/л (3,4); билирубин непрямой – 4,5 мкмоль/л (1,7–17,0); мочевины крови – 4,7 ммоль/л (2,8–7,2); общий белок – 61 г/л (66–83); аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 27 Ед/л (<40); аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 21 Ед/л (<40); креатинин крови – 9 мкмоль/л (59–104).

Данные БАК от 16.05.2023 : кальций – 1,14 ммоль/л (1,05–1,3); калий – 4,53 ммоль/л (3,5–5,5); натрий – 143 ммоль/л (135–155); мочевины крови – 4,2 ммоль/л (2,8–7,2); С-реактивный белок – 6,7 мг/л (≤ 5).

Микрореакция на сифилис от 15.05.2023: отрицательно.

Антитела к ВИЧ от 18.05.2023: не обнаружены.

Данные иммуноферментного анализа от 16.05.2023: Hbs антиген и антитела к вирусному гепатиту С не выявлены.

Данные общего анализа кала (копрограмма) от 16.05.2023: форма и плотность – жидкий; цвет – коричневый; слизь – нет, кровь – нет, гной – нет; яйца глист не обнаружены; жир +, крахмал +, остатки растительной пищи 0–1, остатки перевариваемой растительной клетчатки 1–4; бактерии +, дрожжевые клетки ++; кровь (реакция Грегерсена) – отрицательно.

Данные общего анализа кала (копрограмма) от 22.05.2023: форма и плотность – жидкий; цвет – светло-коричневый; слизь – нет, кровь – нет, гной – нет; яйца глист не обнаружены; жир +++, крахмал +++, остатки растительной пищи 0–2, остатки перевариваемой растительной клетчатки 2–3; бактерии ++, слизь ++, дрожжевые клетки ++; кровь (реакция Гергерсена) – отрицательно.

Данные анализа на дисбактериоз кала от 16.05.2023: снижено количество бифидобактерий до 10^5 (10^9 – 10^{10}) и лактобактерий до 10^6 (10^7 – 10^8), рост условно патогенной микрофлоры до 10^5 ($<10^4$).

Результаты ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) от 19.05.2023.

Печень: размеры правой доли 147 мм (140 мм), поперечник левой доли 74 мм (70 мм). Контуры ровные. Структура однородная, эхогенность легка повышена. Внутривенные протоки не расширены. Сосудистый рисунок не изменен.

Желчный пузырь: размеры: 55×27 мм (длина от 5 до 12 см; ширина от 2 до 3,5 см; толщина стенок при несокращенном состоянии 2 мм, при сокращенном – 3,5 мм). Стенки утолщены. Содержимое негомогенное. Конкременты – единичный до 12 мм; холедох 5 мм (до 5 мм). Воротная вена 10 мм (<12 мм).

Поджелудочная железа: размеры не увеличены. Контуры ровные. Эхогенность – гиперэхогенная. Эхоструктура однородная (головка поджелудочной железы – 18–30 мм, тело – 7–20 мм, хвост – 7–25 мм. Диаметр вилсонгова протока 1 мм.

Селезенка: 109×49 мм (площадь не более 55 мм²). Контуры ровные. Структура однородная. Очаговые изменения не выявлены. Селезеночная вена 5 мм (до 6 мм). Свободная жидкость не выявлена.

Результаты УЗИ ОБП от 29.05.2023. Печень: размеры правой доли 141 мм, поперечник левой доли 70 мм. Контуры ровные. Структура однородная, эхогенность слегка повышена. Внутривенные желчные протоки не расширены. Сосудистый рисунок не изменен.

Желчный пузырь: Размеры: 63×27 мм. Стенки утолщены. Содержимое неомогенное. Конкременты – единичный до 12 мм; холедох 5 мм. Воротная вена 10 мм.

Поджелудочная железа: размеры не увеличены. Контуры ровные. Эхогенность – гиперэхогенная. Эхоструктура однородная.

Селезенка: 112×52 мм. Контуры ровные. Структура однородная. Очаговые изменения: не выявлены. Селезеночная вена 5 мм. Свободная жидкость не выявлена.

Результаты фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФГДС) от 07.04.2023.

Грушевидные синусы свободны, акт глотания не нарушен. Пищевод свободно проходим на всем протяжении. Слизистая без особенностей, кардиальный жом смыкается полностью. Зубчатая линия на уровне анатомической кардии.

Желудок в просвете содержит скудное количество светлой жидкости, слизь. При инверсии эндоскоп охватывается кардией полностью. Слизистая гиперемирована. Складки слизистой эластичные. Привратник не деформирован, смыкается, проходим.

Луковица двенадцатиперстной кишки: слизистая розовая, складки средних размеров. Постбульбарный отдел проходим, слизистая без особенностей.

Данные колоноскопии от 30.05.2023: подготовка кишечника по Бостонской шкале 5 баллов (1–2–2). Осмотрены прямая кишка, сигмовидная, нисходящая, поперечно-ободочная, восходящая. В просвете большое количество мутного жидкого содержимого, слизистая нормальной окраски, сосудистый рисунок местами стертый, гаустрация сохранена, соответствует анатомической локализации. Взята биопсия с разных участков: с восходящей кишки – 1, поперечно-ободочной – 2, нисходящей – 4, сигмовидной – 4.

Эндоскопическое заключение: хронический (эозинофильный?) колит.

Результат цитологического исследования

Слизистая восходящей кишки: реактивные изменения кишечного эпителия. По фону: фибрин.

Слизистая поперечно-ободочной кишки: пролиферация кишечного эпителия. По фону: фибрин, эозинофильные лейкоциты.

Слизистая нисходящей кишки: реактивные изменения кишечного эпителия. По фону: фибрин, эозинофильные лейкоциты.

Слизистая сигмовидной кишки: пролиферация бокаловидных клеток. По фону: фибрин, эозинофильные лейкоциты.

Нарушения архитектоники крипт нет, очаговое повреждение поверхностного эпителия, выраженное диффузное воспалительное, лимфоплазматическое с большим количеством эозинофилов, нейтрофилов.

Заключение: обострение хронического колита. Больше данных в пользу эозинофильного колита.

Результаты электрокардиографии (ЭКГ) от 16.05.2023: синусовый ритм с ЧСС 65 уд/мин. Электрическая ось сердца горизонтальная. Низкоамплитудная ЭКГ от конечностей.

Дифференциальная диагностика

Первоначально врачами была заподозрена антибиотико-ассоциированная диарея (ААД), так как впервые она появилась у больного на фоне применения антибиотика азитромицина. Однако это заболевание характеризуется стулом в любое время дня и ночи (у нашего больного стула ночью не было), не сопровождается значительной потерей веса в течение короткого периода (-15 кг за месяц у наблюдавшегося пациента), не протекает с эозинфилией. Вследствие этого был предположен диарейный вариант синдрома раздраженного кишечника. В пользу такого диагноза говорило то, что у больного не было диареи в ночное время, отсутствовали «красные флаги» данного заболевания (воспалительная реакция в крови – лейкоцитоз, сдвиг формулы крови влево, ускорение СОЭ).

Другой «подозреваемой» была ротавирусная инфекция, протекающая с диареей. Но этот диагноз врачи отвергли, поскольку вирусная инфекция была под сомнением, в семье никто одновременно с наблюдавшимся пациентом не болел, и симптомы диареи появились на фоне улучшения состояния. Также была отвергнута диарея на фоне COVID-19, поскольку вирус SARS-CoV-2 у пациента выявлен не был.

Такие заболевания, как целиакия, болезнь Уиппла, Гордона, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и тем более диареи, вызванные инфекционными заболеваниями (сальмонеллезом, дизентерией и др.), были исключены из-за отсутствия соответствующих «ключевых» симптомов.

В связи с тем что у пациента отмечались жидкий стул и потеря веса за 1 мес на 15 кг, а на фиброколоноскопии в толстом кишечнике визуально не наблюдались характерные изменения, микроскопический колит был исключен. Этим заболеванием чаще страдают женщины в пожилом возрасте, стул у них более частый и жидкий, практически водянистый.

Как видно из представленных выше лабораторных анализов, в клинике в первом ОАК у пациента была выявлена эозинофилия 12% (норма 0–5%). В последующем она достигла 23%. Паразитарная инфекция была исключена. Это позволило заподозрить эозинофильный колит, который подтвердился на морфологии биопсийного материала после обнаружения эозинофилов практически во всех отделах толстой кишки.

14.06.2023 по наблюдавшемуся пациенту был проведен консилиум с участием сотрудников кафедры госпитальной и поликлинической терапии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России и врачей гастроэнтерологического отделения ГАУЗ «Городская клиническая больница № 12» г. Казани. **Больному был выставлен диагноз «эозинофильный колит».**

Назначение пациенту метронидазола (250 мг 3 раза/сут) и сульфасалазина (1 г/сут) быстро улучшило его состояние: стул нормализовался уже на следующий день.

ОБСУЖДЕНИЕ

Не существует четких клинических проявлений, которые отличают изолированное заболевание толстой кишки от распространенной эозинофилии с вовлечением пищевода, желудка и тонкого кишечника. Возможные клинические проявления эозинофильного колита включают боль в животе, потерю веса, мальабсорбцию, кровавую и некровавую диарею, эозинофилию (в общем анализе крови), эозинофильный асцит, кишечную непроходимость (заворот, инвагинацию), экссудативную энтеропатию (энтеропатию с потерей белка), инфильтрацию и перфорацию стенки толстой кишки, длительную лихорадку. При этом клинические проявления эозинофильного колита зависят в основном от поражения слоев стенки толстой кишки эозинофильной инфильтрацией [3].

Наиболее распространенная форма эозинофильного колита – слизистый вариант. Он связан с повреждением слизистой оболочки и проявляется диареей, мальабсорбцией, энтеропатией с потерей белка, что и наблюдалось у нашего больного. Трансмуральный вариант заболевания встречается реже, характеризуется утолщением стенки толстой кишки и проявляется остро, иногда острой кишечной непроходимостью (инвагинацией или заворотом) либо перфорацией [14]. Серозный эозинофильный колит является очень редкой формой болезни и сопровождается асцитом с преобладанием эозинофилов (95%) в асцитической жидкости [15].

Эндоскопические изменения при эозинофильном колите, такие как очаговая эритема, обедне-

ние сосудистого рисунка и поверхностное изъязвление, неспецифичны. В некоторых случаях заболевания слизистая оболочка выглядит совершенно нормальной (как в случае нашего больного). Существенной для диагноза является биопсия, позволяющая выявить эозинофильную инфильтрацию слизистой оболочки толстой кишки [16].

Исследование биоптата обычно демонстрирует пласты эозинофильной инфильтрации в *lamina propria* слизистой оболочки толстой кишки, реже с распространением на подслизистый и мышечный слой. Другие гистологические находки при эозинофильном колите – эозинофильные микроабсцессы, эозинофильный криптит и расположенные преимущественно в поверхностных слоях внутриэпителиальные эозинофилы [17]. Для верификации диагноза необходимы множественные биоптаты (как при микроскопическом колите), так как эозинофильная инфильтрация не только распространяется неравномерно при эозинофильном колите, но и количество эозинофилов в норме обычно имеет широкий диапазон в различных сегментах толстой кишки, демонстрируя проксимально-дистальное распределение от 35 эозинофилов в слепой кишке со снижением до 8–10 эозинофилов в прямой кишке (в поле микроскопии большого увеличения $\times 200$). В отличие от пищевода, эозинофилы являются резидентными клетками слизистой оболочки тонкой и толстой кишки, однако нормальное количество эозинофилов четко не определено, что затрудняет интерпретацию результатов биопсии [18].

Был достигнут некоторый консенсус по диагностическим критериям эозинофильного эзофагита, а именно наличие более 15 эозинофилов в поле зрения при увеличении $\times 20$ в плоскоклеточной слизистой оболочке пищевода [19]. Однако диагностические критерии эозинофильного колита не являются общепризнанными, хотя большинство авторов использовали диагностический порог в 20 эозинофилов при микроскопии биоптата слизистой толстой кишки ($\times 200$) [18]. Следует отметить, что нормальные значения тканевых эозинофилов сильно различаются в слизистой оболочке различных сегментов толстой кишки, увеличиваясь в проксимальном направлении от менее 10 эозинофилов в прямой кишке до более 30 эозинофилов ($\times 200$) в слепой кишке [16]. Таким образом, местоположение биопсии также важно для интерпретации диагностических результатов.

Имеются ограниченные сведения о медикаментозной терапии эозинофильного колита, поскольку он относится к довольно редким явлениям, что затрудняет проведение рандомизированных клинических исследований.

При эозинофильном колите назначают внутрь преднизолон в дозировках, аналогичных тем, которые используют при ВЗК, с применением

начальной дозы 40–60 мг/кг (1–2 мг/кг/сут) в течение 8 нед. Затем дозу постепенно снижают с последующей полной отменой препарата через 6–8 нед. В большинстве исследований применение преднизолона внутрь улучшало клиническую симптоматику и патоморфологические данные у пациентов с эозинофильным колитом [12].

Иммунодепрессанты назначают при тяжелом, рефрактерном или стероидозависимом эозинофильном колите [20]. Сочетание глюкокортикоидов и азатиоприна может уменьшить эозинофильную инфильтрацию слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и способствовать контролю диареи при эозинофильном гастроинтестинальном расстройстве [17].

Антагонист рецепторов лейкотриенов монтелукаст селективно блокирует CysLT₁-рецепторы цистеиновых лейкотриенов (LTC₄, LTD₄ и LTE₄). Он уменьшает действие лейкотриенов (медиаторов хронического воспаления), блокирует миграцию и хемоаттракцию эозинофилов во многих тканях, включая ЖКТ. Монтелукаст назначают внутрь в дозе 10–40 мг/сутки, курс терапии длится до 3–4 мес. Препарат нормализует показатели эозинофилов в периферической крови и купирует гастродуоденальные симптомы у детей с эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [17]. Однако роль монтелукаста при эозинофильном колите еще предстоит оценить.

Стабилизатор мембран тучных клеток кетотифен блокирует кальциевые каналы, необходимые для их дегрануляции. Это стабилизирует мембрану клетки и предотвращает высвобождение гистамина и других медиаторов аллергии и воспаления. Также он блокирует H₁-гистаминовые рецепторы, подавляя накопление эозинофилов в тканях. 12-месячный курс приема кетотифена служит альтернативой стероидной терапии при эозинофильном колите [17]. Другой препарат группы стабилизаторов мембран тучных клеток, кромогликат натрия, может иметь определенные перспективы в плане индукции ремиссии и поддерживающей терапии у пациентов с эозинофильным колитом. Однако нужно отме-

тить, что он не эффективен при эозинофильном эзофагите. Исследования, касающиеся применения стабилизаторов мембран тучных клеток при эозинофильном колите не проводились [17].

Еще одно возможное направление терапии эозинофильного колита – применение биологических препаратов. Селективный иммунодепрессант омализумаб представляет собой рекомбинантные человеческие моноклональные IgG1 каппа антитела, которые селективно связываются с IgE человека, предотвращая неожиданные анафилактические реакции и ограничивая высвобождение медиаторов воспаления [17]. Омализумаб вводят подкожно в дозе 150–375 мг каждые 2 нед течение 8–16 нед. Меполизумаб – человеческие моноклональные антитела к интерлейкину 5, ключевому цитокину, стимулирующему рост и активность эозинофилов. Его вводят внутривенно 750 мг каждые 2 нед в течение 16 нед. Меполизумаб значительно уменьшает эозинофильную инфильтрацию при эозинофильном эзофагите [21]. Вместе с тем необходимы дальнейшие клинические исследования для оценки перспективы использования человеческих моноклональных антител при эозинофильном колите.

Добавим, что при возникновении в раннем детстве эозинофильный колит имеет хороший прогноз и тенденцию к спонтанному разрешению, нередко в течение нескольких дней. В отличие от детей, у взрослых эозинофильный колит обычно имеет хроническое течение с периодами умеренной активности и ремиссии [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время не существует общепризнанных критериев оценки диагностически значимого эозинофильного инфильтрата при эозинофильном колите, нет четкой определенности относительно верхнего диапазона нормального количества эозинофилов в слизистой оболочке толстой кишки. Консенсус в отношении других аспектов диагностики и терапии эозинофильного колита также отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Macaigne G., Lahmek P., Locher C. et al. Eosinophilic colitis in adults. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020; 44(5): 630–37. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2020.02.019>.
2. Okpara N., Aswad B., Baffy G. Eosinophilic colitis. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(24): 2975–79. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.2975>.
3. Alfadda A.A., Storr M.A., Shaffer E.A. Eosinophilic colitis: An update on pathophysiology and treatment. *Br Med Bull.* 2011; 100: 59–72. <https://dx.doi.org/10.1093/bmb/ldr045>.
4. Yan B.M., Shaffer E.A. Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. *Gut.* 2009; 58(5): 721–32. <https://dx.doi.org/10.1136/gut.2008.165894>.
5. Совалкин В.И., Игнатьев Ю.Т., Павлов А.В. с соавт. Эозинофильный энтероколит: клиническое наблюдение. *Терапевтический архив.* 2015; 87(2): 80–84. [Sovalkin V.I., Ignatiev Yu.T., Pavlov A.V. et al. Eosinophilic enterocolitis: A clinical case. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2015; 87(2): 80–84 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/terarkh201587280-84>. EDN: UACEIF.
6. Mehta P., Furuta G.T. Eosinophils in gastrointestinal disorders: Eosinophilic gastrointestinal diseases, celiac disease, inflammatory bowel diseases, and parasitic infections. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015; 35(3): 413–37. <https://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2015.04.003>.

7. Kosugi S., Date K., Minagawa M. et al. Eosinophilic colitis accompanied by Tolosa–Hunt syndrome: Report of a case. *J Gastroenterol.* 2003; 38(6): 613–14.
8. Saeed S.A., Integlia M.J., Pleskow R.G. et al. Tacrolimus-associated eosinophilic gastroenterocolitis in pediatric liver transplant recipients: Role of potential food allergies in pathogenesis. *Pediatr Transplant.* 2006; 10(6): 730–35. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3046.2006.00538.x>.
9. Beaugerie L., Pardi D.S. Review article: Drug-induced microscopic colitis – proposal for a scoring system and review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22(4): 277–84. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02561.x>.
10. Beaugerie L., Pardi D.S. Patients with drug-induced microscopic colitis should not be included in controlled trials assessing the efficacy of anti-inflammatory drugs in microscopic colitis. *Gastroenterology.* 2009; 137(4): 1535–39. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.04.067>.
11. Velchuru V.R., Khan M.A., Hellquist H.B., Studley J.G. Eosinophilic colitis. *J Gastrointest Surg.* 2007; 11(10): 1373–75. <https://dx.doi.org/10.1007/s11605-006-0055-1>.
12. Немцов Л.М., Юпатов Г.И., Гавриленко Л.А. с соавт. Эозинофильная патология толстого кишечника. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2018; 17(4): 7–21. [Nemtsov L.M., Yupatau G.I., Gavrilenko L.A. et al. Eosinophilic pathology of the large intestine. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Vitebsk State Medical University.* 2018; 17(4): 7–21 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.22263/2312-4156.2018.4.7.EDN: XWHHED>.
13. Каюрова М.С., Автономова Т.С. Эозинофильный колит. Медицина: теория и практика. 2020; 5(1): 112–120. [Kayurova M.S., Avtomonova T.S. Eosinophilic colitis. *Meditsina: teoriya i praktika = Medicine: Theory and Practice.* 2020; 5(1): 112–120 [In Russ.]]. EDN: KUMJZR.
14. Jiménez-Saenz M., Gonzalez-Campora R., Linares-Santiago E., Herrerias-Gutierrez J.M. Bleeding colonic ulcer and eosinophilic colitis: A rare complication of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40(1): 84–85. <https://dx.doi.org/10.1097/01.mcg.0000190776.65526.da>.
15. Ong G.Y., Hsu C.C., Changchien C.S. et al. Eosinophilic gastroenteritis involving the distal small intestine and proximal colon. *Chang Gung Med J.* 2002; 25(1): 56–61.
16. Bates A.W. Diagnosing eosinophilic colitis: Histopathological pattern or nosological entity? *Scientifica [Cairo].* 2012; 2012: 682576. <https://dx.doi.org/10.6064/2012/682576>.
17. Alfadda A.A., Storr M.A., Shaffer E.A. Eosinophilic colitis: Epidemiology, clinical features, and current management. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011; 4(5): 301–9. <https://dx.doi.org/10.1177/1756283X10392443>.
18. Lee C.K., Kim H.J. Primary eosinophilic colitis as an unusual cause of chronic diarrhea. *Endoscopy.* 2010; 42 Suppl 2: E279–80. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1244167>.
19. Furuta G.T., Liacouras C.A., Collins M.H. et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: A systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology.* 2007; 133(4): 1342–63. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.08.017>.
20. Rothenberg M.E. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(1): 11–28; quiz 29. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2003.10.047>.
21. Foroughi S., Foster B., Kim N. et al. Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120(3): 594–601. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.06.015>.

Поступила/Received: 25.09.2023

Принята в печать/Accepted: 25.09.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Рафик Галимзянович Сайфутдинов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной и поликлинической терапии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36. E-mail: rgsbancorp@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2839-100X>

Регина Ринатовна Мухамадиева, к.м.н., доцент кафедры госпитальной и поликлинической терапии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36. E-mail: regina-ahunova@mail.ru

Татьяна Васильевна Дворянкина, зав. отделением гастроэнтерологии ГАУЗ «Городская клиническая больница № 12». Адрес: 20036, г. Казань, ул. Лечебная, д. 7. E-mail: dvorjnkina2016@mail.ru

Ринат Рафикович Сайфутдинов, к.м.н., доцент кафедры госпитальной и поликлинической терапии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, зав. терапевтическим отделением ГАУЗ «Городская клиническая больница № 12». Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36. E-mail: r_saifutdinov@mail.ru

Юлия Сергеевна Трефилова, клинический ординатор кафедры госпитальной и поликлинической терапии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36. E-mail: uliyatrefilova@gmail.com

Татьяна Васильевна Сайфутдинова, ассистент кафедры терапии, гериатрии и семейной медицины Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36. E-mail: saifutdinova_td@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS:

Rafik G. Saifutdinov, MD, professor, head of the Department of hospital and polyclinic therapy, Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 420012, Kazan, 36 Butlerova Str. E-mail: rgsbancorp@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2839-100X>

Regina R. Mukhamadiyeva, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of hospital and polyclinic therapy, Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 420012, Kazan, 36 Butlerova Str.

E-mail: regina-ahunova@mail.ru

Tatyana V. Dvoryankina, head of the Department of gastroenterology of City Clinical Hospital No. 12. Address: 20036, Kazan, 7 Lechebnaya Str. E-mail: dvorjnkina2016@mail.ru

Rinat R. Saifutdinov, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of hospital and polyclinic therapy, Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, head of Department of therapy of City Clinical Hospital No. 12. Address: 420012, Kazan, 36 Butlerova Str. E-mail: r_saifutdinov@mail.ru

Yulia S. Trefilova, clinical resident of the Department of hospital and polyclinic therapy, Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 420012, Kazan, 36 Butlerova Str. E-mail: uliyatrefilova@gmail.com

Tatyana V. Saifutdinova, assistant at the Department of therapy, geriatrics and family medicine, Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 420012, Kazan, 36 Butlerova Str. E-mail: saifutdinova_t@mail.ru

©Л.В. Тарасова, Н.Ю. Кучерова, 2023

СЛУЧАЙ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКОГО ВАРИАНТА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА

Л.В. ТАРАСОВА^{1,2,3}, Н.Ю. КУЧЕРОВА^{1,4}¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары²БУ ЧР «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашской Республики, г. Чебоксары³ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашской Республики, г. Чебоксары⁴БУ ЧР «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики, г. Чебоксары

Аннотация. Инсульт – одна из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире, которая наносит огромный ущерб не только здоровью пациента, но и экономике в целом. В последнее время отмечается рост частоты инсультов у пациентов молодого и среднего возраста, страдающих хроническими иммуновоспалительными заболеваниями. В статье представлено описание случая ишемического инсульта, вызванного атеротромбозом артерии головного мозга, у мужчины с болезнью Крона, не имеющего традиционных факторов сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: ишемический инсульт, атеросклероз, атеротромбоз, болезнь Крона.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Л.В. Тарасова, Н.Ю. Кучерова. Случай атеротромботического варианта ишемического инсульта у пациента с болезнью Крона.

Терапия. 2023; 9(7): 160–166.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.160-166>

A CASE OF ATHEROTROMBOTIC VARIANT OF ISCHEMIC STROKE IN CROHN'S DISEASE PATIENT

TARASOVA L.V.^{1,2,3}, KUCHEROVA N.Yu.^{1,4}¹I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary²Republican Clinical Hospital of the Ministry of Healthcare of the Chuvash Republic, Cheboksary³Institute for Advanced Medical Education of the Ministry of Healthcare of the Chuvash Republic, Cheboksary⁴Republican Cardiological Dispensary of the Ministry of Healthcare of the Chuvash Republic, Cheboksary

Abstract. Brain stroke is one of the main causes of morbidity and mortality worldwide. It causes great damage not only to the health of the patient, but also to the economy as a whole. Recently, there has been an increase in the frequency of strokes in young and middle-aged patients with chronic immunoinflammatory diseases. The article presents a description of ischemic stroke clinical case caused by cerebral artery atherothrombosis in a male patient with Crohn's disease who does not have traditional cardiovascular risk factors.

Key words: ischemic stroke, atherosclerosis, atherothrombosis, Crohn's disease.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Tarasova L.V., Kucherova N.Yu. A case of atherotrombotic variant of ischemic stroke in Crohn's disease patient.

Therapy. 2023; 9(7): 160–166.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.160-166>

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) ежегодно уносят 17,3 млн жизней, что составляет 45% всех смертей от неинфекционных патологий. В России от них каждый год умирает около миллиона человек. Более 80% смертей от ССЗ приходится на инфаркт и инсульт, причем треть из них носит преждевременный характер и возникает у людей молодого и среднего возраста, не имеющих традиционных факторов кардиоваскулярного риска [1, 2].

В последнее время все больше внимания уделяется роли хронического воспаления в патогенезе острых сосудистых катастроф. Наиболее показательной является взаимосвязь хронического иммунного воспаления в стенке кишки при язвенном колите (ЯК) и болезни Крона (БК) с процессом атерогенеза. Недавние исследования показали, что хроническое воспаление приводит к возникновению и прогрессированию эндотелиальной дисфункции, которая на фоне гиперкоагуляции, гипергомоцистеинемии и дислипотеидемии, возникающих на фоне обострения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), значительно ускоряет прогрессирование атеросклероза [3–5] и, как следствие, повышает вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений как в целом, так и непосредственно в момент обострений [6, 7].

Некоторые препараты, применяемые в базисной терапии ВЗК, сами по себе могут повышать сердечно-сосудистые риски, а лечение острых ССЗ и их вторичная профилактика у пациентов с ВЗК сопряжены со значительными сложностями, поскольку способны провоцировать геморрагические осложнения и частые обострения [8].

С учетом неуклонного роста заболеваемости ВЗК в мире изучение патогенеза и предикторов сосудистых катастроф у соответствующей группы пациентов заслуживает особенного внимания. Интерес к этой теме обусловлен и тем, что когорта пациентов с ВЗК представлена в большинстве своем людьми молодого и среднего возраста, у которых значительно реже встречаются традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, а базисная терапия иммуопосредованного воспалительного процесса в кишке сама способна провоцировать развитие кардиоваскулярных осложнений.

Принимая во внимание все вышесказанное, заслуживает внимания нижеприведенный клинический случай развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у мужчины среднего возраста с БК, который не имел традиционных факторов сердечно-сосудистого риска.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Пациент Е., 46 лет, был доставлен бригадой скорой медицинской помощи (СМП) в приемное отделение регионального сосудистого центра

(РСЦ) с жалобами на слабость и онемение в правых конечностях, головную боль, нарушение речи.

Данные анамнеза: ухудшение состояния произошло с вечера накануне, когда пациент впервые отметил появление вышеперечисленных жалоб. Пациент находился дома один, должного внимания появившимся симптомам болезни не придал, чувствовал себя относительно удовлетворительно. Утром на следующий день при разговоре с женой у него стали проявляться нарушения речи, слабость в правых конечностях усилилась. Была вызвана бригада СМП, и больного доставили в приемное отделение РСЦ.

Данные анамнеза жизни: пациент никогда не курил, алкоголь употребляет очень редко в умеренных количествах. Наследственность по ССЗ не отягощена.

В течение более 10 лет периодически отмечал разлитые боли в животе, учащение стула до 7 раз/сут с появлением примеси слизи, редко крови в кале, вздутие живота, повышенное газообразование. Иногда эти симптомы сопровождались повышением температуры тела до субфебрильных цифр. За медицинской помощью пациент не обращался, процедуру диспансеризации и профилактических медицинских осмотров игнорировал, самостоятельно принимал пробиотики, ферментные препараты, сорбенты, на фоне которых наблюдалось некоторое улучшение состояния. В последние годы больной стал отмечать прогрессирующее снижение массы тела (за 2 года похудел на 6 кг). При очередном усилении диареи в 2020 г. обратился к участковому врачу и был направлен на колоноскопию для исключения ВЗК. При обследовании были обнаружены признаки терминального илеита и БК толстой кишки. Индекс CDAI на момент верификации диагноза составил 304 балла, что соответствовало умеренной активности или средней степени тяжести БК. Пациенту были назначены глюкокортикоиды в дозе 60 мг/сут на 3 мес и азатиоприн 100 мг/сут, который пациент принимал не регулярно, забывая и прекращая приемы на несколько недель при улучшении клинической картины заболевания.

Данные объективного исследования при поступлении в РСЦ: состояние средней степени тяжести. Пациент правильного телосложения, пониженного питания (индекс массы тела 19 кг/м²). Над всеми легочными полями выслушивалось везикулярное дыхание, без хрипов, частота дыхательных движений 16/мин. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ясные, ритм правильный, пульс 72/мин., ритмичный, симметричный, не напряжен. Артериальное давление на правой руке 130/80 мм рт.ст., на левой – 135/85 мм рт.ст. Язык влажный, умеренно обложенный белым налетом. Живот симметричный, при пальпации умеренно болезненный в левой подвздошной области. Печень и селезенка не выступают из-под края реберных дуг.

Дополнительные образования в брюшной полости не определяются.

Неврологический статус: сознание ясное. Ориентирован во всем правильно. Контактен. Менингеальные симптомы отрицательные. Интеллект и мышление соответствует возрасту и образованию.

Обоняние, слух, зрение не нарушены. Нистагма нет. Ширина глазных щелей, зрачков одинакова с обеих сторон. Движения глазных яблок не ограничены. Реакции зрачков на свет сохранена, прямая, содружественная. Напряжение жевательной мускулатуры без отклонений, атрофия отсутствует. Корнеальный, нижнечелюстной, надбровный рефлекс сохранены. Глоточный рефлекс живой. При фонации мягкое небо подвижно. Рефлексы орального автоматизма отсутствуют. Рефлексы с задней стенки глотки и мягкого нёба не изменены. Язык по средней линии. Сглажена правая носогубная складка. Мимические пробы выполняет удовлетворительно.

Мышечный тонус не изменен. В позе Барре пациент удерживает конечности, в позе Ромберга устойчив. Пассивные и активные движения во всех конечностях сохранены.

Мышечная сила с рук, ног справа – 3–4 балла, слева – 5 баллов. Мышечный тонус справа повышен. Гипестезия справа. Сухожильные и периостальные рефлексы живые, D > S. Брюшные рефлексы сохранены. Клонусов нет. Патологических стопных знаков нет.

На сканах компьютерной томографии головного мозга выявлены признаки ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии.

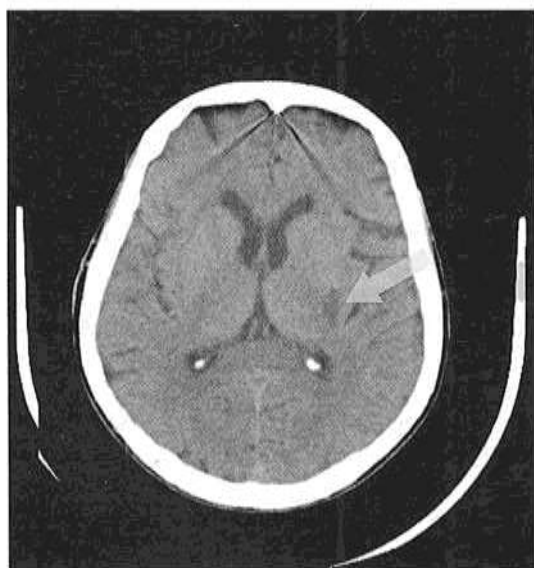
Слева на уровне базальных ядер определялась зона патологического неравномерного снижения плотности вещества мозга до +11 +15 ед Н с достаточно четкими контурами. Смещения срединных структур отсутствовали. Желудочковая система не расширена, не деформирована. Базальные цистерны мозга не изменены. Сильвиева борозда справа сглажена. Конвекситальные субарахноидальные пространства умеренно неравномерно расширены (рис. 1–3).

Рис. 2. Данные компьютерной томографии головного мозга пациента Е. при поступлении в стационар: аксиальная проекция на уровне боковых желудочков



Примечание: стрелкой указаны участки гиподенсивной плотности в зоне ишемии.

Рис. 1. Данные компьютерной томографии головного мозга пациента Е. при поступлении в стационар: аксиальная проекция



Примечание: стрелкой указаны участки гиподенсивной плотности в зоне ишемии.

Рис. 3. Данные компьютерной томографии головного мозга пациента Е. при поступлении в стационар: коронарная проекция



Примечание: стрелкой указаны участки гиподенсивной плотности в зоне ишемии.

При ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных сосудов (УЗДГ БЦА) были выявлены признаки стенозирующего атеросклероза: комплекс интимамедиа (КИМ) плечеголового ствола, общих сонных артерий в стандартизованных точках неравномерно уплотнен, утолщен до 1,0–1,4 мм; местами отмечается утолщение КИМ до 1,8 мм (выраженные фиброзно-склеротические изменения сосудистой стенки). Эхогенность КИМ неравномерно повышена. Дифференцировка на слои утрачена. В общей сонной артерии (ОСА) справа, начиная от устья, по передней, задней стенке обнаружена полуконцентрическая атеросклеротическая бляшка, средней эхогенности, с неровной поверхностью, стенозирующая просвет ОСА на 20–25% по диаметру. В зоне бифуркации ОСА по передней и задней стенкам найдена полуконцентрическая, пролонгированная, атеросклеротическая бляшка с неровной поверхностью, признаками нестабильности, стенозирующая просвет ОСА на 30–35%. В устье внутренней сонной артерии (ВСА) выявлена неоднородная за счет кальцинов бляшка, средней эхогенности, с наложением тромботических масс, стенозирующая просвет зоны бифуркации на 65–70%.

Данные дуплексного сканирования интракраниальных отделов БЦА: скоростные параметры кровотока в средней мозговой артерии (СМА) слева в диапазоне возрастных нормативных значений, индексы резистивности (RI) в норме, кровотоков с признаками коллатерализации. В СМА справа зарегистрировано локальное повышение скоростных параметров кровотока до 160 см/с, RI – 0,58 с дефектом заполнения цветовой картограммы кровотока: стеноз 50–55% по гемодинамическим критериям оценки степени стеноза.

Данные электрокардиографии: синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 100 ударов/мин, вертикальное положение электрической оси сердца.

Данные эхокардиографии: конечно-диастолический размер левого желудочка 4,0 см, фракция выброса левого желудочка 64%, зоны гипоактивности не выявлены, камеры сердца не расширены, клапанный аппарат без особенностей, атеросклероз аорты.

Данные общего анализа крови: лейкоцитоз ($15,3 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитоз ($457 \times 10^9/\text{л}$), гипохромная анемия легкой степени тяжести (гемоглобин – 117 г/л, средний объем эритроцита (MCV) – 75,2 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) – 25 пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) – 31 г/дл). Активность воспалительного процесса подтверждалась и показателями концентрации фибриногена сыворотки крови (6,7 ммоль/л) и показателем С-реактивного белка (22 мг/л).

В липидном спектре – признаки дислипидемии: общий холестерин – 4,5 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) – 1,8 ммоль/л,

триглицериды – 2,9 ммоль/л на фоне очень низкого содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) – 0,6 ммоль/л.

Показатели глюкозы крови, билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, креатинина, мочевины, электролитов были в пределах референсных значений.

Пациенту был верифицирован диагноз острого ишемического инсульта в бассейне левой СМА, атеротромботический вариант, с правосторонним умеренным гемипарезом, дизартрией и неокклюзивным тромбозом бифуркации ОСА слева 65–70%.

На фоне проводимой терапии антиагрегантами, нейропротекторами, мембраностабилизаторами, статинами наблюдалась положительная динамика, неврологическая симптоматика не прогрессировала, пациент чувствовал себя удовлетворительно.

Колитический синдром (боли по ходу попеременно-ободочной и сигмовидной кишок, диарея с примесью крови до 5 раз/сут) сохранялся.

При колоноскопии были обнаружены контактная кровоточивость слизистой сигмовидной кишки, незначительное сужение просвета толстой кишки в нижней трети сигмовидной кишки и в средней и нижней трети нисходящей ободочной кишки, язвенные дефекты разнообразной формы, с боковыми ответвлениями (рельеф в виде «булыжной мостовой»). В биопсийном материале наблюдались признаки колита средней степени активности с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией в собственной пластинке, без крипт-абсцессов, с формированием шелевидных эрозий, с некрофизирующими гранулемами.

Во взятых в динамике анализах отмечалось увеличение лейкоцитоза до $19 \times 10^9/\text{л}$, скорости оседания эритроцитов до 32 мм/ч, уровня СРБ до 36 мг/л, что демонстрировало усиление активности и степени тяжести иммунного воспаления в толстой кишке.

С учетом значительного регресса неврологической симптоматики (восстановление силы в правых конечностях до 4 баллов, показатели выраженности неврологического дефицита в 1 балл по шкале NIHSS, 11 баллов по Ривермид, 2 балла по шкале Рэнкина), наличия признаков тяжелой атаки БК пациент для дальнейшего лечения переведен в гастроэнтерологическое отделение.

В связи с отсутствием устойчивой клинико-эндоскопической ремиссии на фоне цитостатической терапии (азатиоприн), негативного влияния глюкокортикоидов на сердечно-сосудистые события, наличия выраженного атеросклеротического поражения БЦА, а также необходимостью постоянного приема дезагрегантов пациенту был проведен подбор генно-инженерной биологической терапии.

Пациент после перенесенного ОНМК попадает в категорию очень высокого сердечно-сосудистого риска и имеет высокую вероятность, как повторных сосудистых событий, так и смерти от них. Так как наличие у пациента БК и связанного с ним хронического воспаления, также ускоряет прогрессирование атеросклероза, в том числе и коронарного, а значит и возможность развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности (ХСН), необходима терапия препаратами, которые не будут дополнительно увеличивать риск сердечно-сосудистых катастроф. Важна метаболическая нейтральность препарата, отсутствие среди побочных эффектов потенцирования повышения АД, развития и прогрессирования ХСН, кардиомиопатии, аритмий, тромбоэмболии. Учитывая все эти факторы, была инициирована терапия устекинумабом. У препарата нет отрицательных метаболических эффектов, которые есть у препаратов группы ингибиторов ФНО- α (не вызывает дислипидемию, гиперурикемию, электролитные нарушения), а также максимальный профиль сердечно-сосудистой безопасности (в клинических исследованиях побочные эффекты данной категории не выявлены, даже как редкие). Назначенную терапию устекинумабом пациент переносил удовлетворительно, с положительным клиническим эффектом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенный клинический случай интересен тем, что ишемический инсульт развился у пациента среднего возраста без традиционных факторов сердечно-сосудистого риска: у него имела место неотягощенная наследственность, отсутствие вредных привычек, повышенного уровня артериального давления, избыточного веса, высокого уровня общего холестерина и ЛПНП. Обращает на себя внимание и то, что у пациента среднего возраста выявлено выраженное атеросклеротическое поражение брахиоцефальных и интракраниальных сосудов, причем часть бляшек имела признаки нестабильности; это уже привело к развитию ишемического инсульта и может стать причиной повторных ОНМК в будущем.

Такое агрессивное течение атеросклероза может быть объяснено наличием хронического активного иммунного воспалительного процесса в кишечнике на фоне поздней диагностики БК, длительного отсутствия патогенетической терапии, а также низкой приверженности к лечению у пациента уже после постановки диагноза.

Изучению проатерогенного влияния ВЗК, ассоциированного с хроническим системным

воспалением, в последнее время уделяется все больше внимания [9, 10].

Продолжающееся хроническое воспаление выступает важным фактором риска развития как первичных, так и повторных сердечно-сосудистых осложнений и главным образом обусловлено воспалительным процессом с участием инфламмосом NLRP32. Наиболее изученным маркером данного сигнального каскада служит высокочувствительный СРБ [11–13].

Остаточный риск воспаления, приводящий к нарушению липидного профиля, определяется уже при уровнях СРБ ≥ 2 мг/л, а при повышении этого маркера более 3 мг/л риск определяется как высокий [14].

Согласно литературным данным [15], СРБ как маркер системного воспаления имеет более сильную прогностическую силу в определении вероятности сердечно-сосудистых событий, чем ЛПНП. Это особенно важно для пациентов с ВЗК, которые чаще имеют более низкие уровни ЛПНП и общего холестерина, но более высокий уровень СРБ по сравнению с общей популяцией, особенно во время обострений, когда имеется активный воспалительный процесс в кишке [16–19].

Системное воспаление при ВЗК приводит к оксидативному стрессу, повышению уровня провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкинов 1, 6, 8), вазоактивных агентов (PGI₂, PAF, эндотелина), что вызывает изменение гладкомышечных клеток, ремоделирование сосудистой стенки. Перечисленные механизмы обеспечивают инициацию и прогрессирование атерогенеза [20].

Хроническое воспаление обуславливает также дисбаланс в системе прокоагулянтов и ингибиторов свертывания. Увеличивается высвобождение моноцитами тканевого фактора свертывания, подавляется процесс фибринолиза, снижается количество и активность ингибиторов свертывания (протеин С, протеин S, антитромбин). Все это значительно повышает риск возникновения тромбоза в атеросклеротически измененной артерии [21, 22].

У пациентов с ВЗК значительно чаще, чем в общей популяции, встречается гипергомоцистеинемия. Под действием провоспалительных цитокинов увеличивается образование тиолактона гомоцистеина, что влечет за собой запуск процесса клеточного окисления и накопление в субэндотелиальном слое высокоатерогенных окисленных ЛПНП [23, 24].

Эндотоксины и бактериальные липополисахариды, продуцирующиеся кишечной микрофлорой, попадают в циркуляцию и также повышают

активность воспалительного иммунного ответа и риск развития атеросклероза [25] у пациентов с хроническим кишечным воспалением. Все перечисленные процессы связаны с повышением риска раннего и агрессивного атеросклероза у пациентов с ВЗК, а также увеличением частоты возникновения инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых катастроф в периоды активности заболевания [26, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом случае интегрально парадоксальность ситуации, заключа-

ющаяся в невозможности у пациентов с ВЗК достоверно оценить факторы риска сердечно-сосудистых событий при помощи имеющегося и общепринятого механизма – модифицированной шкалы SCORE-2. Так, при применении данной шкалы у пациента с БК, перенесшего впоследствии атеротромботический вариант ишемического инсульта, риск нефатальных и фатальных кардиоваскулярных событий составил бы не более 5%. Необходим поиск доступных и удобных маркеров угрозы развития острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с БК и ЯК для своевременной и эффективной первичной профилактики ССЗ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases. URL: https://www.who.int/ru/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1 (date of access – 01.08.2023).
2. Федеральная служба государственной статистики. Доступ: <https://rosstat.gov.ru/sdg/data/goal3> (дата обращения – 01.08.2023). [Federal State Statistics Service (Russia). URL: <https://rosstat.gov.ru/sdg/data/goal3> (date of access – 01.08.2023) (In Russ.).]
3. Weissman S., Sinh P., Mehta T.I. et. al. Atherosclerotic cardiovascular disease in inflammatory bowel disease: The role of chronic inflammation. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2020; 11(5): 104–13. <https://dx.doi.org/10.4291/wjgp.v11.i5.104>.
4. Pepe M., Carulli E., Forleo C. et. al. Inflammatory bowel disease and acute coronary syndromes: From pathogenesis to the fine line between bleeding and ischemic risk. *Inflamm Bowel Dis.* 2021; 27(5): 725–31. <https://dx.doi.org/10.1093/ibd/izaa160>.
5. Le Gall G., Kirchgessner J., Bejaoui M. et. al. Clinical activity is an independent risk factor of ischemic heart and cerebrovascular arterial disease in patients with inflammatory bowel disease. 2018; 13(8): e0201991. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0201991>.
6. Pemmasani G., Elgendy I., Mamas M.A. et al. Epidemiology and clinical outcomes of patients with inflammatory bowel disease presenting with acute coronary syndrome. *Inflamm Bowel Dis.* 2021; 27(7): 1017–25. <https://dx.doi.org/10.1093/ibd/izaa237>.
7. Nguyen N.H., Ohno-Machado L., Sandborn W.J., Singh S. Infections and cardiovascular complications are common causes for hospitalization in older patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2018; 24(4): 916–23. <https://dx.doi.org/10.1093/ibd/izx089>.
8. Pepe M., Cecere A., D'Alessandro P. et. al. Massive stent thrombosis during active ulcerative colitis: The tricky balance between manifest hemorrhagic and concealed thrombotic risk. *Clin Exp Med.* 2018; 18(4): 481–85. <https://dx.doi.org/10.1007/s10238-018-0522-5>.
9. Yarur A.J., Deshpande A.R., Pechman D.M. et. al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(4): 741–47. <https://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.63>.
10. Gravina A.G., Dallio M., Masarone M. et. al. Vascular endothelial dysfunction in inflammatory bowel diseases: Pharmacological and nonpharmacological targets. *Oxid Med Cell Longev.* 2018; 2018: 1–12. <https://dx.doi.org/10.1155/2018/2568569>.
11. Vanuzzo D. The epidemiological concept of residual risk. *Intern Emerg Med.* 2011; 6 Suppl 1: 45–51. <https://dx.doi.org/10.1007/s11739-011-0669-5>.
12. Ridker P.M. Will all atherosclerosis patients soon be treated with combination lipid-lowering and inflammation-inhibiting agents? *Circulation.* 2020; 141(10): 787–89. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045256>.
13. Ridker P.M. Residual inflammatory risk: Addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *Eur Heart J.* 2016; 37(22): 1720–22. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw024>.
14. Магрук М.А., Мосикян А.А., Бабенко А.Ю. Биомаркеры, ассоциированные с атерогенезом: актуальный статус и перспективные направления. *Российский кардиологический журнал.* 2019; 24(12): 148–152 [Magruk M.A., Mosikyan A.A., Babenko A.Yu. Biomarkers associated with atherogenesis: Current status and promising areas. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2019; 24(12): 148–152 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-12-148-152>. EDN: PBYHYJ.
15. Ridker P.M., Rifai N., Rose L. et. al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002; 347(20): 1557–65. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021993>.
16. Agouridis A.P., Elisaf M., Millionis H.J. An overview of lipid abnormalities in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2011; 24(3): 181–87.
17. Zanolli L., Inserra G., Castellino P. Increased cardiovascular risk in subjects with a low prevalence of classic cardiovascular risk factors: The inflammatory bowel disease paradox. *Trends Cardiovasc Med.* 2015; 25(8): 705–6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2015.04.001>.
18. Filimon A.M., Negreanu L., Doca M. et. al. Cardiovascular involvement in inflammatory bowel disease: Dangerous liaisons. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(33): 9688–92. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i33.9688>.
19. Fumery M., Xiaocang C., Dauchet L. et. al. Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis.* 2014; 8(6): 469–79. <https://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.09.021>.
20. Миронова О.Ю., Исайкина М.А., Хасиева С.А. Атеросклероз и сердечно-сосудистый риск у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Терапевтический архив.* 2021; 93(12): 1533–1538. [Mironova O.I., Isaikina M.A., Khasieva S.A. Atherosclerosis and cardiovascular risk in patients with inflammatory bowel disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2021; 93(12): 1533–1538 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201225>. EDN: HJJJXN.
21. Лищинская А.А., Князев О.В., Каграманова А.В. с соавт. Частота и факторы риска тромбоземболических осложнений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Терапевтический архив.* 2022; 94(2): 172–179. [Lishchinskaya A.A., Knyazev O.V., Kagramanova A.V. et. al. Frequency and risk factors for thromboembolic complications in patients with inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2022; 94(2): 172–179 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201367>. EDN: CSRWW.

22. Andersen N.N., Jess T. Risk of cardiovascular disease in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014; 5(3): 359–65. <https://dx.doi.org/10.4291/wjgp.v5.i3.359>.
23. Wu P., Jia F., Zhang B. et. al. Risk of cardiovascular disease in inflammatory bowel disease. *Exp Ther Med.* 2017; 13(2): 395–400. <https://dx.doi.org/10.3892/etm.2016.3966>.
24. Бабаева Г.Г., Бабаев З.М. Частота выявления некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Терапевтический архив.* 2018; 90(4): 12–16. [Babaeva G.H., Babaeva Z.M. Frequency of detection of some markers of endothelial dysfunction in patients with inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2018; 90(4): 12–16 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.26442/terarkh201890412-16>. EDN: YVQZQA.
25. Гриневич В. Б., Радченко В. Г. Микробиота кишечника и метаболический синдром. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 183(11): 11–19. [Grinevich V.B., Radchenko V. G. Gut microbiota and metabolic syndrome. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020; 183(11): 11–19 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-183-11-11-19>. EDN: GZNZHU.
26. Kristensen S.L., Ahlehoff O., Lindhardsen J. et. al. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death – a Danish nationwide cohort study. *PLoS One.* 2013; 8(2): e56944. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0056944>.
27. Feng W., Chen G., Cai D. et al. Inflammatory bowel disease and risk of ischemic heart disease: An updated meta-analysis of cohort studies. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(8): e005892. <https://dx.doi.org/10.1161/JAHA.117.005892>.

Поступила/Received: 04.03.2023

Принята в печать/Accepted: 04.09.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Лариса Владимировна Тарасова, д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашской Республики, зав. отделением гастроэнтерологии БУ ЧР «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашской Республики. Адрес: 428015, г. Чебоксары, Московский проспект, д. 45.

E-mail: tlarisagast18@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1496-0689>

Надежда Юрьевна Кучерова, аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», врач-кардиолог консультативной поликлиники БУ ЧР «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики. Адрес: 428000, г. Чебоксары, ул. Федора Гладкова, д. 29а. E-mail: nadezda_kan@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9500-3719>

ABOUT THE AUTHORS:

Larisa V. Tarasova, MD, associate professor, head of the Department of hospital therapy, I.N. Ulyanov Chuvash State University, professor of the Department of public health and healthcare, Institute for Advanced Medical Education of the Ministry of Healthcare of the Chuvash Republic, head of the Department of gastroenterology, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Healthcare of the Chuvash Republic. Address: 428015, Cheboksary, 45 Moskovsky Avenue. E-mail: tlarisagast18@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1496-0689>

Nadezhda Yu. Kucherova, postgraduate student of the Department of hospital therapy, I.N. Ulyanov Chuvash State University, cardiologist at the advisory polyclinic of Republican Cardiological Dispensary of the Ministry of Healthcare of the Chuvash Republic. Address: 428000, Cheboksary, 29a Fedora Gladkova Str.

E-mail: nadezda_kan@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9500-3719>



СТЕЛАРА® – баланс эффективности системного биологического препарата и безопасности как у селективного

Скорость наступления эффекта

- Уменьшение боли в животе и частоты дефекаций уже на 1-й неделе терапии препаратом Стелара® у пациентов с болезнью Крона¹ и уменьшение частоты дефекаций на 1-й неделе терапии при язвенном колите^{2,3}

Долгосрочная клиническая ремиссия

- 3 из 4 пациентов на терапии препаратом Стелара® сохраняют ремиссию в течение не менее 3 лет при болезни Крона⁴ и в течение не менее 2 лет при язвенном колите⁵

Благоприятный профиль безопасности

- Профиль безопасности устекинумаба в отношении риска возникновения инфекций, в том числе туберкулёза, и малигнизации сопоставим с плацебо и препаратами селективного механизма действия^{6,8}

Самая высокая выживаемость терапии

- Стелара® демонстрирует самую высокую выживаемость терапии по сравнению с другими ГИБП при болезни Крона в любой линии – 75% пациентов за 2 года наблюдения остаются на терапии⁷

Препарат Стелара® входит в российские и международные клинические рекомендации для терапии 1-й и 2-й линий БК и ЯК⁹⁻¹²

Janssen
Medical Cloud™

Приглашаем Вас посетить онлайн-ресурс для профессионального развития специалистов сферы здравоохранения
www.JanssenMedicalCloud.ru

С инструкцией по медицинскому применению препарата СТЕЛАРА® можно ознакомиться по ссылке:



БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

1. Sandborn W.J., et al. 2017 WCOG Poster Abstract P2145 (v1.0). 2. Sands B.E., et al. Данные представлены на UEGW 2019, г. Барселона, Испания (постерная презентация P1089). 3. Sands B.E., et al. Early Improvement After Intravenous Ustekinumab Induction in Patients With Ulcerative Colitis: Results From the UNIFI Induction Trial. 689. The American Journal of Gastroenterology. October 2019; 114: S404. DOI: 10.14309/ajg.0000592292.98724.2d. 4. Hanauer S., et al. IM-UNITI: 3 Year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. J. Crohn's Colitis. 2019 Jun. 3; pii: jz110. DOI: 10.1093/ecco-icc/jz110. Epub ahead of print. 5. Sands B., et al. EFFICACY OF USTEKINUMAB FOR ULCERATIVE COLITIS IN BIOLOGIC NA VE, BIOLOGIC NON-FAILURE, AND BIOLOGIC FAILURE POPULATIONS THROUGH 2 YEARS: UNIFI LONG-TERM EXTENSION. Tu1885 Gastroenterology. 158 (6): S-1203-S-1204. DOI: 10.1016/S0016-5085(20)33872. 6. Adapted from Panaccione, et al. Aliment. Pharmacol. Ther. 2020; Epub. 21 OCT. DOI: 10.1111/apt.16119. 7. Ko Y., et al. Presentation at ECCO 2020; P361. 8. Lasa J.S., Oliveira P.A., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2022. Feb.; 7 (2): 161-170. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00377-0. Epub. 2021 Nov. 29. PMID: 34856196. 9. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых / МЗ РФ, 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176_1 (дата обращения: 06.11.2021). 10. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенного колита у взрослых / МЗ РФ, 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/193_1 (дата обращения: 06.11.2021). 11. Torres J., Bonovas S., Doherty G., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J. Crohn's Colitis. 2020. Jan. 1; 14 (1): 4-22. DOI: 10.1093/ecco-icc/jz180. PMID: 31711158. 12. Raine T., Bonovas S., Bunsch J., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment, Journal of Colitis. January 2022. Vol. 16. Issue 1. P. 2-17. URL: <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jab178>.

ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СФЕРЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

000 «Джонсон & Джонсон». Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.
Контактный телефон: (495) 755-83-57, эл. почта: drugsafety@its.jnj.com.

На правах рекламы

Дата выпуска: февраль, 2023 CP-347498

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson

©Н.В. Бакулина, И.В. Савилова, Е.А. Лутаенко, Д.Б. Цурцумия, 2023

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАНОТЕХНОЛОГИЙ В ЭРАДИКАЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

Н.В. БАКУЛИНА, И.В. САВИЛОВА, Е.А. ЛУТАЕНКО, Д.Б. ЦУРЦУМИЯ

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



Аннотация. Современные схемы эрадикации *H. pylori* состоят в основном из комбинации двух антибактериальных средств, препарата висмута и ингибитора протонной помпы. Несмотря на усиленную терапию, частота эффективной эрадикации неуклонно снижается из-за роста антибиотикорезистентности *H. pylori*. В связи с этим представляется перспективной разработка антихеликобактерных препаратов с улучшенными фармакокинетическими показателями. Наночастицы в этом плане обладают уникальными преимуществами: они способствуют повышению биодоступности лекарств, снижают деградацию антибиотиков в кислой среде желудка и обеспечивают целенаправленную доставку действующих веществ до мишени. Кроме того, нанопрепараты способствуют уничтожению биопленок *H. pylori*. В обзорной статье представлены результаты исследований, касающихся применения наночастиц на основе липидов, полимерных наночастиц и неорганических наночастиц для оптимизации лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, липосомы, направленная доставка лекарственных средств, наночастицы, нанотехнологии, эрадикация *Helicobacter pylori*.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Н.В. Бакулина, И.В. Савилова, Е.А. Лутаенко, Д.Б. Цурцумия. Перспективы использования нанотехнологий в эрадикации *Helicobacter pylori*.

Терапия. 2023; 9(7): 168–175.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.168-175>

PERSPECTIVES FOR THE USE OF NANOTECHNOLOGIES IN *HELICOBACTER PYLORI* ERADICATION

BAKULINA N.V., SAVILOVA I.V., LUTAENKO E.A., TSURTSUMIA D.B.

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg

Abstract. Current *H. pylori* eradication regimens mainly are consisting of a combination of two antibacterial agents, bismuth drug, and a proton pump inhibitor. Despite enhanced therapy, the frequency of effective eradication is steadily declining due to the growth of *H. pylori* antibiotic resistance. In this regard, it seems promising to develop anti-*Helicobacter* medicines with improved pharmacokinetic parameters. In this regard, nanocarriers have unique advantages: they increase the bioavailability of medicines, reduce degradation of antibiotics in the acidic environment of the stomach, and provide targeted delivery of active substances to the target. In addition, nanopreparations contribute to the destruction of *H. pylori* biofilms. The review article presents the results of studies on the use of lipid-based nanoparticles, polymeric nanoparticles and inorganic nanoparticles to optimize the treatment of *H. pylori*-associated diseases.

Key words: *Helicobacter pylori*, liposomes, targeted drug delivery, nanoparticles, nanotechnology, *Helicobacter pylori* eradication.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Bakulina N.V., Savilova I.V., Lutaenko E.A., Tsurtsumia D.B. Perspectives for the use of nanotechnologies in *Helicobacter pylori* eradication.

Therapy. 2023; 9(7): 168–175.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.168-175>

ВВЕДЕНИЕ

Колонизация *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) поверхности и складок слизистой оболочки желудка значительно затрудняет антибактериальную терапию. Успешная схема лечения основана на сочетании препаратов, которые предотвращают возникновение резистентности и настигают бактерию в различных участках желудка. Терапия должна гарантировать, что даже небольшая популяция микроорганизмов не останется жизнеспособной.

Эрадикационная терапия *H. pylori* представляет собой использование комбинации двух антибактериальных средств, препарата висмута и ингибитора протонной помпы в течение 14 дней. Несмотря на усиленную терапию, частота эффективной эрадикации неуклонно снижается из-за усиления антибиотикорезистентности *H. Pylori*, что требует разработки «новых» антибиотиков. Показательный факт: еще в 2017 г. *H. pylori*, резистентный к кларитромицину, был включен Всемирной организацией здравоохранения в список 12 приоритетных возбудителей [1].

Известно, что создание новых антибактериальных средств, подходящих для эрадикации *H. pylori*, сопряжено с рядом трудностей. Основная проблема — высокая стоимость разработки и вывода на рынок нового препарата [2]. Усугубляет положение и то обстоятельство, что даже после успешной регистрации антибактериального препарата регуляторные органы, как правило, в целях предотвращения быстрого развития резистентности ограничивают обращение таких препаратов [3]. Вследствие этого крупные фармацевтические компании все чаще отказываются от исследований в области разработки новых антибиотиков.

В связи с вышесказанным представляется перспективной разработка структурно новых препаратов, представляющих собой уже одобренные антибактериальные средства, с использованием нанотехнологий [4].

Под термином «нанотехнологии» понимают совокупность методов и приемов, обеспечивающих возможность контролируемым образом создавать и модифицировать объекты, включающие компоненты с размерами менее 100 нм, имеющие принципиально новые качества и позволяющие осуществлять их интеграцию в полноценно функционирующие системы большего масштаба. Применение нанотехнологий является определенной альтернативой для улучшения и усиления эффекта существующих противомикробных препаратов.

Цель данной статьи — обзор результатов исследований в области нанотехнологий для оптимизации лечения *H. Pylori*-ассоциированных заболеваний и оценка дальнейших перспектив развития в области нанофармакологии.

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НАНОЧАСТИЦ

Одним из главных направлений нанотехнологии в лечении *H. pylori* является создание наночастиц, содержащих в своем составе молекулы антибактериальных средств. Первоначально основная задача таких наночастиц заключалась в защите лекарственных средств от агрессивной кислой среды желудка или повышении растворимости препарата [5, 6]. Позже исследователи обнаружили, что нанопереносчики, «нагруженные» антибиотиком, используют одновременно несколько механизмов для подавления роста или уничтожения *H. pylori*, что затрудняет развитие у бактерий лекарственной устойчивости.

Некоторые наночастицы обладают способностью проникать через барьеры слизистой оболочки или даже пенетрировать во внеклеточный слой матрикса микробных биопленок и вызывать его деградацию [7, 8]. Системы доставки лекарств на основе наночастиц могут взаимодействовать с бактериальной клеткой двумя разными механизмами [9]. При реализации первого механизма наночастица сливается (соединяется) с клеточной стенкой или клеточной мембраной микроорганизма и транспортирует молекулы антибиотика через них. С помощью другого механизма наночастицы адсорбируют отрицательно заряженные бактерии. Адсорбция увеличивает проницаемость мембраны, лекарственное средство непрерывно высвобождается на клеточной стенке и диффундирует внутрь бактериальной клетки [5, 9].

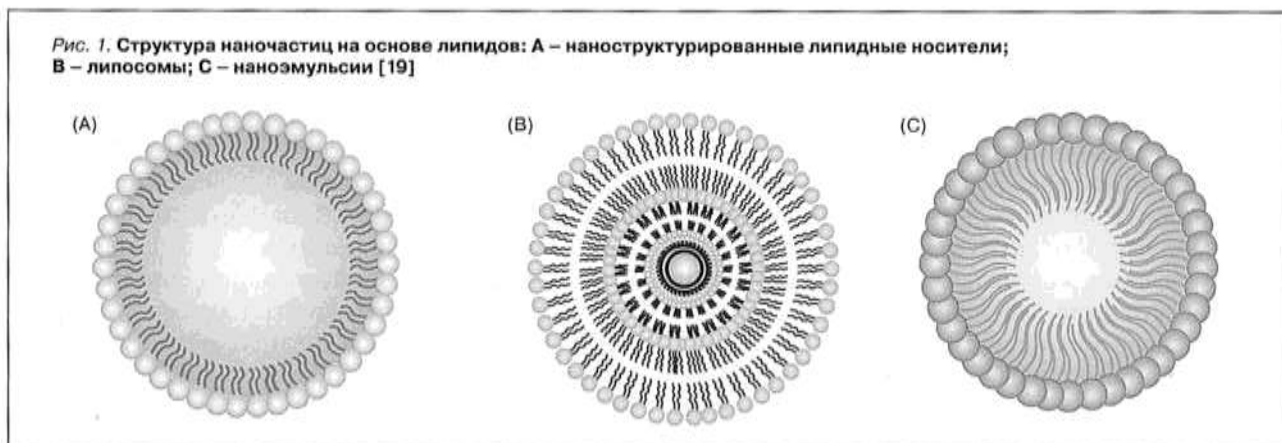
Таргетная доставка антибактериальных средств и их пролонгированное высвобождение нанопереносчиками позволяют достичь эффективной концентрации лекарственного препарата в бактериальных клетках-мишенях, что дает пероральным наноантибиотикам уникальные преимущества в плане уничтожения резистентных штаммов *H. pylori*. Кроме того, было обнаружено, что по сравнению с традиционными антибиотиками наночастичные системы менее токсичны при лечении [10].

Выделяют несколько категорий нанопереносчиков с антибиотиками, предназначенных для эрадикации *H. pylori*:

- наночастицы на основе липидов, такие как липосомы, твердые липидные наночастицы, наноструктурированные липидные носители и наноэмульсии (*рис. 1*);
- полимерные наночастицы — полимолочная и полигликолевая кислоты, полиэтиленгликоль, хитозан;
- неорганические наночастицы, такие как металлические наночастицы.

Существуют и другие нанопереносчики, причем каждый из них демонстрирует отличительные

Рис. 1. Структура наночастиц на основе липидов: А – наноструктурированные липидные носители; В – липосомы; С – наноэмульсии [19]



преимущества в доставке антимикробных препаратов.

В ряде научных работ сообщалось, что, помимо инкапсулирования антимикробных средств, некоторые нанопереносчики на основе липидов, наночастицы хитозана и неорганические наночастицы (такие как наночастицы серебра) обладают собственной антимикробной активностью [11–13]. Существуют также гибридные наночастицы – стабилизированные липосомы, сочетающие достоинства различных типов наноносителей, таких как липидно-полимерные гибридные наночастицы и металлические наночастицы [14, 15]. Наряду с этим была разработана серия биомиметических наночастиц с использованием биомембран клеток (таких как клетки крови человека или животного, иногда даже бактериальные клетки) для изготовления нанопереносчиков, которые можно было бы использовать для вакцинации [16–18].

Использование наноносителей способствовало разнообразию доставки противомикробных средств, применяемых для эрадикации *H. pylori*.

ЛИПОСОМАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРОТИВ *H. PYLORI*

Одними из наиболее изученных и успешно применяемых средств адресной доставки лекарственных препаратов являются липосомы. Липосомы – это полые самообразующиеся частицы сферической формы, размером от 50 до 1000 нм [20]. Водное ядро липосом окружено одним или несколькими фосфолипидными бислоями. Такие частицы, с одной стороны, могут инкапсулировать как липофильные лекарственные препараты в билипидный слой мембраны, а с другой – как гидрофильные препараты – в водное ядро липосом. Они также служат универсальными носителями лекарств, поскольку физико-химические свойства липосом могут быть легко преобразованы путем изменения фосфолипидов, их доли и размера, заряда и даже чувствительности к внешним воздействиям, таким как pH и температура [21]. Кроме того, их

сходство с клеточной мембраной позволяет осуществлять слияние с бактериями путем эндоцитоза [22]. В случае инфекции *H. pylori* фосфолипиды могут создавать гидрофобный слой, способный препятствовать прикреплению бактерий к слизистой оболочке и поставлять жирные кислоты для восстановления слизистой оболочки желудка [19].

В то же время липосомы, как правило, непригодны для перорального введения, поскольку нестабильны при хранении и в биологической среде [23, 24]. Исследователи Jain P. et al. включили метронидазол и амоксициллин в липосомы и покрыли их полиакриловой кислотой и полиаллиламина гидрохлоридом для стабилизации структуры [25]. Преимущество такой многослойной структуры в том, что наличие двух антибактериальных препаратов в одной везикуле позволяет преодолевать резистентность *H. pylori* и повышает эффективность эрадикации, а полимерное покрытие обеспечивает прочную гидрофобную оболочку для защиты ядра липосомы от деградации в кислой среде желудка. Это было отражено в исследовании *in vitro*: кумулятивное высвобождение лекарственного средства из липосом с полимерным покрытием в среде, имитирующей желудочный сок (pH 1,2), составило 52–55% в течение 24 ч, тогда как простые липосомы высвобождали более 95% инкапсулированного лекарственного средства в течение 6 ч. При использовании липосомы с полимерным покрытием, загруженной лекарственным средством, эффективность эрадикации у мышей, инфицированных *H. pylori*, была выше, по сравнению с введением простых липосом с инкапсулированными антибиотиками. Эти исследования показали, что липосомы сами по себе могут быть недостаточно эффективными для доставки антибиотиков в желудок, поэтому интеграция полимеров может быть эффективнее при эрадикации *H. pylori* [25].

В ряде клинических исследований свободные жирные кислоты, такие как стеариновая, олеиновая и линолевая кислоты, были инкапсулированы в липосомы [26]. Было установлено, что жирные кислоты обладают как бактерицидной, так и

бактериостатической активностью в отношении широкого спектра бактерий [27]. Так, несколько исследований продемонстрировали, что *H. pylori* чувствителен к жирным кислотам, включая линоленовую кислоту *in vitro*. Однако степень антихеликобактерного эффекта жирных кислот остается до конца неясной, поскольку большинство свободных жирных кислот, эффективных против *H. pylori*, плохо растворимо и нестабильно [28].

В исследовании 2015 г. Jung S.W. et al. оценивали эффективность липосомальной линоленовой кислоты (ЛЛК) по сравнению с липосомальной стеариновой (ЛСК) и липосомальной олеиновой (ЛОК) кислотами в отношении нескольких изолированных резистентных штаммов *H. pylori*, включая как спиральную, так и кокковидную их форму. ЛЛК показала наиболее мощный бактерицидный эффект, полностью уничтожив *H. pylori* в течение 5 мин. Проницаемость наружной мембраны *H. pylori* повышалась при лечении ЛЛК и ЛОК. Помимо этого, путем детекции высвобождаемого АТФ из бактерий было обнаружено, что плазматические мембраны *H. pylori*, обработанные ЛЛК, имели значительно более высокую проницаемость, чем те, которые обрабатывались ЛОК; это влекло за собой гибель бактериальных клеток. Просвечивающая электронная микроскопия и сканирующая электронная микроскопия (рис. 2) позволили установить, что ЛЛК вызывала структурные изменения в бактериальной мембране в течение 5 мин, что приводило к высвобождению внутриклеточных компонентов, таких как АТФ [26].

Кроме того, та же исследовательская группа обнаружила, что ЛЛК проникает в слизистый слой

желудка мыши и сохраняется в ней. ЛЛК обладала превосходной антибактериальной эффективностью *in vivo* по сравнению со стандартной тройной антихеликобактерной терапией в желудке мыши [29].

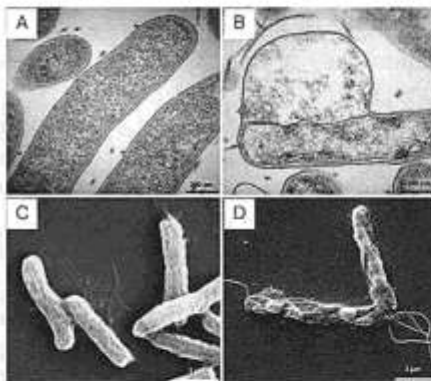
Таким образом, основываясь на сильном и быстром бактерицидном действии ЛЛК, а также уже описанном действии этого вещества *in vivo*, предполагается, что ее применение может служить потенциально новой и перспективной терапевтической стратегией в лечении *H. pylori*.

ПОЛИМЕРНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ

Наночастицы на полимерной основе обладают очень хорошей стабильностью и нагрузочной способностью, что определяет их эффективную таргетную доставку. Типичными соединениями, которые представляют основу для создания полимерных наночастиц, являются полимолочная и полигликолевая кислоты, полиэтиленгликоль, хитозан [30]. В отличие большинства биополимеров хитозан имеет реакционноспособную группу (гидроксильную и/или аминогруппу) в каждом звене, что позволяет ему присоединять несколько молекул, необходимых для функционирования частиц [31].

Хитозан – природный линейный поликатионный гетерополисахарид с высокой молекулярной массой. Он состоит из D-глюкозаминных и N-ацетил-D-глюкозаминных звеньев, не растворимых при нейтральном pH. Чаще всего хитозан извлекают из панцирей креветок и крабов, также он содержится в кутикулах насекомых [32]. Этот полисахарид характеризуется низкой токсичностью, при этом быстро ионизируется и растворяется в кислой среде желудка. Хитозан и его производные обладают мукоадгезивными свойствами, т.е. способны адгезировать к слизистой оболочке желудка благодаря электростатическому взаимодействию между положительно заряженным полимером, отрицательно заряженными гликопротеинами слизистой оболочки желудка и слизью, что продлевает время их пребывания в желудке [33]. С другой стороны, положительно заряженные NH₂-группы хитозана взаимодействуют с отрицательно заряженными группами, расположенными на поверхности бактерий, повышая проницаемость клеточных мембран и вызывая в некоторых случаях гибель бактериальных клеток [34]. Кроме того, хитозан обладает подавляющим влиянием на кворум сенсинг (quorum sensing, QS) – сигнальный механизм, с помощью которого микробные колонии в биопленке контролируют экспрессию генов в ответ на непрерывные изменения плотности клеточной популяции. Поскольку QS играет ключевую роль в выживании бактерий, влияние хитозана приводит к уничтожению биопленки. Эффективность раз-

Рис. 2. Изображения бактерий *H. pylori*, подвергшихся воздействию липосомальной линоленовой кислоты: А и В – просвечивающая электронная микроскопия, С и D – сканирующая электронная микроскопия [26]



Примечание: бактерии обрабатывали в течение 5 мин. фосфатным буферным физиологическим раствором (контроль, А и С) или липосомальной линоленовой кислотой (В и D). Используемая концентрация бактерий составляла 5×10^8 КОЕ/мл, концентрация препарата – 400 мкг/мл.

рушения биопленок в данном случае обусловлена нарушением передачи сигнальных молекул для межклеточной коммуникации [35].

Эффективность инкапсуляции амоксициллина в наночастицы хитозана для лечения *H. pylori* была продемонстрирована *in vivo* с использованием крыс линии Вистар [36]. Исследование проводилось путем перорального введения порошка амоксициллина либо мукоадгезивных микрочастиц в однократной или многократной дозе. Согласно полученным результатам, мукоадгезивные микрочастицы амоксициллина обладают лучшим бактерицидным эффектом по сравнению с порошком амоксициллина. Эффективность мукоадгезивных микрочастиц определяется замедленным высвобождением амоксициллина в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и повышенной стабильностью антибиотика в кислой среде желудка.

Для предотвращения преждевременного высвобождения инкапсулированного лекарственного средства молекулы хитозана конъюгируют с лектинами. Исследователи Jain S.K. et al. разработали систему доставки лекарственных средств путем конъюгации лектина (конканавалин А, Con-A) с микросферами хитозана, нагруженными кларитромицином. Эффективность разработанного препарата в ЖКТ была визуализирована с помощью гамма-сцинтиграфии у новозеландских кроликов-альбиносов. У всех подопытных животных длительность адгезии микросфер к слизистой оболочке желудка превышала 6 ч [37].

Исследователи под руководством Ramteke S. изучали воздействие наночастиц с фукозой на лектиновые рецепторы С-типа на поверхности *H. pylori*. Конъюгированные с фукозой наночастицы, содержащие амоксициллин/кларитромицин/омепразол (компоненты тройной антихеликобактерной терапии), были получены путем ионотропного гелеобразования. Процент захвата лекарственного средства и профили высвобождения указанных лекарственных средств в моделируемой желудочной жидкости (рН 1,2) определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. *In vitro* при воздействии конъюгированными с фукозой наночастицами частота эрадикации *H. pylori* составила 97%, в то время как при использовании неконъюгированных наночастиц хитозана – 91%, а при применении стандартной тройной терапии – только 81%. Результаты исследования *in vivo* на *H. pylori*-инфицированных швейцарских мышах-альбиносах продемонстрировали, что конъюгированные с фукозой наночастицы, содержащие компоненты тройной антихеликобактерной терапии (53,57 мг/кг амоксициллина, 17,8 мг/кг кларитромицина и 1,42 мг/кг омепразола), способны полностью уничтожить хеликобактерную инфекцию [38].

МЕТАЛЛИЧЕСКИЕ НАНОСИТЕЛИ

Проведен ряд доклинических исследований, подтверждающих, что металлические наночастицы, такие как серебро, золото, висмут, цинк и железо, обладают бактерицидным действием в отношении *H. pylori* [33, 39]. Основные механизмы действия металлических наночастиц реализуются через оксидативный стресс, высвобождение ионов металлов и неокислительный стресс [40].

Клинический и научный интерес представляют наночастицы серебра, синтезированные с использованием экстрактов различных растений. Концентрация растительного экстракта и субстрата, температура, реакции и рН значительно влияют на размер, форму и стабильность наночастиц серебра. Исследователи под руководством Gurgunathan S. синтезировали наночастицы серебра с использованием экстракта листьев японской полыни (*Artemisia princeps*) [41]. Основные результаты этого исследования продемонстрировали дозозависимое снижение жизнеспособности клеток и образования биопленок *H. pylori*, а также усиленное образование активных форм кислорода и фрагментацию ДНК бактериальных клеток.

Согласно исследованию Mikhailova E.O., механизм действия наночастиц серебра на клетки включает несколько этапов: адгезию на поверхности бактериальной клеточной стенки, проникновение в клетку и разрушение внутриклеточных органелл и биомолекул, индукцию окислительного стресса и модуляцию сигнальных путей [42]. Общеизвестно, что бактерицидные свойства наночастиц серебра связаны с нарушением транскрипции РНК, пуринов, пиримидинов и жирных кислот бактерий, а также взаимодействием наночастиц с клеточной ДНК и нарушением ее репликации.

Saravanan M.C. et al. синтезировали анизотропные структурированные наночастицы оксида цинка с применением бесклеточного экстракта бактерий *Bacillus megaterium*. Кроме того, в этом исследовании изучалось действие наночастиц оксида цинка на штаммы *H. pylori* и оценивалась их безопасность в нормальных мезенхимальных стволовых клетках человека. Наночастицы оксида цинка продемонстрировали высокую биосовместимость с мезенхимальными стволовыми клетками человека и оказались потенциально безопасными в клетках млекопитающих. Исследования антибактериальной активности данной лекарственной формы показали значительный ее бактерицидный эффект в отношении штаммов *H. pylori* с множественной лекарственной устойчивостью [43].

Соединения висмута, в основном висмута трикалия дигидрат, уже давно используются в стандартной антихеликобактерной терапии первой линии. В 2006 г. были синтезированы нанотрубки субкарбоната висмута ((BiO)₂CO₃) из цитрата висмута и

мочевины в этиленгликоле. Chen R. et al. сравнивали антибактериальную активность нанотрубок $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ и наночастиц оксида висмута (Bi_2O_3) с коллоидным субцитратом висмута, применяя метод серийного разведения на агаре в отношении клинических изолятов *H. pylori*. В соответствии с полученными результатами доклинических исследований нанотрубки $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ проявляют антибактериальные свойства (MIC_{50} составляет 10 мкг/мл-1) и превосходят в ингибирующем эффекте клинически используемый коллоидный субцитрат висмута, однако наночастицы Bi_2O_3 почти не обладают бактерицидным действием в отношении *H. pylori*. Ожидается, что нанотрубки могут быть использованы в качестве капсулы для других лекарственных средств из-за их уникальной наноструктуры, собственной антибактериальной активности и способности растворяться в кислой среде желудка [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* продолжается в разных направлениях, среди которых наиболее перспективным представляется использование наноматериалов

в клинической практике. Однако практическое применение нанолекарств сопряжено с рядом проблем, включая невысокую стабильность наночастиц, их деградацию в ЖКТ и взаимодействие с клетками иммунной системы, что требует всесторонней оценки их биосовместимости. Некоторые наноматериалы не поддаются биологическому разложению в организме человека, и их влияние на здоровые клетки не изучено. Например, металлические наночастицы могут оставаться в организме после использования в течение длительного времени и усиливать цитотоксичность. Также важно отметить, что в современной медицине не разработаны единые стандарты для нанолекарств [45].

Тем не менее проведенные исследования наглядно свидетельствуют, что нанотехнологии позволяют применять новые лекарственные формы с улучшенными фармакокинетическими показателями уже известных антибактериальных средств. Ожидается, что в ближайшее время будет разработано и одобрено для клинических испытаний больше наноматериалов. В будущем нанолекарства, вероятно, станут более широко использоваться в клинической практике и обеспечат высокую эффективность эрадикации даже у пациентов с резистентными штаммами *H. pylori*.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. URL: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> [date of access – 01.08.2023].
2. Зубов П.В., Новикова В.В. Разработка новых антибактериальных препаратов – проблемы и перспективы. Современные проблемы науки и образования. 2015; (5): 342. [Zubov P.V., Novikova V.V. Development of new antibacterial drugs – issues and possibilities. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern problems of Science and Education. 2015; (5): 342 (In Russ.)]. EDN: YTICUM.
3. Christoffersen R.E. Antibiotics – an investment worth making? *Nat Biotechnol.* 2006; 24(12): 1512–14. <https://dx.doi.org/10.1038/nbt1206-1512>.
4. Jampilek J., Kralova K. Advances in nanostructures for antimicrobial therapy. *Materials (Basel)*. 2022; 15(7): 2388. <https://dx.doi.org/10.3390/ma15072388>.
5. Zhang L., Pornpattananangku D., Hu C.M., Huang C.M. Development of nanoparticles for antimicrobial drug delivery. *Curr Med Chem.* 2010; 17(6): 585–94. <https://dx.doi.org/10.2174/092986710790416290>.
6. Zhang Q., Wu W., Zhang J., Xia X. Eradication of *Helicobacter pylori*: The power of nanosized formulations. *Nanomedicine (Lond)*. 2020; 15(5): 527–42. <https://dx.doi.org/10.2217/nnm-2019-0329>.
7. Lai S.K., Wang Y.Y., Hanes J. Mucus-penetrating nanoparticles for drug and gene delivery to mucosal tissues. *Adv Drug Deliv Rev.* 2009; 61(2): 158–71. <https://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2008.11.002>.
8. Li X., Yeh Y.C., Giri K. et al. Control of nanoparticle penetration into biofilms through surface design. *Chem Commun (Camb)*. 2015; 51(2): 282–85. <https://dx.doi.org/10.1039/c4cc07737g>.
9. Lotfipour F., Valizadeh H., Milani M. et al. Study of antimicrobial effects of clarithromycin loaded PLGA nanoparticles against clinical strains of *Helicobacter pylori*. *Drug Res (Stuttg)*. 2016; 66(1): 41–45. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1548910>.
10. Safarov T., Kiran B., Bagirova M. et al. An overview of nanotechnology-based treatment approaches against *Helicobacter pylori*. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019; 17(10): 829–40. <https://dx.doi.org/10.1080/14787210.2019.1677464>.
11. Lakshminarayanan R., Ye E., Young D.J. et al. Recent advances in the development of antimicrobial nanoparticles for combating resistant pathogens. *Adv Healthc Mater.* 2018; 7(13): e1701400. <https://dx.doi.org/10.1002/adhm.201701400>.
12. Rai M., Yadav A., Gade A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnol Adv.* 2009; 27(1): 76–83. <https://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2008.09.002>.
13. Luo D., Guo J., Wang F. et al. Preparation and evaluation of anti-*Helicobacter pylori* efficacy of chitosan nanoparticles in vitro and in vivo. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2009; 20(11): 1587–96. <https://dx.doi.org/10.1163/092050609X12464345137685>.
14. Bose R.J.C., Ravikumar R., Karuppagounder V. et al. Lipid-polymer hybrid nanoparticle-mediated therapeutics delivery: Advances and challenges. *Drug Discov Today.* 2017; 22(8): 1258–65. <https://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2017.05.015>.
15. Pornpattananangkul D., Zhang L., Olson S. et al. Bacterial toxin-triggered drug release from gold nanoparticle-stabilized liposomes for the treatment of bacterial infection. *J Am Chem Soc.* 2011; 133(11): 4132–39. <https://dx.doi.org/10.1021/ja111110e>.
16. Gao W., Fang R.H., Thamphiwatana S. et al. Modulating antibacterial immunity via bacterial membrane-coated nanoparticles. *Nano Lett.* 2015; 15(2): 1403–9. <https://dx.doi.org/10.1021/nl504798g>.

17. Hu C.M., Fang R.H., Wang K.C. et al. Nanoparticle biointerfacing by platelet membrane cloaking. *Nature*. 2015; 526(7571): 118–21. <https://dx.doi.org/10.1038/nature15373>.
18. Gao W., Zhang L. Engineering red-blood-cell-membrane-coated nanoparticles for broad biomedical applications. *AIChE J*. 2015; 61(3): 738–46. <https://dx.doi.org/10.1002/aic.14735>.
19. de Souza M.P.C., de Camargo B.A.F., Sposito L. et al. Highlighting the use of micro and nanoparticles based-drug delivery systems for the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Crit Rev Microbiol*. 2021; 47(4): 435–60. <https://dx.doi.org/10.1080/1040841X.2021.1895721>.
20. Горбик В.С., Шпрах З.С., Козлова Ж.М., Салова В.Г. Липосомы как система таргетной доставки лекарственных средств (обзор). *Российский биотерапевтический журнал*. 2021; 20(1): 33–41. [Gorbik V.S., Shprakh Zh.S., Kozlova Z.M., Salova V.G. Liposomes as a targeted delivery system of drugs (review). *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal*. 2021; 20(1): 33–41 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17650/1726-9784-2021-20-1-33-41>. EDN: GJUXAF.
21. Lopes D., Nunes C., Martins M.C. et al. Eradication of *Helicobacter pylori*: Past, present and future. *J Control Release*. 2014; 189: 169–86. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.06.020>.
22. Blecher K., Nasir A., Friedman A. The growing role of nanotechnology in combating infectious disease. *Virulence*. 2011; 2(5): 395–401. <https://dx.doi.org/10.4161/viru.2.5.17035>.
23. Bardonnet P.L., Faivre V., Boullanger P. et al. Pre-formulation of liposomes against *Helicobacter pylori*: characterization and interaction with the bacteria. *Eur J Pharm Biopharm*. 2008; 69(3): 908–22. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.01.018>.
24. Singh D.Y., Prasad N.K. Double liposomes mediated dual drug targeting for treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Pharmazie*. 2011; 66(5): 368–73.
25. Jain P., Jain S., Prasad K.N. et al. Polyelectrolyte coated multilayered liposomes [nanocapsules] for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Mol Pharm*. 2009; 6(2): 593–603. <https://dx.doi.org/10.1021/mp8002539>.
26. Jung S.W., Thamphiwatana S., Zhang L., Obonyo M. Mechanism of antibacterial activity of liposomal linolenic acid against *Helicobacter pylori*. *PLoS One*. 2015; 10(3): e0116519. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0116519>.
27. Pornpattananangkul D., Fu V., Thamphiwatana S. et al. In vivo treatment of *Propionibacterium acnes* infection with liposomal lauric acids. *Adv Healthc Mater*. 2013; 2(10): 1322–28. <https://dx.doi.org/10.1002/adhm.201300002>.
28. Obonyo M., Zhang L., Thamphiwatana S. et al. Antibacterial activities of liposomal linolenic acids against antibiotic-resistant *Helicobacter pylori*. *Mol Pharm*. 2012; 9(9): 2677–85. <https://dx.doi.org/10.1021/mp300243w>.
29. Thamphiwatana S., Gao W., Obonyo M., Zhang L. In vivo treatment of *Helicobacter pylori* infection with liposomal linolenic acid reduces colonization and ameliorates inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111(49): 17600–5. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1418230111>.
30. Абаева Л.Ф., Шумский В.И., Петрицкая Е.Н. с соавт. Наночастицы и нанотехнологии в медицине сегодня и завтра. *Альманах клинической медицины*. 2010; [22]: 10–16. [Abaeva L.F., Shumsky V.I., Petritskaya E.N. et al. Nanoparticles and nanotechnologies today and beyond. *Al'manah klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2010; [22]: 10–16 [In Russ.]]. EDN: NTBKGf.
31. Свирищевская Е.В., Гриневиц Р.С., Решетов П.Д. с соавт. Нанонесители лекарств на основе хитозана. *Биотехносфера*. 2012; [1]: 13–20. [Svirshhevskaya E.V., Grinevich R.S., Reshetov P.D. et al. Nanosized drug delivery systems based on chitosan. *Biotechnosfera = Biotechnosphere*. 2012; [1]: 13–20 [In Russ.]]. EDN: RKVTDJ.
32. Jampilek J., Kralova K. Advances in nanostructures for antimicrobial therapy. *Materials [Basel]*. 2022; 15(7): 2388. <https://dx.doi.org/10.3390/ma15072388>
33. Cardoso I.A., Zaha D.C., Sindhu R.K., Cavalu S. Revisiting therapeutic strategies for *H. pylori* treatment in the context of antibiotic resistance: Focus on alternative and complementary therapies. *Molecules*. 2021; 26(19): 6078. <https://dx.doi.org/10.3390/molecules26196078>.
34. Gonçalves I.C., Henriques P.C., Seabra C.L., Martins M.C. The potential utility of chitosan micro/nanoparticles in the treatment of gastric infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014; 12(8): 981–92. <https://dx.doi.org/10.1586/14787210.2014.930663>.
35. Nag M., Lahiri D., Mukherjee D. et al. Functionalized chitosan nanomaterials: A jammer for quorum sensing. *Polymers [Basel]*. 2021; 13(15): 2533. <https://dx.doi.org/10.3390/polym13152533>.
36. Patel J., Patil P. Preparation and characterization of amoxicillin mucoadhesive microparticles using solution-enhanced dispersion by supercritical CO₂. *J Microencapsul*. 2012; 29(4): 398–408. <https://dx.doi.org/10.3109/02652048.2012.655329>.
37. Jain S.K., Jangdey M.S. Lectin conjugated gastroretentive multiparticulate delivery system of clarithromycin for the effective treatment of *Helicobacter pylori*. *Mol Pharm*. 2009; 6(1): 295–304. <https://dx.doi.org/10.1021/mp800193n>.
38. Ramteke S., Ganesh N., Bhattacharya S., Jain N.K. Amoxicillin, clarithromycin, and omeprazole based targeted nanoparticles for the treatment of *H. pylori*. *J Drug Target*. 2009; 17(3): 225–34. <https://dx.doi.org/10.1080/10611860902718649>.
39. Zhang Q., Wu W., Zhang J., Xia X. Eradication of *Helicobacter pylori*: The power of nanosized formulations. *Nanomedicine [Lond]*. 2020; 15(5): 527–42. <https://dx.doi.org/10.2217/nnm-2019-0329>.
40. Vala A.K., Trivedi H., Gosai H. et al. Biosynthesized silver nanoparticles and their therapeutic applications. In: *Comprehensive Analytical Chemistry*. Elsevier. 2021; Vol 94: 547–84. <https://dx.doi.org/10.1016/bs.coac.2020.12.010>.
41. Gurunathan S., Jeong J.K., Han J.W. et al. Multidimensional effects of biologically synthesized silver nanoparticles in *Helicobacter pylori*, *Helicobacter felis*, and human lung (L132) and lung carcinoma A549 cells. *Nanoscale Res Lett*. 2015; 10: 35. <https://dx.doi.org/10.1186/s11671-015-0747-0>.
42. Mikhailova E.O. Silver Nanoparticles: Mechanism of action and probable bio-application. *J Funct Biomater*. 2020; 11(4): 84. <https://dx.doi.org/10.3390/jfb11040084>.
43. Saravanan M., Gopinath V., Chaurasia M.K. et al. Green synthesis of anisotropic zinc oxide nanoparticles with antibacterial and cytofriendly properties. *Microb Pathog*. 2018; 115: 57–63. <https://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2017.12.039>.
44. Chen R., So M.H., Yang J. et al. Fabrication of bismuth subcarbonate nanotube arrays from bismuth citrate. *Chem Commun [Camb]*. 2006; [21]: 2265–67. <https://dx.doi.org/10.1039/b601764a>.
45. Zhu X., Su T., Wang S. et al. New advances in nano-drug delivery systems: *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Front Oncol*. 2022; 12: 834934. <https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.834934>.

Поступила/Received: 17.03.2023

Принята в печать/Accepted: 17.09.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Наталья Валерьевна Бакулина, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47.

E-mail: nv_bakulina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Инна Викторовна Савилова, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47.

E-mail: inna.savilova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6463-6663>

Елена Александровна Лутаенко, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47.

E-mail: e-lutaenko@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3472-3728>

Дареджан Бичиковна Цурцумия, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47.

E-mail: D.Tsurtsumiya@szgmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7806-9364>

ABOUT THE AUTHORS:

Natalya V. Bakulina, MD, professor, head of the Department of internal medicine, clinical pharmacology and nephrology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 195067, Saint Petersburg, 47 Piskarevsky Avenue.

E-mail: nv_bakulina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Inna V. Savilova, PhD in Medical Sciences, assistant at the Department of internal medicine, clinical pharmacology and nephrology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 195067, Saint Petersburg, 47 Piskarevsky Avenue.

E-mail: inna.savilova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6463-6663>

Elena A. Lutaenko, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of internal medicine, clinical pharmacology and nephrology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 195067, Saint Petersburg, 47 Piskarevsky Avenue.

E-mail: e-lutaenko@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3472-3728>

Daredzhan B. Tsurtsumiya, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of internal medicine, clinical pharmacology and nephrology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 195067, Saint Petersburg, 47 Piskarevsky Avenue.

E-mail: D.Tsurtsumiya@szgmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7806-9364>

©Д.Ю. Костенко, 2023

УРАВНЕНИЕ ОБОСТРЕНИЯ ХОБЛ: ЧТО МЫ ЗНАЕМ О ПЕРЕМЕННЫХ? (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Д.Ю. КОСТЕНКО

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Хабаровск



Аннотация. В обзоре обобщаются данные, посвященные проблеме обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Рассматриваются последствия обострений на прогрессирование заболевания и риски возникновения осложнений со стороны других органов и систем. Приводятся современные данные о роли различных микроорганизмов в возникновении обострений ХОБЛ. Актуализируется информация о влиянии фактора недостаточного питания на характеристики течения ХОБЛ у пациентов и возможности его коррекции. Обозначены нерешенные вопросы и важность дальнейших исследований в указанном направлении.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение хронической обструктивной болезни легких, респираторные инфекции, недостаточность питания.

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Д.Ю. Костенко. Уравнение обострения ХОБЛ: что мы знаем о переменных? (Обзор литературы)

Терапия. 2023; 9(7): 176–183.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.176-183>

THE COPD EXACERBATIONS EQUATION: WHAT DO WE KNOW ABOUT VARIABLES? (LITERATURE REVIEW)

KOSTENKO D.YU.

Far Eastern State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Khabarovsk

Abstract. The review article summarizes information about the problem of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The consequences of exacerbations of COPD on the progression of the disease and the risks of complications from other organs and systems are considered. The current data on the significance of various microorganisms for the occurrence of exacerbations of COPD are summarized. The information about the influence of the malnutrition factor on the characteristics of the course of COPD in patients and the possibility of its correction is being updated. The review identifies unresolved issues and the importance of further research in the described direction.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, respiratory infections, malnutrition.

The author declares no conflict of interests.

For citation: Kostenko D.Yu. The COPD exacerbations equation: What do we know about variables? (Literature review).

Therapy. 2023; 9(7): 176–183.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.176-183>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает 3-е место среди причин смерти в мире [1]. Это заболевание, кроме формирования частично обратимой или необратимой обструкции, прогрессирующей одышки и гиперинфляции легких, оказывает негативное системное действие, проявляющееся в том числе потерей массы тела (вплоть до кахексии), саркопенией, остеопорозом и депрессией [2].

Столь неблагоприятный прогноз при ХОБЛ может объясняться сложностью контроля над ее течением, и прежде всего над возникновением обострений, которые можно определить как остро возникшее ухудшение респираторных симптомов, выходящее за рамки обычных ежедневных колебаний, что приводит к изменению режима используемой терапии. Обострения ХОБЛ вызывают не только существенное снижение качества жизни пациентов, но и возрастание риска фатальных событий со стороны различных органов и систем.

Установлено, что в условиях стационара летальность у пациентов, которые поступили с обострением ХОБЛ, сопровождающейся ацидозом и гиперкапнией, составляет 10%. Через год после выписки у больных, находившихся на респираторной поддержке, летальность была в пределах 40%, а спустя 3 года после госпитализации смертность от всех причин достигала 50% [3]. В другом исследовании с участием 25 857 пациентов, страдающих ХОБЛ, было показано более чем 2-кратное увеличение отношения рисков (ОР) возникновения инфаркта миокарда в первые 5 дней и возрастание на 26% ОР развития ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки в первые 49 дней после обострения ХОБЛ [4].

ВЛИЯНИЕ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ НА РЕСПИРАТОРНЫЕ ФУНКЦИИ

Неуклонно прогрессируя с течением времени, ХОБЛ приводит к потере функции легких. Кроме того, каждое обострение ХОБЛ вносит собственный вклад в прогрессию заболевания. Результаты исследования COPDGene, где анализировались изменения функции легких у больных ХОБЛ с различной степенью тяжести заболевания в течение 5 лет [5], показали, что при легкой степени тяжести этой болезни (GOLD 1) без обострений скорость снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) составляла 25 мл в год. Однако при каждом обострении наблюдалось дополнительное снижение ОФВ1 — на 23 мл в год. Таким образом, у пациентов с ХОБЛ GOLD 1 с одним, двумя или тремя обострениями любой тяжести годовая скорость снижения ОФВ1 равнялась 48, 71 и 94 мл/год соответственно. При средней степени

тяжести ХОБЛ (GOLD 2) ОФВ1 в отсутствие обострений уменьшался на 19 мл/год, а дополнительное снижение этого показателя во время каждого обострения любой степени тяжести достигало 10 мл/год. Динамика изменения ОФВ1 при тяжелой ХОБЛ (GOLD 3) была менее выраженной, чем при GOLD 1 и 2 степени, и составила по 8 мл/год при стабильном течении болезни и каждом обострении. Авторы исследования отметили, что ОФВ1 падал независимо от тяжести обострения ХОБЛ.

Крупное когортное исследование, посвященное наблюдению пациентов с ХОБЛ (73 106 пациентов в течение 17 лет), продемонстрировало, что по мере увеличения частоты обострений риск следующего обострения заболевания возрастает [6]. Так, после второго тяжелого обострения такой риск возрастал в 3 раза, а после 10-го — в 24 раза по сравнению с первым. Кроме того, медиана времени между очередными обострениями также сокращалась: примерно 5 лет между 1 и 2-м событиями и менее 4 мес между 9 и 10-м. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о резком ухудшении течения ХОБЛ уже после второго тяжелого обострения, что определяет необходимость интенсификации терапии для недопущения повторного тяжелого обострения болезни.

ВЛИЯНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЙ НА ОБОСТРЕНИЯ ХОБЛ

Многочисленные данные о значимости обострений ХОБЛ для прогноза жизни пациентов позволили сформулировать отдельный фенотип заболевания с частыми обострениями (два и более обострений в год или наличие одного, приведшего к госпитализации). Указанный фенотип характеризует течение ХОБЛ у конкретного пациента как крайне неблагоприятное.

Этиология обострений ХОБЛ продолжает активно изучаться. Отмечено, что сигаретный дым вызывает повреждение и ремоделирование эпителия дыхательных путей, который начинает синтезировать провоспалительные вещества, что вызывает нарушение мукоцилиарного клиренса и дефекты барьерной функции. Все это создает благоприятную среду для персистенции различных микроорганизмов в легких.

К настоящему времени установлено, что дыхательные пути пациентов с ХОБЛ часто колонизированы патогенными видами бактерий, даже когда заболевание стабильно [7–9]. К часто выявляемым патогенам относятся *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и *Pseudomonas aeruginosa*. Отмечено, что уровни интерлейкина 1 β и миелопероксидазы были повышены у больных ХОБЛ с бактериальной колонизацией нижних дыхательных путей, а общая

бактериальная нагрузка была связана с усилением воспаления дыхательных путей [10]. Вместе с тем на сегодняшний день нет единого мнения, является ли дисбактериоз микробиоты, выявленный в стабильном периоде ХОБЛ, предиктором частоты обострений в будущем. Некоторые исследователи сообщают о взаимосвязи между колонизацией патогенными бактериями дыхательных путей и повышенной частотой обострений ХОБЛ [8], другие же не обнаруживают подобной связи [9] или придерживаются точки зрения, что только часть обострений болезни может быть ассоциирована с микробным дисбиозом [11].

Обнаружено, что риск обострений ХОБЛ увеличивается при присоединении новых штаммов уже присутствующих в легких бактерий. Так, было показано, что после лечения обострения ХОБЛ моксифлоксацином только последующее добавление новых штаммов бактерий было статистически значимо связано с повышенным риском возникновения нового обострения [12].

С обострениями ХОБЛ долгое время ассоциировались лишь бактериальные инфекции, и только в начале этого века использование молекулярной диагностики выявило их связь с респираторными вирусами. Многие исследования подтвердили, что различные вирусы, включая риновирус, вирусы гриппа, парагриппа, коронавируса и респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), могут обнаруживаться при обострениях ХОБЛ [13–15]. Преобладающим типом вируса (примерно 40–60%), связанным с обострениями ХОБЛ, являются риновирусы человека. Следует отметить, что подобные данные объясняются относительно большей распространенностью риновирусов в циркуляции, а не их патогенностью.

При этом выявление вирусов при обострениях ХОБЛ подтверждает наличие ассоциации между ними, но не указывает на причинную роль данной группы патогенов в развитии обострений. В связи с этим в целях последующего изучения причинно-следственной связи между риновирусной инфекцией и обострениями рассматриваемого заболевания в эксперименте пациенты с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести были инфицированы риновирусной инфекцией [16]. Результаты показали, что симптомы поражения нижних дыхательных путей с развитием обструктивных нарушений и системным воспалением были более выражены по интенсивности и продолжительности среди инфицированных больных в сравнении с группой контроля.

Другие вирусные инфекции также имеют определенное значение в патогенезе обострений ХОБЛ. Обзор многочисленных исследований позволил сделать вывод о меньшей частоте обострений и госпитализаций среди ежегодно вакцинируемых против гриппа пациентов с ХОБЛ [17].

Кроме того, уже известно, что противовирусная защита хозяина на уровне эпителиальных клеток дыхательных путей снижается при воздействии сигаретного дыма (ведущего этиотропного фактора ХОБЛ), что приводит к увеличению репликации РСВ [18, 19].

Этот факт лишний раз подтверждает важность такого магистрального направления терапии ХОБЛ, как отказ от курения, в том числе (в отсутствие противопоказаний) с помощью фармакологических средств для лечения табачной зависимости [1]. К лекарственным препаратам этого ряда, зарегистрированным в России, наряду с прочими относится н-холиномиметик цитизин [20], конкурентно подавляющий взаимодействие никотина с соответствующими рецепторами, что способствует постепенному уменьшению и исчезновению никотиновой (табачной) зависимости. По данным метаанализа длительных (от 6 мес и более) зарубежных рандомизированных клинических исследований, выполненного Е.В. Радченко с соавт., цитизин при использовании в рекомендованной разовой дозе 1,5 мг значимо превосходил плацебо на разных временных отрезках терапии по такому критерию эффективности, как длительная и непрерывная абстиненция: отношение шансов (ОШ) прекращения курения на 12, 24 и 52-й неделях применения препарата в сравнении с контролем (плацебо) составило соответственно 3,3 (доверительный интервал (ДИ): 1,8–5,8), 3,9 (ДИ: 2,4–6,7) и 3,8 (ДИ: 1,3–11,9). При этом отличий по частоте серьезных нежелательных эффектов между цитизином и плацебо выявлено не было [21].

Возвращаясь к вопросу влияния бактерий и вирусов на обострения ХОБЛ, необходимо отдельно отметить такое явление, как вирусно-бактериальная коинфекция при этом заболевании. У госпитализированных пациентов с ХОБЛ при коинфекциях наблюдались более выраженное нарушение функции легких и более длительные сроки госпитализации [22]. Несмотря на то что некоторые коинфекции возникают в результате сочетания независимых спонтанных вирусных и бактериальных агентов, имеются четкие доказательства, что вирусные инфекции могут служить причиной развития вторичной бактериальной инфекции при ХОБЛ. Например, экспериментальное заражение риновирусом больных ХОБЛ средней степени тяжести, курильщиков с нормальной функцией легких и здоровых некурящих лиц влекло за собой развитие вторичной бактериальной инфекции у 60% пациентов с ХОБЛ, в то время как среди курильщиков с нормальной функцией легких и некурящих присоединение бактериального процесса произошло только в 9,5 и 10% случаев соответственно [23].

ВЛИЯНИЕ ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ НА ОБОСТРЕНИЯ ХОБЛ

Активно исследуется явление колонизации дыхательных путей пациентов с ХОБЛ грибковыми микроорганизмами и влияние их на различные характеристики течения заболевания. Под колонизацией обычно понимают длительное присутствие микроорганизма без развития типичного инфекционного процесса, характерного для возбудителя. По данным литературы, частота встречаемости колонизации *Aspergillus* у больных ХОБЛ варьирует от 8,33 до 16,6% [24, 25]. Многоцентровое ретроспективное когортное исследование, проведенное в Китае, показало статистически значимое увеличение частоты возникновения обострений ХОБЛ у больных с колонизацией *Aspergillus* по сравнению с пациентами без колонизации после выписки из стационара (через 90 дней – 19,2 против 4,2%, $p=0,029$; через 180 дней – 23,1 против 4,2%, $p=0,010$). Смертность от всех причин в течение первого года после выписки оказалась также статистически значимо выше в группе колонизации *Aspergillus* (11,5 против 0,0%, $p=0,017$) [26].

Наряду с этим увеличивается объем данных, подтверждающих, что ХОБЛ выступает фактором риска развития инвазивного аспергиллеза легких (ИАЛ) с крайне неблагоприятным прогнозом. Например, в обсервационном исследовании

563 пациентов с инвазивным аспергиллезом наиболее частым сопутствующим заболеванием (31%) была именно ХОБЛ [27]. В 7-летнем ретроспективном исследовании 239 больных ХОБЛ с наличием аспергилл в респираторных выделениях ИАЛ был диагностирован в 22,1% случаях. При этом ХОБЛ была наиболее частым предрасполагающим фактором к развитию ИАЛ (53% всех исследованных эпизодов). Авторами в ходе исследования было отмечено возрастание числа выявленных случаев ИАЛ у больных ХОБЛ с 7 до 13 на 1000 госпитализаций за 7 лет [28].

Не меньший интерес представляют данные о широкой распространенности колонизации *Pneumocystis* среди пациентов с ХОБЛ. Многоцентровое ретроспективное исследование 403 больных ХОБЛ выявило колонизацию пневмоцистой в 69,7% случаев ($n=281$) [29]. Распространенность же пневмоцистной колонизации при обострении ХОБЛ была значительно выше, чем при стабильном течении заболевания (67,4 против 43,3%; $p<0,01$).

В другом проспективном когортном исследовании частота колонизации пневмоцистой у пациентов с ХОБЛ была зафиксирована на уровне 32,3% [30]. Из группы колонизированных лиц 52% имели категорию ХОБЛ D по GOLD, в то время как у 46% пациентов без пневмоцистной колонизации была категория GOLD B, что позволило авторам

«На правах рекламы»

ТАБАКЕТТЕ®

Северная
ЗВЕЗДА
Нам доверяют!



КУРИТЬ - ЭТО ДОРОГО для здоровья и кошелька!
Экономь вместе с ТАБАКЕТТЕ®

ТАБАКЕТТЕ® снижает никотиновую зависимость!

МНН: ЦИТИЗИН

Форма выпуска:

таблетки 1,5 мг №100

БЕЗ РЕЦЕПТА

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

18+

Подробнее
о препарате



исследования предположить наличие более тяжелого течения заболевания у колонизированных пациентов. Правда, эти отличия не достигли статистически значимых величин.

Результаты нашего собственного проспективного наблюдательного исследования среди пациентов с ХОБЛ показали инфицированность пневмоцистой у 62,2% лиц [31, 32]. Выявление пневмоцисты было статистически значимо ассоциировано с более низкими значениями ОФВ₁, отношения ОФВ₁ к функциональной жизненной емкости легких (ОФВ₁/ФЖЕЛ), более высоким баллом по САТ-тесту, а также с большей частотой последующих обострений ХОБЛ в течение года. После применения азоксимера бромид в дополнение к стандартной терапии обострения ХОБЛ у части пациентов активность пневмоцистной инфекции перестала определяться. При этом некоторым пациентам, имеющим фенотип ХОБЛ с частыми обострениями и сохраняющимися в динамике маркерами активного пневмоцистоза, была проведена этиотропная терапия фиксированной комбинацией триметоприма с сульфаметоксазолом, после которой в течение года наблюдалось значимое снижение частоты обострений болезни.

Таким образом, инфекционная гипотеза обострений ХОБЛ не только получила свое подтверждение, но и продолжает активно изучаться, оставаясь актуальной проблемой в пульмонологии.

РОЛЬ НЕДОЕДАНИЯ В ОБОСТРЕНИЯХ ХОБЛ

Современная парадигма комплексного подхода к оценке рисков у пациента с ХОБЛ, предложенная GOLD, предлагает активно исследовать неинфекционные факторы, влияющие на течение болезни. Одним из таких факторов признано недоедание — состояние, при котором определяется недостаток питательных веществ, отрицательно влияющее на структуру и/или способность организма функционировать.

У здорового человека затраты энергии на дыхание составляют около 36–72 ккал/сут. У пациентов с ХОБЛ этот параметр в 10 раз выше и чаще всего не компенсируется обыденным потреблением пищевых веществ, что неизбежно приводит к гипотрофии. Показано, что недостаточность питания при ХОБЛ встречается часто, в пределах 30–60% [33]. В связи с этим активно изучается ее влияние на течение ХОБЛ.

Результаты перекрестного исследования, выполненного в амбулаторном отделении в Японии, продемонстрировали, что пациенты с ХОБЛ и недостаточной массой тела (индекс массы тела ≤ 20 кг/м²) имели значительно более низкий показатель теста 6-минутной ходьбы, более выраженную одышку и худшее качество жизни, чем больные ХОБЛ с нормальным весом [34].

По данным проспективного исследования 118 пациентов с ХОБЛ, недостаточность питания в 3,9 раза увеличивала риск наступления летального исхода при 2-летнем наблюдении, а сниженный индекс безжировой массы тела (FFMI) был связан с 17-кратным увеличением риска смертности [35]. В другой работе была обнаружена значимая взаимосвязь между количеством потребляемого в сутки белка и значениями ЖЕЛ и ФЖЕЛ у пациентов с ХОБЛ [36].

В перекрестном исследовании 235 пациентов с ХОБЛ недоедание было определено у 48,5% субъектов. Низкий FFMI значимо коррелировал с частыми обострениями ХОБЛ, пожилым возрастом, снижением легочной функции, низкими значениями теста 6-минутной ходьбы, пиковым давлением на вдохе и усилением одышки [37].

По данным многоцентрового исследования, проведенного в Швеции, недостаточная масса тела и потеря веса в течение 12 мес после обострения выступали независимыми факторами риска наступления следующего обострения ХОБЛ [38]. Результаты австралийского проспективного когортного исследования с участием 834 больных ХОБЛ позволили сделать заключение о значительно большей частоте госпитализаций и более высокой годовой смертности среди пациентов с недоеданием, которые были независимо связаны с годовой смертностью [39]. Более того, продолжительность и стоимость пребывания в больнице пациентов с ХОБЛ и недоеданием оказалась в 2 раза больше, чем у пациентов с ХОБЛ без диагностированного недоедания.

Таким образом, недостаточность питания может рассматриваться как самостоятельный фактор, влияющий на течение ХОБЛ. С учетом этого активно проводятся исследования по изучению возможностей коррекции недоедания у пациентов с этим заболеванием.

В японском проспективном рандомизированном исследовании пациенты с ХОБЛ и индексом массы тела < 19 кг/м² были разделены на основную группу, получавшую нутритивную поддержку в сочетании с режимом низкоинтенсивных физических упражнений, и контрольную группу без дополнительного питания. После 12 нед исследования в основной группе наблюдалось значимое увеличение массы тела и безжировой массы по сравнению с контролем. Также в опытной группе наблюдались значимо лучшие результаты теста 6-минутной ходьбы, силы четырехглавой мышцы и снижение уровня провоспалительных молекул в крови при сопоставлении с группой контроля [40].

Напротив, в турецком рандомизированном исследовании со схожим дизайном в группе больных ХОБЛ с дополнительным применением энтерального питания, несмотря на прибавку массы тела, не было обнаружено значимого изменения результатов теста 6-минутной ходьбы [41].

В датском проспективном рандомизированном исследовании пациенты с ХОБЛ были разделены на группы, получавшие и не получавшие белковые добавки (протеиновый батончик) в сочетании с физическими упражнениями. Спустя 9 нед при оценке физической работоспособности и максимальной мышечной силы значимых различий между группами выявлено не было [42].

Двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование, выполненное в Нидерландах, оценивало влияние нутритивной поддержки на фоне физических упражнений на различные лабораторно-функциональные показатели у пациентов с ХОБЛ. Через 4 мес в группе, дополнительно получавшей нутритивную поддержку, статистически значимо возросли уровни витамина D, эйкозапентоеновой и докозагексаеновой кислот в крови, увеличилась масса тела и количество шагов в день, тогда как в группе, получавшей плацебо, количество шагов в день значимо сократилось. Также было зарегистрировано, что сила дыхательных мышц значимо возросла только в группе дополнительной нутритивной поддержки [43].

Полученные неоднозначные результаты представленных исследований по коррекции недоедания у пациентов с ХОБЛ могут объясняться тем, что все они проводились в разных странах, и дополнительное питание различалось по суточному объему, составу и готовой форме.

Таким образом, остается много нерешенных вопросов относительно инфекционной и неинфекционной природы обострений ХОБЛ. К примеру, исследованы не все представители бактериальных, вирусных и грибковых возбудителей, которые могли бы иметь ассоциацию с течением ХОБЛ, а опубликованные исследования по обнаружению инфекционных агентов при этом заболевании нечасто углублялись в причины, послужившие фоном для персистенции определенного патогена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знание о многообразии микробиологических агентов, способных влиять на течение ХОБЛ, должно стимулировать врача к диагностическому поиску инфекционного патогена, особенно среди пациентов, имеющих фенотип ХОБЛ с частыми обострениями.

Значительная роль недоедания для негативного жизненного прогноза пациентов с ХОБЛ должна способствовать своевременному выявлению этого фактора риска с последующими попытками его коррекции.

Имеющиеся исследования и неоднозначность их результатов открывают путь к дальнейшему изучению и поиску потенциальных предикторов обострения ХОБЛ, на которые возможно эффективно воздействовать, с последующей разработкой мер для профилактики прогрессирования болезни.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. Российское респираторное общество. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 603. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2 [дата обращения – 01.09.2023]. [Clinical guidelines. Chronic obstructive pulmonary disease. Russian Respiratory Society. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2021. ID: 603. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2 [date of access – 01.09.2023] [In Russ.]].
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2022. URL: <https://goldcopd.org/archived-reports/> [date of access – 01.09.2023].
3. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения. Пульмонология. 2013; [3]: 5–19. [Avdееv S.N. Chronic obstructive pulmonary disease: Exacerbations. Pulmonologiya = Pulmonology. 2013; [3]: 5–19 [In Russ.]]. EDN: RBJUHf.
4. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J. et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010; 137[5]: 1091–97. <https://dx.doi.org/10.1378/chest.09-2029>.
5. Dransfield M.T., Kunisaki K.M., Strand M.J. et al.; COPDGene Investigators. Acute exacerbations and lung function loss in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195[3]: 324–30. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.201605-1014OC>.
6. Suissa S., Dell'aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: Severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012; 67[11]: 957–63. <https://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201518>.
7. Hill A.T., Campbell E.J., Hill S.L. et al. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med*. 2000; 109[4]: 288–95. [https://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00507-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00507-6).
8. Patel I.S., Seemungal T.A.R., Wilks M. et al. Relationship between bacterial colonization and the frequency, character and severity of COPD exacerbations. *Thorax*. 2002; 57[9]: 759–64. <https://dx.doi.org/10.1136/thorax.57.9.759>.
9. Wang Z., Maschera B., Lea S. et al. Airway-host microbiome interactions in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2019; 20[1]: 113. <https://dx.doi.org/10.1186/s12931-019-1085-z>.
10. Singh R., Mackay A.J., Patel A.R.C. et al. Inflammatory thresholds and the species-specific effects of colonizing bacteria in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2014; 15[1]: 114. <https://dx.doi.org/10.1186/s12931-014-0114-1>.
11. Wang Z., Singh R., Miller B.E. et al. Sputum microbiome temporal variability and dysbiosis in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: An analysis of the COPDMap study. *Thorax*. 2018; 73[4]: 331–38. <https://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210741>.
12. Miravittles M., Marin A., Monso E. et al. Efficacy of moxifloxacin in the treatment of bronchial colonization in COPD. *Eur Respir J*. 2009; 34[5]: 1066–71. <https://dx.doi.org/10.1183/09031936.00195608>.
13. Cameron R.J., de Wit D., Welsh T.N. et al. Virus infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring ventilation. *Intensive Care Med*. 2006; 32[7]: 1022–29. <https://dx.doi.org/10.1007/s00134-006-0202-x>.

14. Bouquet J., Tabor D.E., Silver J.S. et al. Microbial burden and viral exacerbations in a longitudinal multicenter COPD cohort. *Respir Res.* 2020; 21(1): 77. <https://dx.doi.org/10.1186/s12931-020-01340-0>.
15. McManus T.E., Marley A.-M., Baxter N. et al. Respiratory viral infection in exacerbations of COPD. *Respir Med.* 2008; 102(11): 1575–80. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.06.006>.
16. Mallia P., Message S.D., Gielen V. et al. Experimental rhinovirus infection as a human model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(6): 734–42. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.201006-0833OC>.
17. Beekat-Berkani R., Wilkinson T., Buchy P. et al. Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: A systematic literature review. *BMC Pulm Med.* 2017; 17(1): 79. <https://dx.doi.org/10.1186/s12890-017-0420-8>.
18. Modestou M.A., Manzel L.J., El-Mahdy S. et al. Inhibition of IFN- γ -dependent antiviral airway epithelial defense by cigarette smoke. *Respir Res.* 2010; 11(1): 64. <https://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-11-64>.
19. Groskreutz D.J., Monick M.M., Babor E.C. et al. Cigarette smoke alters respiratory syncytial virus-induced apoptosis and replication. *Am J Respir Cell Mol. Biol.* 2009; 41(2): 189–98. <https://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2008-0131OC>.
20. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Доступ: <https://grls.rosminzdrav.ru/> [дата обращения – 01.09.2023]. [State Register of Medicines of the Ministry of Healthcare of Russia. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/> [date of access – 01.09.2023] (In Russ.)].
21. Радченко Е.В., Суховская О.А., Галанкин Т.Л. с соавт. Сетевой метаанализ: сравнение эффективности и безопасности частичных агонистов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов варениклина и цитизина для лечения никотиновой зависимости. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2018; 16(4): 19–32. [Radchenko E.V., Sykhovskaya O.A., Galankin T.L. et al. Network meta-analysis: A comparison of effectiveness and safety of partial agonists of nicotinic acetylcholine receptors varenicline and cytisine for smoking cessation. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii* = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. 2018; 16(4): 19–32 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17816/RCF16419-32>. EDN: YWXLKH.
22. Papi A., Bellettato C.M., Braccioni F. et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(10): 1114–21. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.200506-859OC>.
23. Mallia P., Footitt J., Sotero R. et al. Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186(11): 1117–24. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.201205-0806OC>.
24. Tong X., Cheng A., Xu H. et al. *Aspergillus fumigatus* during COPD exacerbation: A pair-matched retrospective study. *BMC Pulm Med.* 2018; 18(1): 55. <https://dx.doi.org/10.1186/s12890-018-0611-y>.
25. Huerta A., Soler N., Esperatti M. et al. Importance of *Aspergillus* spp. isolation in acute exacerbations of severe COPD: Prevalence, factors and follow-up: The FUNGI-COPD study. *Respir Res.* 2014; 15(1): 17. <https://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-15-17>.
26. Wu Y.X., Zuo Y.H., Cheng Q.J. et al. Respiratory *Aspergillus* colonization was associated with relapse of acute exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Analysis of data from a retrospective cohort study. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 640289. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.640289>.
27. Taccone F.S., Van den Abeele A., Bulpa P. et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: Clinical presentation, underlying conditions, and outcomes. *Crit Care.* 2015; 19(1): 7. <https://dx.doi.org/10.1186/s13054-014-0722-7>.
28. Guinea J., Torres-Narbona M., Gijon P. et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Incidence, risk factors, and outcome. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16(7): 870–77. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03015.x>.
29. Xue T., Ma Z., Liu F. et al. *Pneumocystis jirovecii* colonization and its association with pulmonary diseases: A multicenter study based on a modified loop-mediated isothermal amplification assay. *BMC Pulm Med.* 2020; 20(1): 70. <https://dx.doi.org/10.1186/s12890-020-1111-4>.
30. Canas-Arboleda A., Hernandez-Florez C., Garzon J. et al. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Association with exacerbations and lung function status. *Braz J Infect Dis.* 2019; 23(5): 352–57. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2019.08.008>.
31. Костенко Д.Ю., Зайкова-Хелимская И.В. Влияние пневмоцистной инфекции на клинические проявления хронической обструктивной болезни легких. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2020; (3): 90–95. [Kostenko D.Yu., Zaikova-Khelimskaia I.V. Influence of *Pneumocystis* infection on clinical manifestations of chronic obstructive pulmonary disease. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* = Far Eastern Medical Journal. 2020; (3): 90–95 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2020-3-60-95>. EDN: FTARTY.
32. Костенко Д.Ю., Зайкова-Хелимская И.В. Оценка влияния и коррекции пневмоцистной инфекции на клинико-лабораторные характеристики хронической обструктивной болезни легких. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2020; (78): 23–30. [Kostenko D.Y., Zaikova-Khelimskaia I.V. Evaluation of the influence and correction of pneumocystis infection on clinical and laboratory characteristics of chronic obstructive pulmonary disease. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. 2020; (78): 23–30 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.36604/1998-5029-2020-78-23-30>. EDN: JAEJNY.
33. Драпкина О.М., Авдеев С.Н., Будневский А.В. с соавт. Пищевой статус и парадокс ожирения при хронической обструктивной болезни легких. *Вопросы питания.* 2021; 90(6): 42–49. [Drapkina O.M., Avdeev S.N., Budnevsky A.V. et al. Nutritional status and the obesity paradox in chronic obstructive pulmonary disease. *Voprosy pitaniya* = Nutrition Issues. 2021; 90(6): 42–49 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-42-49>. EDN: YHYKEL.
34. Katsura H., Yamada K., Kida K. Both generic and disease specific health related quality of life are deteriorated in patients with underweight COPD. *Respir Med.* 2005; 99(5): 624–30. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2004.09.017>.
35. Marco E., Sanchez-Rodriguez D., Davalos-Yerovi V.N. et al. Malnutrition according to ESPEN consensus predicts hospitalizations and long-term mortality in rehabilitation patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr.* 2019; 38(5): 2180–86. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2018.09.014>.
36. Yazdanpanah L., Shidfar F., Moosavi A.J. et al. Energy and protein intake and its relationship with pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Acta Med Iran.* 2010; 48(6): 374–79.
37. Luo Y., Zhou L., Li Y. et al. Fat-free mass index for evaluating the nutritional status and disease severity in COPD. *Respir Care.* 2016; 61(5): 680–88. <https://dx.doi.org/10.4187/respcare.04358>.
38. Hallin R., Koivisto-Hursti U.K., Lindberg E. et al. Nutritional status, dietary energy intake and the risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med.* 2006 Mar; 100(3): 561–67. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2005.05.020>.
39. Hoong J.M., Ferguson M., Hukins C. et al. Economic and operational burden associated with malnutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr.* 2017; 36(4): 1105–9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.008>.

40. Sugawara K., Takahashi H., Kasai C. et al. Effects of nutritional supplementation combined with low-intensity exercise in malnourished patients with COPD. *Respir Med.* 2010; 104(12): 1883–89. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.05.008>.
41. Keogh E., Mark Williams E. Managing malnutrition in COPD: A review. *Respir Med.* 2021; 176: 106248. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106248>.
42. Ahnfeldt-Mollerup P., Hey H., Johansen C. et al. The effect of protein supplementation on quality of life, physical function, and muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2015; 51(4): 447–56.
43. van de Boel C., Rutten E.P.A., van Helvoort A. et al. A randomized clinical trial investigating the efficacy of targeted nutrition as adjunct to exercise training in COPD. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017; 8(5): 748–58. <https://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12219>.

Поступила/Received: 07.04.2023

Принята в печать/Accepted: 07.09.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Дмитрий Юрьевич Костенко, к.м.н., ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 680000, г. Хабаровск, ул. Карла Маркса, д. 35. E-mail: mitiacostencko@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7057-8105>

ABOUT THE AUTHOR:

Dmitry Yu. Kostenko, PhD in Medical Sciences, assistant at the Faculty and polyclinic therapy department with a course of endocrinology, Far Eastern State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 680000, Khabarovsk, 35 Karla Marksa Str. E-mail: mitiacostencko@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7057-8105>.

©А.А. Газданова, Н.И. Ленкова, О.В. Рязанцева, С.А. Соловьева, 2023

КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ И СИНДРОМЕ МАЛЬАБСОРБЦИИ В ОБЩЕВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ

А.А. ГАЗДАНОВА, Н.И. ЛЕНКОВА, О.В. РЯЗАНЦЕВА, С.А. СОЛОВЬЕВА

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



Аннотация. В статье освещены кожные изменения при патологии желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы, воспалительных заболеваниях кишечника и сопутствующем синдроме мальабсорбции. Кожный васкулит, узловатая эритема, розацея, розовые угри, пиодермия, атопический дерматит, псориаз и другие дерматологические поражения могут быть коморбидны с различной патологией органов пищеварения и проявляться до, во время или после верификации патологии пищеварительной системы. Адекватная оценка кожных проявлений лечащим врачом и привлечение смежных специалистов к лечебно-диагностическому процессу способны сократить диагностический маршрут пациента и повысить шансы на успех лечения как кожной, так и соматической патологии.

Ключевые слова: кожные проявления, желудочно-кишечный тракт, гепатобилиарная система, синдром мальабсорбции.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.А. Газданова, Н.И. Ленкова, О.В. Рязанцева, С.А. Соловьева. Кожные проявления при патологии органов пищеварения и синдроме мальабсорбции в общей врачебной практике. Терапия. 2023; 9(7): 184–192.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.184-192>

SKIN DISORDERS IN THE PATHOLOGY OF THE DIGESTIVE ORGANS AND MALABSORPTION SYNDROME IN GENERAL MEDICAL PRACTICE

GAZDANOVA A.A., LENKOVA N.I., RYAZANTSEVA O.V., SOLOVIEVA S.A.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University)

Abstract. The article highlights skin disorders in the pathology of the gastrointestinal tract, liver, pancreas, inflammatory bowel diseases and concomitant malabsorption syndrome. Cutaneous vasculitis, erythema nodosum, rosacea, pink acne, pyoderma, atopic dermatitis, psoriasis, etc. they can be comorbid with various pathologies of the digestive organs and manifest themselves before, during or after the detection of pathology of the digestive system. An adequate assessment of skin manifestations by the attending physician and the involvement of related specialists in the therapeutic and diagnostic process will reduce the diagnostic route of the patient and bring him closer to success in the treatment of both skin and somatic pathology.

Key words: skin disorders, gastrointestinal tract, hepatobiliary system, malabsorption syndrome.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Gazdanova A.A., Lenkova N.I., Ryazantseva O.V., Solovieva S.A. SKIN Disorders in the pathology of the digestive organs and malabsorption syndrome in general medical practice.

Therapy. 2023; 9(7): 184–192.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.184-192>

ВВЕДЕНИЕ

Поражение кожи и ее придатков является значимой медико-социальной проблемой, поскольку оказывает негативное влияние как на физическое, так и психоэмоциональное и социальное благополучие пациентов. Очень часто хронические дерматозы протекают на фоне соматической патологии [1]. При обследовании группы пациентов дерматологического стационара коморбидность была выявлена у 29,5% больных [2]. Спектр заболеваний, для которых характерно поражение кожи, очень широк, часть из них описана в наших предыдущих работах [3–5]. Кожные проявления при патологии органов пищеварения разнообразны, они могут быть специфическими и присущими только определенному заболеванию или же иметь неспецифический характер и выступать осложнением лекарственной терапии, следствием снижения иммунной реактивности организма, нарушения всасывания питательных веществ, электролитов и витаминов [6–9].

В представленном обзоре рассмотрены изменения кожи и ее придатков при патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гепатобилиарной системы, поджелудочной железы и синдроме мальабсорбции, сопутствующем многим заболеваниям. В практике нередко наблюдается снижение осведомленности врачей о кожных проявлениях соматических заболеваний, с одной стороны, и о сопутствующей соматической патологии при кожных заболеваниях — с другой, что ухудшает качество диагностики и лечения пациентов [10].

Адекватная оценка кожных проявлений зачастую позволяет своевременно выявить и начать лечить основное заболевание, избежать необоснованного назначения лабораторно-инструментальных исследований и лекарственных препаратов, что может существенно улучшить клинический исход заболевания и качество жизни пациента.

Цель обзора — рассмотрение изменений кожи и ее придатков при заболеваниях, сопровождающихся синдромом мальабсорбции, и повышение осведомленности терапевтов, педиатров, врачей общей практики, дерматологов и косметологов, а также других специалистов в этом вопросе. При написании работы изучены материалы зарубежных и отечественных исследований, использованы данные литературы преимущественно за последние 1–7 лет.

КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

При *язвенной болезни* наряду с другими признаками ваготонии могут отмечаться холодные, влажные ладони, мраморность кожи кистей и стоп. При *декомпенсированном пилородуоденальном стенозе* возможно снижение тургора и эластичности кожи.

В последние десятилетия накапливается все больше данных, свидетельствующих о вовлеченности *Helicobacter pylori* в развитие таких хронических заболеваний кожи, как атопический дерматит, крапивница, розацеа, розовые угри и др. [11]. По данным одних авторов, доказана роль *H. pylori* в патогенезе хронической идиопатической крапивницы (увеличение проницаемости сосудов желудка на фоне хеликобактерного гастрита и, как следствие, избыточное всасывание аллергенов) [12], по данным других исследователей, воспалительные заболевания верхних отделов ЖКТ способны вызывать идиопатическую крапивницу или провоцировать ее обострения независимо от *H. pylori* [13, 14].

В ряде работ сообщается, что розацеа связана с различными желудочно-кишечными заболеваниями, включая *воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), целиакию, синдром раздраженного кишечника, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, инфекцию H. pylori и синдром избыточного бактериального роста* [15]. Розацеа является распространенным хроническим воспалительным заболеванием, которое в основном поражает центральную часть лица и проявляется гиперемией, стойкой эритемой, папулами и пустулами, телеангиэктазиями с ощущением жжения или покалывания либо без них, сухим и шероховатым внешним видом, бляшками или отеком лица, фиматозными изменениями. Существует достаточно доказательств, подтверждающих мнение о том, что микробиом кишечника играет роль в воспалительной кожной реакции. Дисбиотический микробиом и нарушение регуляции иммунной системы вносят свой вклад в патофизиологию розацеа, псориаза, а также гнойного гидраденита [16–18].

Атопический дерматит (АтД) — хроническое заболевание, сопровождающееся зудом, которое в типичных случаях начинается в раннем детстве, часто продолжается и рецидивирует в зрелом возрасте, значительно нарушая качество жизни больного (рис. 1). Сопутствующие заболевания орга-

Рис. 1. Проявления атопического дерматита



нов ЖКТ, такие как гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, кандидозы слизистой оболочки ротовой полости и кишечника, дисфункция желчного пузыря и желчевыводящих протоков, в той или иной степени определяются у 70–90% больных АтД [19–22].

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — хронические воспалительные заболевания ЖКТ с неизвестной этиологией и патогенезом. К основным подтипам ВЗК относят болезнь Крона и неспецифический язвенный колит. Болезнь Крона часто вызывает инфильтрацию и разрушение всех слоев кишечной стенки вдоль пищеварительного тракта, в то время как язвенный колит в первую очередь поражает толстую и прямую кишку с инвазией слизистой и подслизистой оболочек. ВЗК клинически проявляются снижением аппетита, рвотой, диареей, болью в животе, кровотечением и потерей массы тела. Примерно у одной трети пациентов с ВЗК появляются внекишечные проявления, причем кожа становится одним из наиболее часто поражаемых органов. Эти проявления могут предшествовать, возникать одновременно или следовать за диагнозом ВЗК [23, 24].

По данным метаанализа Sun Y. et al., у пациентов с псориазом в 2,53 раза повышен риск развития болезни Крона и в 1,71 раза — язвенного колита [25]. В свою очередь, в эпидемиологических исследованиях, проведенных Bao B. et al., было установлено, что ВЗК и его подтипы могут способствовать развитию гнойного гидраденита [26].

Болезнь Крона — воспалительное заболевание кишечника, которому сопутствуют многие внекишечные проявления, затрагивающие несколько органов, включая кожу, глаза, печень и суставы [27]. К наиболее известным его системным симптомам относится поражение кожи в виде узловатой эритемы, гангренозной пиодермии (воспалительный нейтрофильный дерматоз с явлениями хронической очаговой гангрены кожи). Сообщалось и о более редких кожных проявлениях болезни Крона — приобретенном буллезном эпидермолизе, васкулите мелких сосудов, некротизирующем и лейкоцитокластическом васкулите, узелковом полиартериите и синдроме Свита [28].

Типичным поражением кожи при неспецифическом язвенном колите является узловатая эритема, локализующаяся на передней поверхности голеней, реже на лице и туловище и сопровождающаяся лихорадкой и болевым синдромом. Достаточно часто при этом заболевании развиваются пиодермия, фурункулез, некроз кожи, трофические язвы [29, 30].

Глютеновая болезнь (целиакия) представляет собой иммуноопосредованную энтеропатию, вызванную употреблением в пищу глютена и поражающую предрасположенных к ней людей всех

возрастов. От этого заболевания страдает примерно 1% населения мира. Многие пациенты с целиакией не сообщают о желудочно-кишечных симптомах, что затрудняет раннюю диагностику. При этом глютеновая болезнь протекает с целым рядом дерматологических проявлений, таких как герпетиформный дерматит, очаговая алопеция, атопический дерматит, кожный васкулит, псориаз, розацеа, крапивница, которые могут быть ключом к постановке диагноза [31–34].

Болезнь Уиппла — редкое системное заболевание, которое сопровождается мальабсорбцией, мезентериальной лимфаденопатией, артралгиями и пигментацией кожи [35]. Она развивается на 4–5 десятилетия жизни, причем в 10 раз чаще у мужчин, чем у женщин. В основном болезнь Уиппла поражает кишечник, вызывая хроническую диарею с нарушением всасывания, а также центральную нервную систему и суставы. Диагноз подтверждается специфическими эндоскопическими и гистопатологическими данными верхних отделов ЖКТ [36]. В литературе описаны случаи появления при этом заболевании эритематозных подкожных узелков, подобных узловатой эритеме [37].

Синдром Сатоеши (Satoyoshi syndrome) — мульти-системное заболевание с вероятной аутоиммунной природой, основные симптомы которого включают диарею, судороги в мышцах, изменения скелета, а также алопецию. Хроническая диарея при этой патологии может быть тяжелой и приводить к истощению, анемии, задержке роста, кахексии, инвалидизации и даже фатальному исходу. Синдром в первую очередь поражает девочек и молодых женщин. Состояние может быть ошибочно расценено как очаговая алопеция. Раннее распознавание этого заболевания имеет важное значение, так как требует назначения иммуносупрессивных препаратов [38, 39].

Болезнь Лейнера представляет собой редкий и серьезный синдром с тяжелым и прогрессирующим генерализованным себорейноподобным дерматитом, упорной диареей, мальабсорбцией и истощением, а также рецидивирующими местными и системными инфекциями. Механизмы, лежащие в основе этого болезненного состояния, не выяснены [40].

Аутоиммунная энтеропатия также может сопровождаться клиническими проявлениями мальабсорбции и развиваться у больных с аутоиммунной патологией. Ограниченная осведомленность врачей лечебных специальностей об аутоиммунной энтеропатии, вызванной разрушением эндокринных клеток кишечника, задерживает диагностику и назначение соответствующей терапии. В работе Halabi I. et al. описан клинический случай развития тяжелой гипокальциемии при аутоиммунном полигландулярном синдроме 1-го типа у молодой

женщины с клиническими проявлениями в виде гипопаратиреоза, кандидоза полости рта, витилиго и последующим присоединением тиреоидита Хашимото, болезни Аддисона, сахарного диабета 1-го типа и первичной недостаточности яичников [41].

КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Желтуха – желтушное окрашивание кожи и слизистых оболочек, обусловленное нарушением метаболизма билирубина и повышением его концентрации в плазме крови, которое, наряду с гепатомегалией, относится к большим «печеночным» признакам. Диагностическое значение имеет оттенок желтухи: лимонно-желтый свидетельствует о надпеченочной (гемолитической), шафраново-желтый оттенок – о печеночной (паренхиматозной), оливково-желтый – о подпеченочной (механической) желтухе. Желтуха, особенно механическая и в меньшей степени паренхиматозная, часто сопровождается выраженным кожным зудом, приводящим к появлению следов расчесов на теле, с последующей лихенификацией и гиперпигментацией соответствующих участков кожи.

Заболеваниям печени и билиарного тракта сопутствуют нарушения со стороны сосудов, включающие варикозное расширение кожных вен, звездчатые ангиомы и пальмарную эритему ладоней. Повышение давления в системе портальной вены, обусловленное хроническим заболеванием печени, ведет к развитию коллатерального кровообращения, которое на коже проявляется расширением вен брюшной стенки («голова медузы»). Сосудистые телеангиэктазии, «звездочки» состоят из извитой центральной артериолы с более мелкими сосуликами, расходящимися радиально и напоминающими лучи; чаще они располагаются на лице, шее, верхней части груди, плечах и предплечьях. По данным Silverio Ade O. et al., звездчатые ангиомы могут свидетельствовать о развитии **гепатопульмонального синдрома** у больных с циррозом печени [42].

Телеангиэктазии в виде множественных мелких, стойко расширенных ветвящихся капилляров, расположенных на ладонях в области возвышения большого пальца и возвышения мизинца, обуславливают неравномерную синюшно-розовую окраску кожи – «печеночные ладони». У пациентов отмечается повышение местной температуры ладоней (иногда и ступней). Появление звездчатых ангиом (сосудистых «звездочек») и пальмарной эритемы связано с избытком оказывающих дилатирующее действие на артериолы эстрогенов, которые у здоровых лиц метаболизируются в печени. К другим проявлениям гиперэстрогемии относятся гинекомастия, выпадение волос на

туловище, в подмышечных впадинах, т.е. формирование оволосения по женскому типу [43].

Атрофические полосы на бедрах, ягодицах, в нижней части живота являются следствием гормональных нарушений при патологии печени. При **хронических диффузных заболеваниях печени** часто наблюдаются изменения со стороны ногтей: они становятся белыми (лейконихии, ногти Терри и ногти Линдсея), с поперечными бороздами («линии Бо»), в виде «часовых стекол». Геморрагический синдром проявляется возникновением на коже пурпуры, петехий, экхимозов и свидетельствует о снижении синтеза плазменных факторов свертывания крови при развитии печеночно-клеточной недостаточности, повышении функциональной активности селезенки (гиперспленизм) и тромбоцитопении [44–46]. Криоглобулинемический васкулит и узелковый полиартериит часто сопутствуют **хроническим вирусным гепатитам** [47].

Кожные симптомы первичного билиарного цирроза включают ксантомы и ксантелазмы, а также желтуху и следы расчесов на теле. Зуд кожи, порой мучительный и рефрактерный к терапии, обусловлен накоплением в коже желчных кислот и раздражением ими нервных окончаний [48].

Гиперпигментация кожи, acanthosis nigricans и голубые лунки у ногтевого ложа относятся к редким, но характерным изменениям при **болезни Вильсона–Коновалова** (гепатоцеребральной дегенерации). Гемохроматоз характеризуется бронзовым цветом кожи. Гиперпигментация обычно имеет грязно-серый цвет и занимает обширные участки кожного покрова. Наиболее она выражена на открытых участках кожи. У женщин гиперпигментация может проявляться на лице в виде хлоазмы (периорбитальная и периоральная пигментация) [49].

КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

При **остром панкреатите** наблюдаются кожные кровоизлияния в области пупка, ягодиц, бедер, сетчатое ливедо в виде синюшно-розовой пятнистой сети, локализующейся на коже живота и верхней части бедер, а также узловатый панникулит и черный акантоз. У больных **хроническим панкреатитом** отмечается атрофия подкожно-жировой клетчатки в области проекции поджелудочной железы, нередко выявляются бугорчатые ксантомы и признаки гипополивитаминоза, обусловленные синдромом мальдигестии (нарушенного пищеварения) и мальабсорбции (нарушенного всасывания). «Кровяные (рубиновые) капельки» также являются признаком хронического панкреатита. Недостаток панкреатических ферментов закономерно приводит к дефициту жизненно важных нутриентов, электролитов и витаминов.

Для **синдрома мальдигестии и мальабсорбции** характерны неспецифические (приобретенный ихтиоз, изменения волос, ногтей, гиперпигментация, атрофия кожи, экзематозные и псориазиформные сыпи) и специфические (энтеропатический акродерматит, дефицит витаминов А, В, С и К, дефицит фолиевой кислоты и железа) и другие проявления (рис. 2–5) [50].

Szabo С.Е. et al. описан клинический случай дефицита витамина К, обусловленного синдромом мальабсорбции на фоне внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы в детском возрасте и дебютировавшего клиникой геморра-

гического синдрома в виде экхимоза (синяка). При дальнейшем обследовании у наблюдавшегося пациента были выявлены стеаторея, железодефицитная анемия и гиповитаминоз D [51].

Изменения волос при патологии поджелудочной железы характеризуются уменьшением их длины, истончением, сухостью и поредением. Ногтевые пластинки характеризуются атрофичностью, ломкостью, замедлением роста, появлением «линии Бо-Рейля». В результате потери жировой ткани и коллагена кожа становится истонченной, а вследствие дефицита эластичных свойств — морщинистой, не расправляется после взятия в

Рис. 2. Изменения ногтей (продольная исчерченность) при синдроме мальдигестии и мальабсорбции



Рис. 3. Койлонихия («ложкообразные» ногти)



Рис. 4. Признаки ксероза

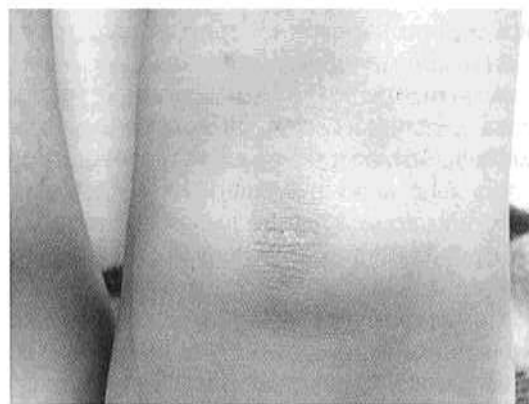
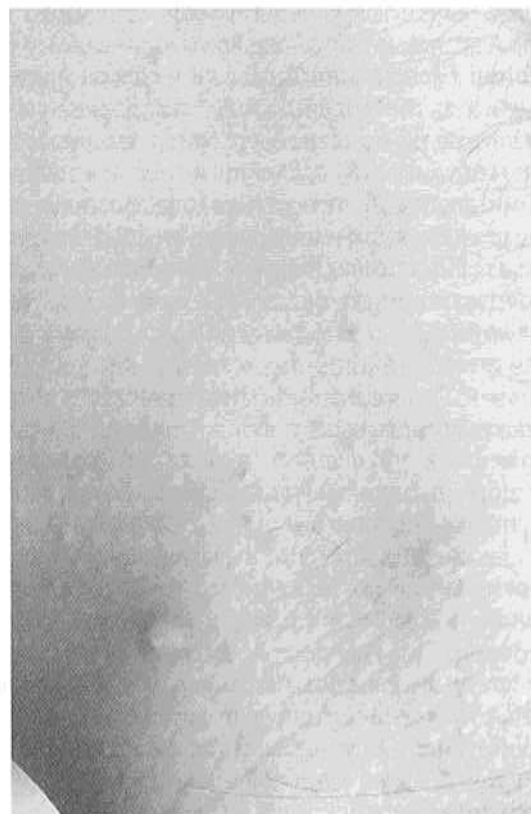


Рис. 5. Пиодермия, «гусиная» кожа



складку (атрофия кожи). На различных участках кожного покрова могут возникать очаги гиперемии, инфильтрации, шелушения и зуда, напоминающие высыпания при хронической экземе или псориазе. Проявлением дефицита витамина В₂ (рибофлавина) выступают себорейный фолликулярный кератоз кожи лба, крыльев носа, дерматит половых органов [52–54].

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы может развиваться и вследствие других, более редких заболеваний, таких как муковисцидоз, синдром Швахманда–Даймонда и др., и проявляться диареей, стеатореей и мальабсорбцией [55, 56]. Со снижением всасывания жирорастворимых витаминов А и Е связывают увеличение частоты обострений заболеваний легких у больных с муковисцидозом [57], а дефицит витамина А, как известно, сопровождается шелушением кожи, шершавостью коленей, локтей, повышенной ломкостью ногтей, истончением и выпадением волос, появлением перхоти.

Отдельную группу составляют пациенты, оперированные по поводу заболеваний ЖКТ. Так, в работе Morfin-Maciel В.М. et al. сообщается о высокой распространенности аллергических заболеваний у детей с **синдромом короткой кишки** [58]. Этот патологический клинический синдром обусловлен уменьшением всасывательной поверхности тонкой кишки, снижением функции кишечника ниже того минимума, который необходим для всасывания макронутриентов и/или воды и электролитов и поддержания здоровья и/или роста организма [59, 60].

Бариатрическая хирургия представляет собой наиболее эффективный метод лечения морбидного ожирения и связанных с ним осложнений.

Пациенты после бариатрической операции образуют особую подгруппу пациентов, требующую индивидуального клинического ведения. По данным ряда исследований, такие пациенты имели множественный дефицит микронутриентов (витаминов А, D и В₁₂, цинка, железа). Было обнаружено, что у пациентов с гнойным гидраденитом после бариатрической операции уровень цинка в сыворотке был значительно ниже по сравнению с аналогичными пациентами, не подвергавшихся такому вмешательству [61]. В другом исследовании сообщалось о тяжелом дефиците витамина А вплоть до слепоты после билиопанкреатического отведения [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременное выявление и правильная оценка кожных симптомов патологий пищеварительной системы и синдрома мальабсорбции имеет важное значение в связи с их негативным влиянием на активность заболевания, физический и психологический статус пациента. При ведении пациентов очень важен мониторинг результатов физикального обследования и лабораторных параметров, которые указывают на мальабсорбцию и недостаточность питания. Основой терапии в этих случаях служит лечение основного заболевания. Ключевое звено в ведении таких пациентов – назначение экзогенных ферментов поджелудочной железы для облегчения пищеварения и всасывания, пробиотиков, витаминных и витаминно-минеральных комплексов с целью компенсации гиповитаминоза и дефицита макро- и микронутриентов.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Трухан Д.И., Викторова И.А., Багешева Н.В. Изменения кожи при соматических заболеваниях. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 8(5): 736–740. [Trukhan D.I., Viktorova I.A., Bagisheva N.V. Skin changes in somatic diseases. Mezhdunarodny zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research. 2016; 8(5): 736–740 (In Russ.)]. EDN: WIMOUJ.
2. Русак Ю.Э., Горшкова А.В., Ефанова Е.Н. Повышение эффективности терапии хронических дерматозов. РМЖ. 2021; 29(4): 78–80. [Rusak Yu.E., Gorshkova A.V., Efanova E.N. Improving the treatment efficacy of chronic dermatoses. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal. 2021; 29(4): 78–80 (In Russ.)]. EDN: ZTIODP.
3. Brazao C., Pimenta R., Queiros C. et al. Cutaneous markers of cardiovascular diseases. Acta Med Port. 2022; 35(12): 899–907. <https://dx.doi.org/10.20344/amp.18108>.
4. Газданова А.А., Перков А.В., Лобанова К.К. с соавт. Дерматологические проявления ревматических заболеваний. Клиническая дерматология и венерология. 2022; 21(4): 548–554. [Gazdanova A.A., Perkov A.V., Lobanova K.K. et al. Dermatological manifestations of rheumatic diseases. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. 2022; 21(4): 548–554 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/klinderma20221041548>. EDN: VRZFOY.
5. Газданова А.А., Городецкая Г.И., Перков А.В. с соавт. Кожные проявления эндокринных заболеваний. Клиническая дерматология и венерология. 2022; 21(2): 230–237. [Gazdanova A.A., Gorodetskaya G.I., Perkov A.V. et al. Cutaneous manifestations of endocrine disorders. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. 2022; 21(2): 230–237 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/klinderma20221021230>. EDN: EAFAAU.
6. Иванов О.Л., Новоселов А.В., Новоселов В.С. Кожный синдром в практике гастроэнтеролога поликлиники. Терапевтический архив. 2009; 81(1): 25–29. [Ivanov O.L., Novoselov A.V., Novoselov V.S. Cutaneous syndrome in practice of the gastroenterologist of the outpatient clinic. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive. 2009; 81(1): 25–29 (In Russ.)]. EDN: HEIBDB.
7. Antonelli E., Bassotti G., Tramontana M. et al. Dermatological manifestations in inflammatory bowel diseases. J Clin Med. 2021; 10(2): 364. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm10020364>.

8. Lalosevic M.S., Lalosevic J., Stjepanovic M. et al. Drug induced cutaneous manifestations due to treatment of gastrointestinal disorders. *Curr Drug Metab.* 2021; 22(2): 99–107. <https://dx.doi.org/10.2174/1389200221999201116143109>.
9. Lekwuttikarn R., Teng J.M.C. Cutaneous manifestations of nutritional deficiency. *Curr Opin Pediatr.* 2018; 30(4): 505–13. <https://dx.doi.org/10.1097/MOP.0000000000000652>.
10. Yi J.Z., Chen S.X., Lukac D., McGee J.S. Systemic comorbidities of rosacea: practice gaps among dermatologists. *Arch Dermatol Res.* 2022; 314(10): 995–97. <https://dx.doi.org/10.1007/s00403-021-02279-y>.
11. Матушевская Е.В., Комиссаренко И.А. Кожные проявления заболеваний желудочно-кишечного тракта. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; (6): 86–92. [Matushevskaya E.V., Komissarenko I.A. Cutaneous manifestations of diseases of the gastrointestinal tract. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019; (6): 86–92 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-166-6-86-92>. EDN: HWKDRH.
12. Максимова Е.В., Кляритская И.Л., Григоренко Е.И. с соавт. Дерматологические проявления инфекции *Helicobacter pylori*. Крымский терапевтический журнал. 2019; (4): 47–52. [Maksimova E.V., Kliaritskaia I.L., Grigorenko E.I. et al. Dermatological manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal = Crimean Therapeutic Journal.* 2019; (4): 47–52 (In Russ.).] EDN: FFPMOW.
13. Zhelezov S., Urzhumtseva G., Petrova N. et al. Gastritis can cause and trigger chronic spontaneous urticaria independent of the presence of *Helicobacter pylori*. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018; 175(4): 246–51. <https://dx.doi.org/10.1159/000487669>.
14. Curth H.M., Dinter J., Nigemeier K. et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication in chronic spontaneous urticaria: Results from a retrospective cohort study. *Am J Clin Dermatol.* 2015; 16(6): 553–58. <https://dx.doi.org/10.1007/s40257-015-0152-6>.
15. Wang F.Y., Chi C.C. Rosacea, germs, and bowels: A review on gastrointestinal comorbidities and gut-skin axis of rosacea. *Adv Ther.* 2021; 38(3): 1415–24. <https://dx.doi.org/10.1007/s12325-021-01624-x>.
16. Searle T., Ali F.R., Carolides S., Al-Niaimi F. Rosacea and the gastrointestinal system. *Australas J Dermatol.* 2020; 61(4): 307–11. <https://dx.doi.org/10.1111/ajd.13401>.
17. Le S.T., Toussi A., Maverakis N. et al. The cutaneous and intestinal microbiome in psoriatic disease. *Clin Immunol.* 2020; 218: 108537. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2020.108537>.
18. Molnar J., Mallonee C.J., Stanisic D. et al. Hidradenitis suppurativa and 1-carbon metabolism: Role of gut microbiome, matrix metalloproteinases, and hyperhomocysteinemia. *Front Immunol.* 2020; 11: 1730. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.01730>.
19. Атопический дерматит в схемах и таблицах. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2017; (1): 98–102. [Atopic dermatitis in charts and tables. *Pediatriya. Prilozheniye k zhurnaluu Consilium Medicum = Pediatrics. Supplement to Consilium Medicum.* 2017; (1): 98–102 (In Russ.).] EDN: YPSTML.
20. Li W., Yosipovitch G. The role of the microbiome and microbiome-derived metabolites in atopic dermatitis and non-histaminergic itch. *Am J Clin Dermatol.* 2020; 21(1): 44–50. <https://dx.doi.org/10.1007/s40257-020-00538-8>.
21. Walter A., Seegraber M., Wollenberg A. Food-related contact dermatitis, contact urticaria, and atopy patch test with food. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019; 56(1): 19–31. <https://dx.doi.org/10.1007/s12016-018-8687-y>.
22. Lopez C.M., Yarrarapu S.N.S., Mendez M.D. Food allergies. 2021; In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 29489188.
23. [Suh H.Y., Lee W.J., Na S.Y. [Dermatologic manifestations in inflammatory bowel disease. *Korean J Gastroenterol.* 2019; 73(5): 285–93 (In Korean)]. <https://dx.doi.org/10.4166/kjg.2019.73.5.285>
24. Jansen F.M., Vavricka S.R., den Broeder A.A. et al. Clinical management of the most common extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease focused on the joints, skin and eyes. *United European Gastroenterol J.* 2020; 8(9): 1031–44. <https://dx.doi.org/10.1177/2050640620958902>.
25. Sun Y., Li Y., Zhang J. The causal relationship between psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel diseases. *Sci Rep.* 2022; 12(1): 20526. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-24872-5>.
26. Bao B., Zhu C., Shi J., Lu C. Causal association between inflammatory bowel disease and hidradenitis suppurativa: A two-sample bidirectional Mendelian randomization study. *Front Immunol.* 2023; 14: 1071616. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1071616>.
27. Huda S.A., Kahlown S., Jilani M.H. et al. The Sweet syndrome as a cutaneous manifestation of Crohn's disease. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2020; 33(3): 395–97. <https://dx.doi.org/10.1080/08998280.2020.1753457>.
28. [Bres A., Galvez P., Fricain J.C. Cutaneous manifestation enabling early diagnosis of Crohn's disease. *Ann Dermatol Venereol.* 2020; 147(12): 912–13 (In French)]. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2020.06.019>.
29. Diaconescu S., Strat S., Balan G.G. et al. Dermatological manifestations in pediatric inflammatory bowel disease. *Medicina (Kaunas).* 2020; 56(9): 425. <https://dx.doi.org/10.3390/medicina56090425>.
30. Chatzinasiou F., Polymeros D., Panagiotou M. et al. Generalized pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis: Successful treatment with infliximab and azathioprine. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2016; 24(1): 83–85.
31. Lee H., Song W.J., Koh S.J., Park H. Epidemiological association between alopecia areata and celiac disease: A meta-analysis. *J Dermatol.* 2022; 49(11): e399–400. <https://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.16478>.
32. Rodrigo L., Beteta-Gorriti V., Alvarez N. et al. Cutaneous and mucosal manifestations associated with celiac disease. *Nutrients.* 2018; 10(7): 800. <https://dx.doi.org/10.3390/nu10070800>.
33. Leibold B., Soderling J., Roelstraete B. et al. Risk of skin disorders in patients with celiac disease: A population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2021; 85(6): 1456–64. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.10.079>.
34. Persechino F., Galli G., Persechino S. et al. Skin manifestations and coeliac disease in paediatric population. *Nutrients.* 2021; 13(10): 3611. <https://dx.doi.org/10.3390/nu13103611>.
35. Antunes C., Singhal M. Whipple disease. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021. PMID: 28722966.
36. Munjal Y., Munjal S.D., Tiwari R. Whipple's disease: Rare case of malabsorption with hyperpigmentation in a female. *Indian J Pathol Microbiol.* 2021; 64(4): 788–90. https://dx.doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_887_20.
37. 3Borretta L., Walsh N.M., Bakowsky V. et al. A case of Whipple disease with cutaneous manifestations. *Am J Dermatopathol.* 2021; 43(9): e10–6. <https://dx.doi.org/10.1097/DAD.0000000000001925>.
38. Solis-Garcia Del Pozo J., de Cabo C., Solera J. Gastrointestinal manifestations in Satoyoshi syndrome: A systematic review. *Orphanet J Rare Dis.* 2020; 15(1): 115. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-020-01395-8>.
39. 3Rudnicka L., Kwiatkowska M., Rakowska A. et al. Alopecia areata. How not to miss Satoyoshi syndrome? *J Dermatol.* 2014; 41(11): 951–56. <https://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.12633>.

40. 4Sanghi S.Y., Schwartz R.A. Leiner's disease (erythroderma desquamativum): A review and approach to therapy. *Dermatol Ther.* 2021; 34(1): e14510. <https://dx.doi.org/10.1111/dth.14510>.
41. Halabi I., Barohom M.N., Peleg S. et al. Case report: Severe hypocalcemic episodes due to autoimmune enteropathy. *Front Endocrinol [Lausanne]*. 2021; 12:645279. <https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.645279>.
42. Silverio Ade O., Guimaraes D.C., Elias L.F. et al. Are the spider angiomas skin markers of hepatopulmonary syndrome? *Arq Gastroenterol.* 2013; 50(3): 175–79. <https://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032013000200031>.
43. Liu Y., Zhao Y., Gao X. et al. Recognizing skin conditions in patients with cirrhosis: A narrative review. *Ann Med.* 2022; 54(1): 3017–29. <https://dx.doi.org/10.1080/07853890.2022.2138961>.
44. Dogra S., Jindal R. Cutaneous manifestations of common liver diseases. *J Clin Exp Hepatol.* 2011; 1(3): 177–84. [https://dx.doi.org/10.1016/S0973-6883\(11\)60235-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0973-6883(11)60235-1).
45. Patel A.D., Katz K., Gordon K.B. Cutaneous manifestations of chronic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2020; 24(3): 351–60. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2020.04.003>.
46. Fernandez-Somoza J.M., Ginarte M., Otero E. et al. Clinical and capillaroscopic findings in patients with liver disease and proximal apparent leukonychia [Terry nails and its variants]. *Medicine [Baltimore]*. 2021; 100(22): e26207. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000026207>.
47. Wang C.R., Tsai H.W. Human hepatitis viruses-associated cutaneous and systemic vasculitis. *World J Gastroenterol.* 2021; 27(1): 19–36. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v27.i1.19>.
48. [Alvarez Aguilar P.A., Angulo Mora S. Xanthomas and xanthelasmas in primary biliary cholangitis. *Med Clin [Barc]*. 2019; 153(1): 46 [In English, Spanish]]. <https://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2018.10.003>.
49. Bhandari A., Mahajan R. Skin changes in cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2022; 12(4): 1215–24. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2021.12.013>.
50. Miulescu R., Balaban D.V., Sandru F., Jinga M. Cutaneous manifestations in pancreatic diseases – A review. *J Clin Med.* 2020; 9(8): 2611. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9082611>.
51. Szabo C.E., Man O.I., Serban R.S. et al. Bruising as the first sign of exocrine pancreatic insufficiency in infancy. *Med Pharm Rep.* 2019; 92(2): 200–4. <https://dx.doi.org/10.15386/mpr-1231>.
52. Еремина Т.А., Позднякова О.Н. Хронические дерматозы, ассоциированные с синдромом мальабсорбции. *Медицина и образование в Сибири.* 2012; (1): 22. [Eremina T.A., Pozdnyakova O.N. Chronic dermatosis associated with malabsorption syndrom. *Meditsina i obrazovaniye v Sibiri = Medicine and Education in Siberia.* 2012; (1): 22 [In Russ.]]. EDN: PBZZHV.
53. Gueant J.L., Gueant-Rodriguez R.M., Alpers D.H. Vitamin B12 absorption and malabsorption. *Vitam Horm.* 2022; 119: 241–74. <https://dx.doi.org/10.1016/bs.vh.2022.01.016>.
54. Normatov I., Sentongo T. Pancreatic malnutrition in children. *Pediatr Ann.* 2019; 48(11): e441–47. <https://dx.doi.org/10.3928/19382359-20191018-01>.
55. Nosewicz J., Sparks A., Hart P.A. et al. The evaluation and management of macronutrient deficiency dermatoses. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 87(3): 640–47. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2022.04.007>.
56. Ikuse T., Kudo T., Arai K. et al. Shwachman–Diamond syndrome: Nationwide survey and systematic review in Japan. *Pediatr Int.* 2018; 60(8): 719–26. <https://dx.doi.org/10.1111/ped.13601>.
57. Сереброва С.Ю. Гастроэнтерологические аспекты муковисцидоза. *PMЖ.* 2008; (1): 1. [Serebrova S.Yu. Gastroenterological aspects of cystic fibrosis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal.* 2008; (1): 1 [In Russ.]].
58. [Morfin-Maciel B.M., Garcia-de la Puente S., Huante-Anaya A., Bojorquez-Ochoa A. The prevalence of allergic diseases in children with short bowel syndrome. *Rev Alerg Mex.* 2020; 67(4): 329–37 [In Spanish]]. <https://dx.doi.org/10.29262/ram.v67i4.801>
59. Pironi L., Corcos O., Forbes A. et al.; ESPEN Acute and Chronic Intestinal Failure Special Interest Groups. Intestinal failure in adults: Recommendations from the ESPEN expert groups. *Clin Nutr.* 2018; 37(6 Pt A): 1798–809. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2018.07.036>
60. Zhu C., Li Y. An updated overview of glucagon-like peptide-2 analog trophic therapy for short bowel syndrome in adults. *J Int Med Res.* 2022; 50(3): 3000605221086145. <https://dx.doi.org/10.1177/03000605221086145>
61. Garcovich S., De Simone C., Giovanardi G. et al. Post-bariatric surgery hidradenitis suppurativa: A new patient subset associated with malabsorption and micronutritional deficiencies. *Clin Exp Dermatol.* 2019; 44(3): 283–89. <https://dx.doi.org/10.1111/ced.13732>
62. Lemieux L.M., Surampudi V. Severe vitamin A deficiency after biliopancreatic diversion. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2019; 7: 2324709619888051. <https://dx.doi.org/10.1177/2324709619888051>.

Поступила/Received: 24.03.2023

Принята в печать/Accepted: 24.09.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Альбина Амырхановна Газданова, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 119435, г. Москва, ул. Россолимо д. 11, стр. 4.

E-mail: al.gazdanova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7099-4547>

Надежда Ивановна Ленкова, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 119435, г. Москва, ул. Россолимо д. 11, стр. 4.

E-mail: shunjamur@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9920-8949>

Ольга Владимировна Рязанцева, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 119435, г. Москва, ул. Россолимо д. 11, стр. 4.

E-mail: ol.ryz@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2934-6131>

Светлана Александровна Соловьева, к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет

им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 119435, г. Москва, ул. Россолимо д. 11, стр. 4.

E-mail: s.solovieva@outlook.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2013-3455>

ABOUT THE AUTHORS:

Albina A. Gazdanova, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of clinical pharmacology and propedeutics of internal diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University). Address: 119435, Moscow, 11/4 Rossolimo Str.

E-mail: al.gazdanova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7099-4547>

Nadezhda I. Lenkova, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of clinical pharmacology and propedeutics of internal diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University). Address: 119435, Moscow, 11/4 Rossolimo Str.

E-mail: shunjamuri@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9920-8949>

Olga V. Ryazantceva, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of clinical pharmacology and propedeutics of internal diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University). Address: 119435, Moscow, 11/4 Rossolimo Str.

E-mail: ol.ryz@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2934-6131>

Svetlana A. Solovieva, PhD in Medical Sciences, assistant at the Department of clinical pharmacology and propedeutics of internal diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University). Address: 119435, Moscow, 11/4 Rossolimo Str.

E-mail: s.solovieva@outlook.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2013-3455>

нимесулид Нимесил®



🎯 Гранулированная форма* –
более быстрый результат^{1,1*}



🎯 Выраженное
противовоспалительное
и обезболивающее действие^{2,3}



🎯 Ингибирует ферменты,
разрушающие хрящевую
ткань^{4,5}

🎯 Риск развития осложнений со стороны
верхних отделов ЖКТ в сравнении
с другими НПВП ниже среднего⁶

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliaiacca C. Clin Ther. 1986; 118 (3): 177-182.
2. K. D. Rainsford, Inflammofarmacology 14 (2006): 120-137
3. Bianchi M, Brogгинi M. Drugs 2003, 63 Suppl. 1: 37-46
4. Baracchini A et al., J. Pharm. Pharmacol., 50, 1417-1423, 1998 (in vitro)

5. Pelletier JP et al, Drugs. 1993; 46 Suppl 1:34-9 (in vitro)
6. Castellaque J, Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2012 DOI: 10.1002/pds.3385
* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь
** по сравнению с таблетированной формой

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата Нимесил®. Показания к применению: лечение острой боли (в т.ч. боли в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом; первичная альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования. Нимесулид следует применять в качестве препарата второй линии. Решение о назначении нимесулида должно приниматься на основании оценки рисков для каждого пациента. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гиперергические реакции в анамнезе (бронхо спазм, ринит, крапивница), связанные с применением ацетилсалициловой кислоты (АСК) или других НПВП; гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью (например, другими НПВП); период после проведения аортокоронарного шунтирования; лихорадка и/или наличие гриппоподобных симптомов; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в анамнезе; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в анамнезе; перфорации или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, в том числе связанные с предшествующей терапией НПВП; цереброваскулярные кровотечения или другие активные кровотечения, или заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); печеночная недостаточность; детский возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания; алкоголизм, наркотическая зависимость; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы-изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **С осторожностью:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, компенсированная сердечная недостаточность (клиренс креатинина 30-60 мл/мин); заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе, включая язвенный колит, болезнь Крона; пожилой возраст; длительное предшествующее применение НПВП; одновременное применение со следующими препаратами: антикоагулянты (например, варфарин), антиагреганты (например, АСК), пероральные глюкокортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты – диарея, тошнота, рвота; повышение уровня печеночных ферментов. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата Нимесил® ПИ011435/01-080422. RU_NIM-02-2022-v1 - press. Одобрено 06.2022. Срок действия до 06.2024.

©И.В. Лещенко, А.Г. Малявин, А.А. Зайцев, Н.А. Эсаулова, 2023

ОСТРЫЙ БРОНХИТ: ОСНОВНЫЕ АКЦЕНТЫ

И.В. ЛЕЩЕНКО^{1, 2, 3}, А.Г. МАЛЯВИН⁴, А.А. ЗАЙЦЕВ^{4, 5}, Н.А. ЭСАУЛОВА^{1, 2}¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург²Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, г. Екатеринбург³ООО «Медицинское объединение "Новая больница"», г. Екатеринбург⁴ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва⁵ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», г. Москва⁶ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздрава России

Аннотация. Статья посвящена острому бронхиту (ОБ), который относится к наиболее актуальным проблемам современной пульмонологии и терапии. Чаще всего причиной его развития является вирусная инфекция, а клиническая картина зависит от вида возбудителя. Лечение ОБ определяется особенностями этиопатогенеза заболевания, при этом важным компонентом комплексной терапии служат мукоактивные препараты, позволяющие управлять кашлем через изменение количества и свойств бронхиального секрета. Особое внимание в обзоре уделено N-ацетилцистеину (НАС), обладающему уникальным разнообразием фармакологических свойств. Механизм муколитического действия НАС основан на уменьшении вязкости мокроты при кашле, повышении эффективности мукоцилиарного клиренса и снижении адгезивных свойств мокроты, что, в свою очередь, способствует уменьшению воспаления в слизистой бронхов. Наряду с этим, согласно результатам клинических исследований, представленным в статье, НАС, благодаря наличию антиоксидантных свойств, оказывает положительное влияние на тяжесть течения различных вирусных инфекций.

Ключевые слова: острый бронхит, муколитики, N-ацетилцистеин.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: И.В. Лещенко, А.Г. Малявин, А.А. Зайцев, Н.А. Эсаулова. Острый бронхит: основные акценты. Терапия. 2023; 9(7): 194–200.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.194-200>

ACUTE BRONCHITIS: MAIN ACCENTS

LESCHENKO I.V.^{1, 2, 3}, MALYAVIN A.G.⁴, ZAITSEV A.A.^{4, 5}, ESAULOVA N.A.^{1, 2}¹Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Yekaterinburg²Ural Research Institute of Phthiopulmonology – a branch of National Medical Research Center for Phthiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Healthcare of Russia, Yekaterinburg³LLC «Medical association "New Hospital"», Yekaterinburg⁴Academician N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow⁵Russian Biotechnological University, Moscow⁶Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. Article is devoted to the aspect of acute bronchitis (AB), which is one of the most actual problems of modern pulmonology and therapy. Most often, the cause of its development is a viral infection, and the clinical picture depends on the type of pathogen. AB treatment is determined by the characteristics of the etiopathogenesis of the disease, while an important component of complex therapy are mucoactive drugs that allow to control cough by changing the quantity and characteristics of bronchial secretions. Particular attention in the review is paid to N-acetylcysteine (NAC), which has a unique variety of pharmacological properties. The mechanism of mucolytic action of NAC is based on reducing the viscosity of sputum during coughing, increasing efficiency of mucociliary clearance and reducing the adhesive properties of sputum, which, in turn, helps reduce inflammation in the bronchial mucosa. Along with this, according to the results of clinical studies presented in the article, NAC, due to the presence of antioxidant properties, has a positive effect at the severity of various viral infections.

Key words: acute bronchitis, mucolytics, N-acetylcysteine.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Leschenko I.V., Malyavin A.G., Zaitsev A.A., Esaulova N.A. Acute bronchitis: Main accents. Therapy. 2023; 9(7): 194–200.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.194-200>

ВВЕДЕНИЕ

Острый бронхит (ОБ) относится к наиболее актуальным проблемам современной пульмонологии и терапии, что связано с высокой его встречаемостью, достигающей 30–40 случаев на 1000 человек ежегодно [1, 2]. Чаще всего этиологической причиной развития ОБ служит вирусная инфекция, однако достоверно установить «виновный» патоген удастся только в половине случаев [2]. Спектр возбудителей заболевания представлен вирусами гриппа А и В, парагриппа, а также респираторно-синцитиальным вирусом, человеческим метапневмовирусом; реже возникновения ОБ обусловлено коронавирусной, аденовирусной и риновирусной инфекцией [3]. Кроме инфекционных агентов, причиной развития ОБ может быть вдыхание различных аэрополлютантов (паров аммиака, хлора, двуокиси серы и др.). Наиболее часто встречающиеся этиологические факторы заболевания представлены в *таблице 1*.

Клиническая картина ОБ характеризуется острым началом, наличием симптомов, обусловленных поражением верхних и нижних дыхательных путей, и признаками интоксикации различной степени выраженности. Основное проявление ОБ – кашель, который начинается в течение первых двух дней с момента заболевания у 85% пациентов и носит продуктивный характер. Воздействие инфекционных или токсических агентов вызывает отек слизистой оболочки трахеобронхиального дерева, повышение продукции слизи и нарушение мукоцилиарного клиренса. Воспалительный отек слизистой оболочки бронхов приводит к нарушению их проходимости и появлению респираторной симптоматики [4, 5]. Так, типичная гриппозная инфекция (одна из ведущих причин бронхита) сопровождается внезапным началом, резким повышением температуры тела (38–40 °С), ознобом, головокружением, болями в мышцах, головной болью и общей слабостью. Хламидийная инфекция (*C. pneumoniae*) у взрослых пациентов с диагнозом ОБ выявляется менее чем в 5% и клинически проявляется сочетанием симптомов бронхита, фарингита и ларингита. Микоплазменная инфекция чаще всего встречается у молодых пациентов (16–40 лет), ее течение характеризуется фарингитом, астеническим синдромом и длительным постоянным кашлем (более 4 нед). Несмотря на наличие определенных особенностей в клинической картине и течении ОБ разной этиологии, каких-либо закономерностей, позволяющих с высокой степенью надежности определить возбудителя заболевания без использования дополнительных лабораторных методов исследования, в настоящее время не существует [4]. Терапия ОБ всегда обусловлена

патогенезом его развития и имеет комплексный характер. Как правило, речь идет о мукоактивной терапии и приеме симптоматических средств.

Применение антибактериальных препаратов при ОБ является серьезной проблемой клинической практики [6]. В клинических исследованиях был сделан вывод об отсутствии эффективности антибактериальной терапии при лечении ОБ [7, 8]. Более того, есть данные о высокой частоте нежелательных явлений, которые сопутствуют антибиотикотерапии в этом случае [8].

Таблица 1. Этиологические факторы развития острого бронхита [8, 9]

Причины	Наименование
Бактерии	<i>Bordetella pertussis</i> , <i>Bordetella parapertussis</i> , <i>Branhamella catarrhalis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>
Вирусы	Вирусы гриппа, аденовирус, коронавирус, коксакивирус, энтеровирус, вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус
Неинфекционные причины	Аэрополлютанты, вулканическое загрязнение воздуха, аммиак, табак, металлические микроэлементы и др.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ ОСТРОГО БРОНХИТА

Успех терапии ОБ зависит от своевременно поставленного правильного диагноза, исключения в первую очередь внебольничную пневмонию, и назначения адекватного, с учетом клинической ситуации лечения. Стартовый режим терапии больных ОБ без факторов риска бактериальных осложнений (пожилой возраст, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний и др.) с длительностью болезни не более 5 дней должен включать мукоактивные и бронхолитические средства при наличии показаний [9].

Мукоактивные препараты выступают важным компонентом в комплексной терапии ОБ, позволяя управлять кашлем через изменение количества и свойств бронхиального секрета. Среди них выделяют 3 основные подгруппы лекарственных средств:

- мукокинетики влияют на реологические свойства (объем, вязкость, подвижность) зольного компонента бронхиального секрета, усиливая мукоцилиарный транспорт;
- муколитики воздействуют на реологические свойства (вязкость, эластичность, адгезивность)

преимущественно гелевого слоя бронхиального секрета, разрушая полимерные связи;

- мукорегуляторы изменяют продукцию бронхиального секрета и соотношение основных типов клеток в слизистой бронхов [9, 10].

Основные муколитические и мукорегулирующие лекарственные средства указаны в *таблице 2*.

Таблица 2. Муколитики и мукорегуляторы [9, 10]

Препараты, нормализующие внутриклеточное образование бронхиального секрета	Препараты, действующие в просвете бронхов:	
	на дисульфидные связи мукополисахаридов и гликопротеидов	на пептидные связи молекул белка и нуклеиновые кислоты
Вазициноиды (бромгексин, амброксол). Гвайфенезин. Карбоцистеин	Ацетилцистеин. Эрдостеин	Протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дорназа альфа)
Комбинированные препараты:		
Бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол. Амброксол + натрия глицирризинат + тимьяна трава		

К наиболее известным мукоактивным лекарственным средствам, зарегистрированным в России, относится N-ацетилцистеин (NAC). Основанием для широкого применения этого препарата в практике лечения ОБ является наличие у него уникального спектра фармакологических свойств, множества лечебных точек приложения и различных способов применения. NAC выпускается в формах для перорального, парентерального и ингаляционного использования [11].

Механизм муколитического действия NAC основан на уменьшении вязкости мокроты при кашле, повышении эффективности мукоцилиарного клиренса и снижении адгезивных свойств мокроты, что, в свою очередь, способствует уменьшению воспаления в слизистой оболочке бронхов. Немаловажно, что эффективность NAC не зависит от характера мокроты: препарат сохраняет свою эффективность как при слизистой, так и гнойной мокроте, что особенно ценно при лечении пациентов с обострением хронических респираторных заболеваний [12–17].

Отдельное внимание уделяется антиоксидантной и антимикробной активности NAC. Антиоксидантный эффект молекулы обусловлен тем, что она является производным аминокислоты цистеина, и ее тиольные группы напрямую взаимодействуют с эозинофильными группами

свободных радикалов [18,19]. Как предшественник глутатиона, NAC обладает и непрямыми антиоксидантными свойствами, что расширяет показания для его назначения. Благодаря антимикробным свойствам, NAC уменьшает адгезию бактерий к эпителиальным клеткам слизистой оболочки бронхов, разрушает биопленки и предотвращает их образование [20]. Напомним, что биопленкой называют тонкий слой адгезированных к органической или неорганической поверхности микроорганизмов с секретированными ими полимерами, которые удерживают вместе сообщество бактерий [21, 22].

В ДОПОЛНЕНИЕ К СКАЗАННОМУ: ВЛИЯНИЕ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА НА ТЕЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

В связи с тем что основной этиологической причиной развития ОБ выступают респираторные вирусы, применение NAC можно рассматривать как неотъемлемую часть основной схемы его лечения. Важным звеном воспалительного процесса в патогенезе ОБ при вирусных инфекциях является генерация свободных радикалов фагоцитами [23, 24], соответственно необходимость противодействия оксидативному стрессу и иммунологическим нарушениям в этом случае служит основанием для использования препаратов с антиоксидантными свойствами, к которым относится и NAC.

Влияние NAC на частоту и тяжесть эпизодов гриппа и гриппоподобных заболеваний, а также на состояние иммунной системы было изучено в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании NACIS (N-acetylcysteine in Immune System). В него включались пациенты с хроническими заболеваниями в возрасте до 65 лет, а также люди в возрасте >65 лет, независимо от наличия хронических патологий. Респираторные заболевания и проведенная вакцинация от гриппа служили критерием исключения с целью минимизации прямого влияния NAC на респираторные симптомы. Всего в исследование вошли 262 человека. Участникам назначали NAC в дозе 1200 мг/сут (в 2 приема) или плацебо на срок 6 мес (в эпидемический сезон – с октября по апрель). Группы NAC и плацебо не различались по антропометрическим, социальным и клиническим характеристикам. Доза NAC была выбрана с учетом клинических данных о его хорошей переносимости. Исследование проводилось в реальной клинической практике, и пациенты продолжали плановое лечение сопутствующих заболеваний. Результаты NACIS показали, что профилактический прием NAC в течение эпидемического сезона приводит к выраженному снижению частоты

гриппа и гриппоподобных заболеваний в группе высокого риска — среди пожилых людей с хроническими заболеваниями [25].

Отдельного внимания заслуживают исследования, посвященные эффективности NAC в лечении пациентов с COVID-19. Так, в испанском ретроспективном исследовании объектом изучения стала большая популяция госпитализированных пациентов с положительной полимеразной цепной реакцией (ПЦР) на COVID-19 в период с марта 2020 по январь 2021 г. Из 19 208 больных 2071 (10,8%) дополнительно к стандартной терапии новой коронавирусной инфекции получали NAC перорально в высоких дозах (600 мг каждые 8 ч). Согласно полученным результатам, у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, применявших NAC, был зафиксирован достоверно меньший риск летального исхода (отношение шансов 0,56; 95% доверительный интервал: 0,47–0,67) по сравнению с теми, кто не использовал этот препарат, несмотря на то, что в первом случае больные были старше и имели большее число коморбидных патологий (в обоих случаях $p < 0,05$) [26]. Целесообразность использования препарата в комплексной терапии COVID-19 объясняют его способностью участвовать в подавлении прогрессирования болезни путем подавления окислительного стресса, а также наличием противовоспалительных и антитромботических свойств [26–29].

Ряд исследований по применению NAC был сосредоточен на изучении его эффектов у больных с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) вирусной этиологии (COVID-19, грипп). В целом при использовании препарата отмечалось сокращение времени пребывания больных на аппарате искусственной вентиляции легких (ИВЛ), и уменьшалась вероятность развития синдрома полиорганной недостаточности [30, 31]. В гонконгском исследовании у пациентов, получавших высокие дозы NAC (70 мг на кг массы тела), наблюдалось уменьшение длительности респираторной поддержки и времени пребывания в ОРИТ и стационаре за счет более быстрого улучшения показателей оксигенации, а также была установлена тенденция к уменьшению числа случаев полиорганной недостаточности [30]. В российском исследовании длительная пероральная терапия N-ацетилцистеином в дозе 1800 мг в сутки в течение 3 мес у пациентов, выживших после ОРДС вирусной этиологии, приводила к более быстрому улучшению/восстановлению диффузионной способности легких [31].

В другом российском исследовании, посвященном применению NAC при внебольничной пневмонии (ВП) дополнительно к стандартной антибактериальной терапии, введение изучаемого

препарата в дозе 40 мг/кг/сут внутривенно капельно в течение 7 дней способствовало регрессу инфильтративных изменений в легких у курящих пациентов в более ранние сроки по сравнению с контрольной группой. Кроме того, у курильщиков с ВП на фоне использования NAC было отмечено уменьшение вероятности развития пневмофиброза в 2,5 раза [11].

Как уже отмечалось, NAC присутствует на российском фармрынке в разнообразных лекарственных формах как для перорального, так и парентерального и ингаляционного применения, что значительно расширяет область его применения. После перорального приема дозы 600 мг ацетилцистеина здоровыми добровольцами Стах в плазме достигается приблизительно через 1 ч и составляет 15 ммоль/л, при внутривенном введении — 300 ммоль/л. Период полувыведения ($T_{1/2}$) препарата из плазмы составляет 2 ч. NAC и его метаболиты выводятся в основном почками. Добавим, что пероральные формы оригинального препарата NAC — Флуимуцила® — содержат минимальное количество дополнительных ингредиентов: это позволяет разводить их всего в 1/3 стакана воды, что способствует повышению удобства его применения и комплаентности пациентов [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагноз ОБ формируется синдромально на основании наличия характерных клинических симптомов острого поражения бронхиального дерева, данных лабораторных и инструментальных исследований при условии исключения хронической патологии бронхолегочной системы и острого инфекционного процесса с поражением легочной ткани. Следует отметить, что ОБ — заболевание, требующее внимательного подхода к диагностике и продуманной дифференцированной терапии, и что в отличие от противовирусных, антибактериальных препаратов и бронходилататоров, которые назначаются только по узкому кругу показаний, назначение мукорегуляторов оправданно и эффективно в большинстве клинических ситуаций. Антибактериальная терапия не оказывает никакого влияния на улучшение состояния пациентов с ОБ. Важное место в лечении этого заболевания принадлежит NAC, который представляет собой лекарственный препарат с уникальным разнообразием свойств и лечебных точек приложения. В пульмонологической практике NAC доказал свою эффективность и безопасность в реалиях клинической практики. Противовоспалительный, антицитокиновый и антиоксидантные эффекты NAC значительно расширяют возможности его применения врачами различных специальностей.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wark P. Bronchitis (acute). *BMJ Clin Evid*. 2015; 2015: 1508.
2. Macfarlane J., Holmes W., Gard P. et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax*. 2001; 56(2): 109–14. <https://dx.doi.org/10.1136/thorax.56.2.109>.
3. [Ott S., Rohde G., Lepper P. et al. The impact of viruses in lower respiratory tract infections of the adult. Part II: Acute bronchitis, acute exacerbated COPD, pneumonia, and influenza. *Pneumologie*. 2010; 64(1): 18–27 (In German)]. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1215197>.
4. Зайцев А.А., Будорагин И.Е., Исаева Е.И. с соавт. Фармакотерапия острого бронхита: расставляем приоритеты. Антибиотики и химиотерапия. 2019; 64(1–2): 17–22. [Zaitsev A.A., Budoragin I.E., Isaeva E.I. et al. Pharmacotherapy of acute bronchitis: Setting priorities. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2019; 64(1–2): 17–22 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.24411/0235-2990-2019-10008>. EDN: FQJUGN.
5. Зайцев А.А. Острый бронхит: клинические рекомендации. Медицинский совет. 2020; (17): 27–32. [Zaitsev A.A. Acute bronchitis: Clinical guidelines. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020; (17): 27–32 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-27-32>. EDN: YVFNFC.
6. Franck A., Smith R. Antibiotic use for acute upper respiratory tract infections in a veteran population. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2010; 50(6): 726–29. <https://dx.doi.org/10.1331/JAPhA.2010.09103>.
7. Lior C., Moragas A., Bayona C. et al. Effectiveness of anti-inflammatory treatment versus antibiotic therapy and placebo for patients with non-complicated acute bronchitis with purulent sputum. The BAAP Study protocol. *BMC Pulm Med*. 2011; 11: 38. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-11-38>.
8. Smucny J., Fahey T., Becker L. et al. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (4): CD000245. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000245>. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (4): CD000245.
9. Morice A., McGarvey L., Pavord I. et al. Recommendations for the management of cough in adults. British Thoracic Society Cough Guideline Group. *Thorax*. 2006; 61 Suppl 1(Suppl 1): i1–24. <https://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.065144>.
10. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Кашель. Практическое пособие для врачей. М.: Медиа-Сфера. 2015; 60 с. [Zaitsev A.A., Okovity S.V., Kryukov E.V. Cough. Practical guide for doctors. Moscow: Media-Sfera. 2015; 60 pp. (In Russ.)]. ISBN: 9-785-89084-039-4.
11. Семаш Н.А., Тюрин И.Е., Белевский А.С., Вязьменова Н.И. Высокие дозы N-ацетилцистеина при внебольничной пневмонии. Лечебное дело. 2012; (2): 81–86. [Syomash N.A., Turin I.E., Belevsky A.S., Vyazmenova N.I. High-dose N-acetylcysteine in the treatment of community acquired pneumonia. *Lechebnoe delo = General Medicine*. 2012; (2): 81–86 (In Russ.)]. EDN: PCNUWR.
12. Webb W. Clinical evaluation of a new mucolytic agent, acetylcysteine. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1962; 44: 330–43. [https://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)32956-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223(19)32956-3).
13. Reas H. The effect of N-acetylcysteine on the viscosity of tracheobronchial secretion in cystic fibrosis of the pancreas. *J Pediatr*. 1963; 62: 31–35. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(63\)80067-0](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(63)80067-0).
14. De Vries N., De Flora S. N-acetyl-L-cysteine. *J Cell Biochem Suppl*. 1993; 17F: 270–77. <https://dx.doi.org/10.1002/jcb.240531040>.
15. De Flora S., Izzotti A., D'Agostini F., Cesarone C.F. Antioxidant activity and other mechanisms of thiols involved in chemoprevention of mutation and cancer. *Am J Med*. 1991; 91(3C): 122S–130S. [https://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90295-9](https://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(91)90295-9).
16. De Flora S., Cesarone C.F., Balansy R.M. et al. Chemopreventive properties and mechanisms of N-acetylcysteine. The experimental background. *J Cell Biochem Suppl*. 1995; 22: 33–41. <https://dx.doi.org/10.1002/jcb.240590806>.
17. Fishbane S., Durham J.H., Marzo K. et al. Rudnick M. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15(2): 251–60. <https://dx.doi.org/10.1097/01.asn.0000107562.68920.92>.
18. Moklesi B., Leikin J.B., Murray P., Corbridge T.C. Adult toxicology in critical care. Part II: specific poisoning. *Chest*. 2003; 123(3): 897–922. <https://dx.doi.org/10.1378/chest.123.3.897>.
19. Smilkstein M.J., Knapp G.L., Kulig K.W. et al. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose: Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med*. 1988; 319(24): 1557–62. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJM198812153192401>.
20. Blasi F., Clive Page C., Rossolini G.M. et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir Med*. 2016; 117: 190–97. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2016.06.015>.
21. Wolcott R.D., Ehrlich G.D. Biofilms and chronic infections. *JAMA*. 2008; 299(22): 2682–84. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.299.22.2682>.
22. Perez-Giraldo C., Rodríguez-Benito A., Moran F.J. et al. Influence of N-acetylcysteine on the formation of biofilm by *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother*. 1997; 39(5): 643–46. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/39.5.643>.
23. Zheng J.P., Wen F.Q., Bai C.X. et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): A randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014; 2(3): 187–94. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70286-8](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70286-8).
24. Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*. 2017; 39(5): 517–28. <https://dx.doi.org/10.1007/s00281-017-0639-8>.
25. Treadway G., Pontani D. Paediatric safety of azithromycin: World-wide experience. *J Antimicrob Chemother*. 1996; 37 Suppl C: 143–49. https://dx.doi.org/10.1093/jac/37.suppl_c.143.
26. Izquierdo J.L., Soriano J.B., Gonzalez Y. et al. Use of N-Acetylcysteine at high doses as an oral treatment for patients hospitalized with COVID-19. *Sci Prog*. 2022; 105(1): 368504221074574. <https://dx.doi.org/10.1177/00368504221074574>.
27. Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*. 2017; 39(5): 517–28. <https://dx.doi.org/10.1007/s00281-017-0639-8>.
28. Ibrahim H., Perl A., Smith D. et al. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine. *Clin Immunol*. 2020; 219: 108544. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2020.108544>.
29. Sadowska A.M., Manuel-Y-Keenoy B., De Backer W.A. Antioxidant and anti-inflammatory efficacy of NAC in the treatment of COPD: Discordant in vitro and in vivo dose-effects: A review. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007; 20(1): 9–22. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2005.12.007>.
30. Lai K., Ng W., Osburga Chan P., Wong K., Cheng F. High-dose N-acetylcysteine therapy for novel H1N1 influenza pneumonia. *Ann Intern Med*. 2010; 152(10): 687–88. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-152-10-201005180-00017>.
31. Авдеев С.Н., Карчевская Н.А., Баймаканова Г.Е., Черняк А.В.. Годичное наблюдение за больными, перенесшими острое повреждение легких/острый респираторный дистресс-синдром, вызванный вирусом гриппа А/Н1N1. Пульмонология. 2011; (4):

ОРИГИНАЛЬНЫЙ МУКОЛИТИК-АНТИОКСИДАНТ

ШИПУЧИЕ ТАБЛЕТКИ

ФЛУИМУЦИЛ®

N-ацетилцистеин¹



Прямое муколитическое действие¹



Антиоксидантное действие¹



Фибринолитическое действие*



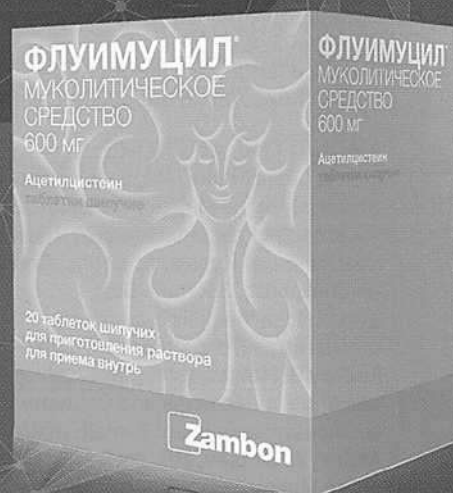
Противовоспалительное действие¹



Цитопротекторное действие¹



Активен при гнойной мокроте¹



РУ. П. N012975/01

на правах рекламы

* За счет стимуляции мукозных клеток бронхов, секрет которых лизирует фибрин.
1. Инструкция по применению препарата Флуимуцил®

ООО «Замбон Фарма». Россия, 121002, Москва, Глазовский пер., д. 7. Тел: (495) 933-38-30/32.

RU-FLUI-PES-2200049

Zambon

58–66. [Avdeev S.N., Karchevskaya N.A., Baimakanova G.E., Cherniak A.V. A one-year follow-up study of patients survived after ALI/ARDS caused by influenza A/H1N1. Pul'monologiya = Pulmonology. 2011; (4): 58–66 [In Russ.]].
<https://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-4-58-66>. EDN: OHXOSX.

32. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Флуимуцил (таблетки шипучие). РУ: П N012975/01. Доступ: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3ee7b062-dc79-411b-83d5-6c1c9854e249 [дата обращения – 01.09.2023]. [State register of medicines of the Ministry of Healthcare of Russia: Instructions for medical use of the drug Fluimucil (soluble tablets). Registration certificate: П N012975/01. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3ee7b062-dc79-411b-83d5-6c1c9854e249 (date of access – 01.09.2023) [In Russ.]].

Поступила/Received: 20.03.2023

Принята в печать/Accepted: 20.09.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Игорь Викторович Лещенко, д.м.н., профессор, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный научный сотрудник Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, научный руководитель клиники ООО «Медицинское объединение "Новая больница"». Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

E-mail: leshchenkoiv@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>. SPIN-код: 1851-8986

Андрей Георгиевич Малявин, д.м.н., профессор, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздрава России.

Адрес: 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 1. E-mail: maliavin@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6128-5914>

Андрей Алексеевич Зайцев, д.м.н., профессор, главный пульмонолог ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, главный пульмонолог Министерства обороны Российской Федерации, зав. кафедрой пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». Адрес: 105094, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3. E-mail: a-zaicev-af@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>

Наталья Александровна Эсаулова, к.м.н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-пульмонолог Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России. 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

E-mail: esan-at1@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9565-3570>

ABOUT THE AUTHORS:

Igor V. Leshchenko, MD, professor, professor of the Department of phthysiology and pulmonology, Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, chief researcher of Ural Research Institute of Phthysiopulmonology – a branch of National Medical Research Center for Phthysiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Healthcare of Russia, scientific director of the clinic LLC «Medical association "New hospital"». Address: 620028, Yekaterinburg, 3 Repina Str.

E-mail: leshchenkoiv@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>. SPIN code: 1851-8986

Andrey G. Malyavin, MD, professor, professor of the Department of phthysiology and pulmonology, Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 107150, Moscow, 39/1

Losinoostrovskaya Str. E-mail: maliavin@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6128-5914>

Andrey A. Zaitsev, MD, professor, chief pulmonologist at Academician N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation, chief pulmonologist of the Ministry of Defense of the Russian Federation, head of the Department of pulmonology (with a course of allergology) of the Medical institute of continuous education of Russian Biotechnological University. Address: 105094, Moscow, 3 Gospitalnaya Sq.

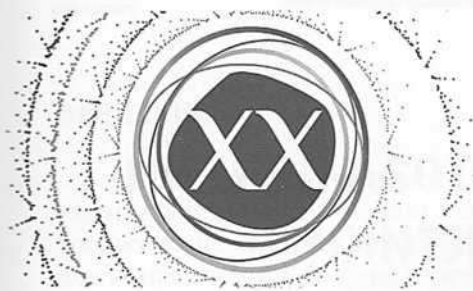
E-mail: a-zaicev-af@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>

Natalya A. Esaulova, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of phthysiology and pulmonology, Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, pulmonologist at Ural Research Institute of Phthysiopulmonology – a branch of the National Medical Research Center for Phthysiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 620028, Yekaterinburg, 3 Repina Str.

E-mail: esan-at1@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9565-3570>



XX РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ

16-18 ОКТЯБРЯ 2023 | Radisson Slavyanskaya Hotel & Business Center



Уважаемые коллеги,

Онкогематология сегодня – одна из самых стремительно развивающихся областей медицины, и научные конференции год от года приобретают все большую значимость для клинической практики врачей онкогематологов, и, как результат, положительно влияют на продолжительность и качество жизни пациентов.

Уже в 20 раз в этом году в Москве под председательством академика РАН, профессора И.В. Поддубной будет проходить ежегодная Российская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы». В конференции ежегодно участвуют более 1000 онкологов, гематологов и патоморфологов из России, а также ближнего и дальнего зарубежья.

От имени Российского профессионального общества онкогематологов, Научно-организационного комитета конференции и лично академика РАН, профессора И.В. Поддубной мы рады пригласить Вас принять участие в предстоящей **XX Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы»**, которая состоится **16–18 октября 2023 г. в Москве**.

Конференция традиционно посвящена последним достижениям в области диагностики и лечения лимфом, хронического лимфолейкоза и множественной миеломы и возможности их применения в повседневной практике российского врача. В рамках конференции планируются выступления крупнейших отечественных и зарубежных специалистов.

На XX Российскую конференцию «Злокачественные лимфомы» будет подана заявка в Координационный Совет по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава РФ для получения участниками мероприятия образовательных кредитов и Свидетельств НМО с индивидуальными кодами подтверждения.

Организация конференции возложена на компанию ТС Онкологджи. С любыми вопросами, связанными с конференцией, вы можете обращаться по адресу info@tsoncology.com.

Официальный сайт конференции:
www.conferenceml.com

До встречи на конференции!

С уважением,
Организационный Комитет Конференции

©Л.В. Тарасова, Ю.В. Цыганова, 2023

ТЕРАПИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ КАК ВАЖНЫЙ ФАКТОР ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Л.В. ТАРАСОВА, Ю.В. ЦЫГАНОВА

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары



Аннотация. Статья посвящена возможностям патогенетического медикаментозного лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на стадии неалкогольного стеатоза с целью воздействия на механизмы дальнейшего развития патологии и профилактики осложнений. В качестве примера успешной профилактической патогенетической терапии приведено исследование «случай–контроль», в котором у 78 пациентов с неалкогольным стеатозом печени при НАЖБП после курсового применения препарата Ремаксол® наблюдались лучшие отсроченные результаты в сравнении с пациентами, не получавшими этот препарат.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатоз, гепатопротекторы, сукцинат-метиониновый комплекс, оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Л.В. Тарасова, Ю.В. Цыганова. Терапия неалкогольного стеатоза печени как важный фактор профилактики осложнений неалкогольной жировой болезни печени.

Терапия. 2023; 9(7): 202–206.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.202-206>

THERAPY OF NON-ALCOHOLIC LIVER STEATOSIS AS AN IMPORTANT FACTOR IN THE PREVENTION OF COMPLICATIONS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

TARASOVA L.V., TSYGANOVA YU.V.

I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary

Abstract. The article is devoted to the possibilities of pathogenetic medicamentous treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) at the stage of non-alcoholic steatosis in order to influence the mechanisms of further development of pathology and prevent its complications. As an example of successful preventive pathogenetic therapy, a «case–control» study is presented. In that study 78 patients with non-alcoholic liver steatosis in NAFLD case after a course Remaxol® medicine use had better long-term results compared to patients who did not receive this medicine.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatosis, hepatoprotectors, succinate-methionine complex, oxidative stress, mitochondrial dysfunction.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Tarasova L.V., Tsyganova Yu.V. Therapy of non-alcoholic liver steatosis as an important factor in the prevention of complications of non-alcoholic fatty liver disease.

Therapy. 2023; 9(7): 202–206.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.202-206>

ВВЕДЕНИЕ

Согласно трем широкомасштабным исследованиям, проведенным в России, одной из наиболее распространенных гепатопатологий является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [1]. При этом в популяции лишь 1% лиц с НАЖБП знает о наличии у себя жировой трансформации печени [2, 3]. Среди причин этого – фактическое отсутствие симптомов НАЖБП, особенно на ранней стадии развития патологии, недооценка значимости ранних его проявлений среди врачей первого контакта [4, 5, 7]. Как следствие, чаще всего лечащему врачу приходится вести пациентов с выставленным диагнозом НАЖБП уже на стадии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), что требует не только поведенческой, но и специальной медикаментозной терапии [4].

Учитывая патогенез НАЖБП, многообразие коморбидных патологий, медикаментозная терапия НАСГ должна сочетать общее метаболическое (в том числе снижение инсулинорезистентности тканей), гепатопротекторное (регуляция уровней маркеров цитолиза и холестаза), липидснижающее (влияние на уровень холестерина, триглицеридов сыворотки крови), антиоксидантное, антигипоксантное, детоксицирующее действие. Таким образом, для достижения этой цели необходим комплексный универсальный лекарственный препарат, способный максимально быстро и эффективно стабилизировать состояние пациента. К числу таких лекарственных средств можно отнести комбинированный оригинальный инфузионный полиионный сукцинат-метиониновый комплекс на основе янтарной кислоты под названием Ремаксол®.

Препарат Ремаксол® содержит 5 компонентов: янтарную кислоту, никотинамид, инозин, метионин, меглюмин. Янтарная кислота обладает выраженными антигипоксическими свойствами, способствуя увеличению внутриклеточного пула аденозинтрифосфата (АТФ) и предупреждая ранние нарушения энергетического обмена (энерготропное действие сукцината) [5]. Никотинамид в составе препарата активирует НАД-зависимые ферментные системы [5]. Благодаря этому происходит как активация синтетических процессов в гепатоцитах, так и поддержание их энергетического обеспечения [5]. За счет инозина достигается увеличение содержания общего пула пуриновых нуклеотидов, необходимых не только для ресинтеза макроэргов (АТФ и гуанозинтрифосфата), но и вторичных мессенджеров (циклического аденозинмонофосфата и циклического гуанозинмонофосфата), а также нуклеиновых кислот [5]. Входящий в состав препарата метионин компенсирует дефицит метионинсодержащих белков, распад которых усиливается в условиях уси-

ления оксидативного стресса, участвует в синтезе глутатиона, таурина, холина, лецитина и других фосфолипидов [5, 8–10]. Меглюмин важен своим противовоспалительным и иммуномодулирующим действием: он нормализует соотношение Т-киллеров и Т-хелперов, стимулирует выработку интерферона- γ [11].

Ремаксол® отвечает всем требованиям к фармакотерапии НАЖБП и в то же время обладает минимальными противопоказаниями, побочными действиями и конкурентными взаимоотношениями с другими лекарственными средствами, что немаловажно при наличии у пациента гипертонической болезни, ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета 2-го типа (СД 2) и других коморбидных НАЖБП патологий, требующих постоянной терапии. Комплекс инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота включен в клинические рекомендации по НАЖБП [12], входит в список жизненно необходимых лекарственных препаратов, что позволяет использовать его в терапии нарушений функции печени у пациентов в профильных стационарах.

Действенность препарата Ремаксол® на стадии НАСГ подтверждена многими исследованиями [13–16]. Воздействие препарата на более ранние стадии развития патологии изучено меньше и поэтому представляет отдельный интерес.

В 2021–2023 гг. сотрудниками нашей научной группы было отобрано 78 пациентов БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии, БУ «Городская клиническая больница № 1» Минздрава Чувашии (г. Чебоксары), добровольно согласившихся на участие в исследовании. Целью этого исследования стало изучение отсроченного эффекта препарата Ремаксол® при неалкогольном стеатозе печени 1-й стадии у больных НАЖБП с соответствующими пределами значений стеатоза до 265 дБ/м (S1) при исходно нормальных показателях общего и биохимического анализов крови.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Участники исследования имели НАЖБП на стадии неалкогольного стеатоза в соответствии с данными ранее проведенной транзитной эластографии в режиме контролируемого параметра затухания (КПЗ). Они были случайным образом распределены по двум группам: 1-я (основная) группа – 40 человек, получавших терапию препаратом Ремаксол® на протяжении 10 дней; 2-я (контрольная) группа – 38 человек, получавших инфузии 0,9% раствора натрия хлорида на протяжении 10 дней.

Представители обеих групп достигли 18 лет, были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, не имели вредных привычек, генетических,

хронических инфекционных и неинфекционных патологий, не применяли другие лекарственные препараты и биологически активные добавки во время исследования и за 3 нед до его начала. Пациенты во время отбора проходили профессиональный регулярный медицинский осмотр, были трудоустроены на одном крупном промышленном предприятии и имели сходный уровень физической активности во время исполнения трудовых обязанностей. Профессиональные вредности по месту работы отсутствовали.

В исследовании оценивались следующие параметры: сывороточные уровни аланиламинотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), уровень триглицеридов (ТГ), самочувствие пациента по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Важным моментом представлялось время проведения контрольных тестов – через 6 мес после проведенного курса лечения (табл.).

Выполнение одномерной (транзиентной) эластографии печени с использованием режима КПЗ выполнялось на аппарате Fibrotouch (iLivTouch, Китай). Содержание АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общего и прямого билирубина, глюкозы, показателей липидного обмена (общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов) определялось на анализаторе Beckman Coulter AU 680 (США).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и ниж-

него и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования продемонстрировали статистически значимую разницу в показателях АЛТ через 6 мес после проведенной инфузионной терапии между пациентами, получавшими и не получавшими препарат Ремаксол® на протяжении 10 дней (см. табл., рис.). Такие изменения объясняются природой НАЖБП и подтверждают влияние компонентов препарата Ремаксол® на механизм формирования жировых изменений печени.



Таблица. Сравнительный анализ лабораторных и клинических показателей у пациентов с НАЖБП на стадии неалкогольного стеатоза, получавших (1-я группа) и не получавших (2-я группа) препарат Ремаксол®, через 6 мес после проведенного лечения

Показатели	M±SD/Me	95% ДИ/Q ₁ –Q ₃	n	min	max
АЛТ (N1), Ед/л, Me	29,50	20,05–37,75	40	16,00	82,00
АЛТ (N2), Ед/л, Me	55,70*	43,08–72,20	38	17,80	204,30
АСТ (N1), Ед/л, Me	26,50	18,00–36,50	40	14,10	83,00
АСТ (N2), Ед/л, Me	32,50	23,00–54,75	38	14,30	99,00
ЩФ (N1), Ед/л, Me	78,50	63,98–97,17	40	34,80	179,00
ЩФ (N2), Ед/л, M±SD	84,83±23,14	77,22–92,44	38	45,00	152,00
ТГ (N1), ммоль/л, Me	1,52±0,53	1,35–1,69	40	0,63	2,60
ТГ (N2), ммоль/л, M±SD	2,13±0,59	1,93–2,32	38	0,72	3,20
ВАШ (N1), баллы, Me	8,00	8,00–9,00	40	6,00	10,00
ВАШ (N2), баллы, Me	8,00	7,00–8,00	38	6,00	9,00

Примечание: * – различие значений показателя между группами статистически значимо (p < 0,001).

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; АЛТ – аланиламинотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ТГ – триглицериды; ВАШ – визуальная аналоговая шкала самочувствия пациента; Me – медиана показателя; M±SD – среднее арифметическое ± стандартное отклонение показателя; ДИ – доверительный интервал; Q₁–Q₃ – нижний и верхний квартили; n – количество пациентов в группе; min – минимальное значение показателя в группе; max – максимальное значение показателя в группе.

Обращает на себя внимание разница уровней триглицеридов крови в сравниваемых группах (см. табл.), что также объясняется патогенезом НАЖБП. Повышение АСТ и ЩФ менее характерно для НАЖБП, хотя и их средние уровни, пусть и незначимо, но были выше в группе пациентов, не получавших лечение препаратом Ремаксол®. Зафиксированное нами отсутствие различий в самочувствии пациентов сравниваемых групп по шкале ВАШ еще раз напоминает о трудности интерпретации симптомов НАЖБП, а зачастую и полном их отсутствии, что создает дополнительные сложности как для врача, так и пациента.

Важность профилактических мер при НАЖБП трудно переоценить: после трансформации жирового гепатоза в стеатогепатит риск смертности непосредственно от заболеваний печени увеличивается в 6 раз [17]. Известна проблема комор-

бидных НАЖБП патологий: гипертоническая болезнь, ИБС, СД 2 часто выступают сопутствующими заболеваниями при прогрессирующем течении НАЖБП и долгие годы служат ведущей причиной смерти во многих странах [17].

Вовремя обратив внимание на наличие проблемы жировой трансформации печени, реально избежать ее критических последствий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ремаксол® оказывает существенное влияние на течение НАЖБП на любой ее стадии, включая ранние жировые изменения печени, прогноз заболевания и общее состояние здоровья пациентов в целом. Препарат может быть использован на любой стадии НАЖБП в составе комплексной поведенческо-медикаментозной терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. с соавт. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; (6): 31–44. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2015; (6): 31–44 (In Russ.)]. EDN: VOXFQP.
2. Маев И.В., Цуканов В.В., Лукичева Э.В. с соавт. Распространенность, патогенез и принципы лечения неалкогольной жировой болезни печени. Фарматека. 2011; (12): 12–15. [Mayev I.V., Tsukanov V.V., Lukicheva Ye.V. et al. Prevalence, pathogenesis and principles of treatment nonalcoholic fatty liver disease. Farmateka. 2011; (12): 12–15 (In Russ.)]. EDN: OGHULV.
3. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: актуальные аспекты диагностики в реальной клинической практике. Клинический разбор в общей медицине. 2021; (4): 40–50. [Trukhan D.I. Non-alcoholic fatty liver disease: Current aspects of diagnosis in real clinical practice. Klinicheskiy razbor v obshchey meditsine = Clinical Review for General Practice. 2021; (4): 40–50 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.47407/kr2021.2.4.00059>. EDN: GXGXIPI.
4. Драпкина О.М., Шелель Р.Н., Яковенко Э.П., Зятенкова Е.В. Неинвазивные методы выявления прогрессирующего фиброза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Профилактическая медицина. 2019; 22(2): 82–88. [Drapkina O.M., Shapel R.N., Yakovenko E.P., Zyatenkova E.V. Non-invasive methods for detection of progressive fibrosis in patients with nonalcoholic fat liver disease. Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine. 2019; 22(2): 82–88 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/profmed20192202182>. EDN: ZSZCLZ.
5. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И. с соавт. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России (2-е издание). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; (3): 5–82. [Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Ped V.I. et al. Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 Pandemic. Clinical practice guidelines by the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine (RSMSIM) and the Gastroenterological Scientific Society of Russia (2nd edition). Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021; (3): 5–82 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-5-82>. EDN: CYDGTM.
6. Luo M., Sun W., Wu C. et al. High pretreatment serum gamma-glutamyl transpeptidase predicts an inferior outcome in nasopharyngeal carcinoma. Oncotarget. 2017; 8(40): 67651–62. <https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.18798>.
7. Wu Y., Liu C., Yu S. et al. Assessment of sFRP4 as a bio-marker for predicting aggressiveness and recurrence of growth hormone-secreting pituitary adenomas. Oncol Rep. 2016; 35(5): 2991–99. <https://dx.doi.org/10.3892/or.2016.4650>.
8. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 1. Архив внутренней медицины. 2016; 6(2): 16–21. [Ilchenko L.Yu., Okovity S.V. Remaxol: Mechanisms of action and application in real clinical practice. Part I. Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine. 2016; 6(2): 16–21 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21>. EDN: VUZTTP.
9. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 2. Архив внутренней медицины. 2016; 6(3): 8–18. [Ilchenko L.Yu., Okovity S.V. Remaxol: Mechanisms of action and application in real clinical practice. Part II. Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine. 2016; 6(3): 8–18 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-3-8-18>. EDN: VZTUHN.
10. Оковитый С.В., Радько С.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени. Доктор.Ру. 2015; (12): 30–33. [Okovity S.V., Radko S.V. Mitochondrial dysfunction's role in pathogenesis of different liver disorders. Doctor.Ru. 2015; (12): 30–33 (In Russ.)]. EDN: UNJRTL.
11. Максимов М.Л., Шиндина Т.С., Кропова О.Е. Гепатопротекторная и инфузионная терапия пациентов с воспалительными заболеваниями печени. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018; 2(7–2): 82–87. [Maksimov M.L., Shindina T.S., Kropova O.E. Hepatoprotective and infusion therapy for patients with inflammatory liver diseases. Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Journal. Medical Review. 2018; 2(7–2): 82–87 (In Russ.)]. EDN: YWCXXN.

12. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. с соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; (1): 4–52. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: Clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021; (1): 4–52 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>. EDN: KJLOJV.
13. Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В., Сидякина Е.С. Акцент на инфузионную терапию полиионным сукцинат-метиониновым комплексом при терапии неалкогольной жировой болезни печени. Фарматека. 2021; 28(2): 105–109. [Tarasova L.V., Tsyganova Yu.V., Sidiyakina E.S. Emphasis on infusion therapy with a polyionic succinate-methionine complex in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Farmateka. 2021; 28(2): 105–109 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.2.105-109>. EDN: EBEAEM.
14. Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В., Опалинская И.В., Степашина Т.Е. Фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени: обновленные данные. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16(1): 70–73. [Tarasova L.V., Tsyganova Yu.V., Opalinskaya I.V., Stepashina T.Ye. Pharmacotherapy of non-alcoholic fatty liver disease: Updated data. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy. 2020; 16(1): 70–73 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-1-70-73>. EDN: REVQMV.
15. Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В., Бусалаева Е.И., Арямкина О.Л. Анализ способов лечения неалкогольной жировой болезни печени: фокус на инновации. Фарматека. 2019; 26(2): 37–41. [Tarasova L.V., Tsyganova Yu.V., Busalaeva E.I., Aryamkina O.L. Analysis of the methods of treatment of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on innovations. Farmateka. 2019; 26(2): 37–41 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.2.37-41>. EDN: PPRUED.
16. Семисерин В.А., Каракозов А.Г., Малькута М.А. с соавт. Оценка эффективности гепатопротективной монотерапии неалкогольной жировой болезни печени в стадии стеатогепатита препаратом на основе янтарной кислоты и метионина. Терапевтический архив. 2016; 88(2): 58–63. [Semiserin V.A., Karakozov A.G., Malkuta M.A. et al. Evaluation of the efficiency of hepatoprotective monotherapy using succinic acid and methionine for nonalcoholic fatty liver disease at the stage of steatohepatitis. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive. 2016; 88(2): 58–63 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/terarkh201688258-63>. EDN: VOONQV.
17. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016; 64(1): 73–84. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.28431>.

Поступила/Received: 11.03.2023

Принята в печать/Accepted: 11.09.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лариса Владимировна Тарасова, д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». Адрес: 428015, г. Чебоксары, Московский проспект, д. 15. E-mail: tlarisagast18@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1496-0689>

Юлия Вадимовна Цыганова, старший преподаватель кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». Адрес: 428015, г. Чебоксары, Московский проспект, д. 15. E-mail: j.v.tsyganova@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS:

Larisa V. Tarasova, MD, associate professor, head of the Department of hospital therapy, I.N. Ulyanov Chuvash State University. Address: 428015, Cheboksary, 15 Moskovsky Avenue. E-mail: tlarisagast18@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1496-0689>

Yulia V. Tsyganova, senior lecturer of the Department of hospital therapy, I.N. Ulyanov Chuvash State University. Address: 428015, Cheboksary, 15 Moskovsky Avenue. E-mail: j.v.tsyganova@mail.ru

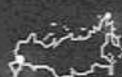
XI МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

14-16 НОЯБРЯ 2023
Москва, ГК «Космос»

MOLDx
Molecular DiagnostiX

«Молекулярная диагностика» - ключевое событие в области молекулярной диагностики и смежных направлений науки и медицины в России.

Конференция «МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА 2023» это:



Все регионы России



Иностранные спикеры



35 научных секций



Более 10 сателлитных симпозиумов



Более 2000 делегатов



Более 40 компаний-экспонентов

Традиционно в конференции участвуют руководители и заместители руководителей организаций, заведующие лабораториями, врачи-лаборанты, сотрудники ведущих научно-исследовательских институтов и другие специалисты медицинской и научной сферы.

В последние годы конференция вызывает большой интерес среди представителей средств массовой информации.

Email: info@mdconf.ru
www.mdconf.ru

©А.И. Тарзиманова, 2023

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ОТ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ К ПОСТОЯННОЙ ФОРМЕ

А.И. ТАРЗИМАНОВА

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



Аннотация. В последние годы было доказано, что существует определенная закономерность при многолетнем течении фибрилляции предсердий (ФП): от бессимптомных, коротких эпизодов аритмии, до устойчивой постоянной формы заболевания, которая создает предпосылки к прогрессированию хронической сердечной недостаточности и значительно ухудшает прогноз пациентов. Продолжительность существования пароксизмальной или персистирующей формы ФП у разных пациентов может варьировать в большом диапазоне – от нескольких месяцев до десятилетий – и взаимосвязана с тяжестью основного заболевания. Пароксизмальная ФП сохраняется в течение многих лет только у небольшой части пациентов. Замедление прогрессирования ФП от пароксизмальной к постоянной форме позволяет улучшить прогноз пациентов, поэтому оценка факторов риска прогрессирования аритмии и назначение правильной тактики ведения пациентов являются актуальными задачами современной кардиологии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, прогрессирование фибрилляции предсердий, антиаритмическая терапия.

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.И. Тарзиманова. Влияние длительной антиаритмической терапии на прогрессирование фибрилляции предсердий от пароксизмальной к постоянной форме. Терапия. 2023; 9(7): 208–213.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.208-213>

IMPACT OF LONG-TERM ANTIARRHYTHMIC THERAPY ON THE PROGRESSION OF ATRIAL FIBRILLATION FROM PAROXYSMAL TO PERMANENT FORM

TARZIMANOVA A.I.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University)

Abstract. In recent years, it has been proven that there is a certain pattern in the long-term course of atrial fibrillation (AF): from asymptomatic, short episodes of arrhythmia to a stable permanent form of the disease, which creates the prerequisites for the progression of chronic heart failure and significantly worsens the prognosis for patients. The duration of the existence of paroxysmal or persistent form of AF in different patients can vary in a wide range – from several months to decades – and is interconnected with the severity of underlying disease. Paroxysmal AF persists for many years in only a small part of patients. Slowing the progression of AF from paroxysmal to permanent form improves the prognosis of patients, therefore, the assessment of risk factors for the progression of arrhythmia and prescription the correct tactics for managing patients are urgent tasks of modern cardiology.

Key words: atrial fibrillation, progression of atrial fibrillation, antiarrhythmic therapy.

The author declares no conflict of interests.

For citation: Tarzimanova A.I. Impact of long-term antiarrhythmic therapy on the progression of atrial fibrillation from paroxysmal to permanent form.

Therapy. 2023; 9(7): 208–213.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.208-213>

ВВЕДЕНИЕ

Современная классификация фибрилляции предсердий (ФП) включает 5 форм аритмии – впервые диагностированную, пароксизмальную, персистирующую, длительно персистирующую и постоянную форму [1]. Возникновение этой аритмии значительно ухудшает качество жизни пациентов и прогноз. Длительное персистирование ФП приводит не только к выраженным изменениям электрофизиологических свойств предсердий, но и способствует аритмогенному ремоделированию сердца.

Независимо от продолжительности аритмии любой эпизод ФП, зарегистрированный впервые на электрокардиограмме (ЭКГ), относят к впервые выявленной ФП. При пароксизмальной форме ФП приступ аритмии прекращается самопроизвольно или дополнительным вмешательством в течение 7 сут от начала эпизода. Персистирующая форма ФП длится более 7 дней и не прекращается самостоятельно; в этом случае для восстановления синусового ритма всегда используют медикаментозную или электрическую кардиоверсию. О длительно персистирующей форме ФП говорят только в том случае, когда длительность аритмии составляет более одного года и пациенту рекомендована стратегия контроля синусового ритма. Постоянную форму ФП диагностируют, когда пациентом и врачом совместно принято согласованное решение не осуществлять попыток восстановления/удержания синусового ритма, когда попытки восстановления и удержания синусового ритма оказались безуспешными, а аритмия сохраняется длительное время [1]. С течением времени ФП может переходить из пароксизмальной в персистирующую или постоянную формы [2].

В последние годы доказано, что существует определенная закономерность в многолетнем течении ФП – от бессимптомных, коротких эпизодов аритмии, до устойчивой постоянной формы ФП, которая создает предпосылки к прогрессированию ХСН и значительно ухудшает прогноз пациентов [3]. Продолжительность существования пароксизмальной или персистирующей формы ФП у разных больных может варьировать в большом диапазоне – от нескольких месяцев до десятилетий – и взаимосвязана с тяжестью основного заболевания. Пароксизмальная ФП сохраняется в течение нескольких десятилетий лишь у небольшой части пациентов. По данным ряда исследований, частота перехода ФП из персистирующей

в постоянную форму составляет от 20 до 30% в течение 1–3 лет наблюдений [4].

Более 30% больных с ФП имеют бессимптомное течение заболевания и могут не знать о нем [5]. Бессимптомные пароксизмы ФП могут возникать при пароксизмальной или персистирующей форме аритмии, что определяет необходимость назначения антикоагулянтной терапии для профилактики тромбоэмболических осложнений.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ

Эволюция течения ФП была продемонстрирована в работе Veasey R.A. et al. по данным имплантированных устройств записи ЭКГ для удаленной передачи данных [6]. В исследование было включено 356 пациентов с ФП, средний возраст которых составил $79,5 \pm 8,9$ лет, а продолжительность наблюдения – $7,2 \pm 3,1$ лет. На момент включения в исследование у 314 (88,2%) пациентов была диагностирована пароксизмальная форма ФП, 42 (11,8%) больных имели персистирующую ее форму. Через несколько лет наблюдения пароксизмальная форма ФП была диагностирована у 192 (53,9%), персистирующая – у 77 (21,6%), длительно персистирующая и перманентная – у 87 (24,4%) пациентов. Независимыми предикторами прогрессирования пароксизмальной формы ФП в персистирующую были мужской пол, увеличение размеров левого предсердия и высокая частота желудочковых сокращений (ЧЖС). Авторы сделали вывод, что при многолетнем наблюдении у подавляющего большинства пациентов пароксизмальная форма ФП переходила в персистирующую [6].

В работе Im S.I. et al. изучались факторы прогрессии ФП из пароксизмальной в персистирующую форму. В исследование вошли 434 больных с пароксизмальной формой ФП (средний возраст $71,7 \pm 10,7$ лет, 60% мужчин). У 168 (38,7%) пациентов через $72,7 \pm 58,3$ мес наблюдения была диагностирована прогрессия аритмии из пароксизмальной в персистирующую или перманентную форму. Среднее значение прогрессии достигало 10,7% в год. По мнению исследователей, независимыми факторами прогрессии ФП выступают индекс массы тела, пожилой возраст, наличие предсердной аритмии на протяжении всего периода наблюдения, величина фракции выброса левого желудочка, гипертрофия левого желудочка и выраженная митральная регургитация [7].

Проект RecordAF можно считать одним из наиболее масштабных исследований по изучению эволюции естественного течения ФП [4]. На протяжении 12 мес проводилось наблюдение 2137 больных с впервые выявленной ФП. Прогрессирование аритмии наблюдалось у 318 (15%) пациентов. Независимыми предикторами прогрессии ФП при проведении многофакторного анализа оказались артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и стратегия контроля ЧЖС. Авторы пришли к заключению, что длительная антиаритмическая терапия для удержания синусового ритма способствует сохранению пароксизмальной формы ФП на более продолжительный период [4].

В исследовании Euro Heart Survey on AF изучались факторы прогрессирования аритмии и прогноз пациентов с различными формами ФП. Продолжительность наблюдения составила 1 год, общее количество обследуемых — 4192 больных [9]. Данные о клиническом состоянии пациентов были получены путем анализа медицинских карт и бесед с ними. На момент включения у 17% больных наблюдалась впервые возникшая, у 28% — пароксизмальная, у 21% — персистирующая, у 27% — перманентная форма ФП.

На протяжении 12 мес наблюдения у 20% пациентов с пароксизмальной формой ФП регистрировалась прогрессия в персистирующую форму аритмии, а у 30% персистирующая форма ФП трансформировалась в постоянную. У 46% больных с впервые выявленной формой ФП рецидивов аритмии не отмечалось. Общая смертность у пациентов с постоянной формой ФП составила 8,2 против 5,7% при рецидивирующих формах аритмии [8].

В ретроспективном анализе подисследования Euro Heart Survey, охватившего 1219 пациентов с пароксизмальной формой ФП, были обнаружены наиболее значимые факторы прогрессии ФП и предложена шкала риска прогрессирования заболевания в постоянную форму [8]. Перманентная форма ФП через 12 мес наблюдения была диагностирована у 178 (15%) больных. Возраст старше 75 лет, ХСН, предшествующая тромбоземболия или инсульт, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и артериальная гипертензия выступали основными факторами прогрессии ФП. Была разработана формула шкалы NATCH: $1 \times (\text{hypertension}) + 1 \times (\text{age} > 75 \text{ years}) + 2 \times (\text{stroke or TIA}) + 1 \times (\text{COPD}) + 2 \times (\text{heart failure})$, где hypertension — артериальная гипертензия; age > 75 years — возраст старше 75 лет; stroke or TIA — инсульт или транзиторная ишемическая атака; COPD — хроническая обструктивная болезнь легких; heart failure — ХСН. Значения шкалы NATCH в диапазоне 6–7 определяют высокую вероятность (более 50% случаев) перехода пароксизмальной формы ФП в пост-

янную в течение ближайшего года. В заключение авторы анализа отмечают, что применение параметров шкалы NATCH позволит наиболее точно устанавливать вероятность перехода ФП в более устойчивые формы [3].

Противоречивые данные о применении шкалы NATCH были опубликованы американскими исследователями в 2015 г. [10]. На основании регистра американской базы данных пациентов с ФП (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of AF, ORBIT-AF) был выполнен крупнейший ретроспективный анализ по изучению эволюции клинического течения ФП. Общее количество пациентов, включенных в исследование, составило 6235, длительность наблюдения — 18 мес. Переход ФП в длительно персистирующую или перманентную формы наблюдался у 1479 (23,7%) больных [9].

При анализе результатов исследования было показано, что в группе пациентов, у которых не отмечалась прогрессия ФП (I группа), в 77% случаев была диагностирована пароксизмальная форма ФП. Это было достоверно больше, чем в группе пациентов с выявленной прогрессией ФП (II группа), где аналогичный показатель был равен 70%. Группы имели достоверные различия по длительности существования аритмии, частоте приступов ФП и назначения антиаритмических препаратов — 41 против 30% ($p < 0,05$) [9].

Для анализа степени риска перехода ФП в более устойчивые формы авторы использовали шкалу NATCH. Статистическая обработка полученных результатов на большой выборке из 6235 пациентов регистра ORBIT-AF позволила сделать вывод, что при значениях 5–7 по шкале NATCH не более чем у 20% пациентов наблюдались эволюция клинического течения ФП и появление более стойких ее форм.

В том же исследовании было доказано, что прогрессия из пароксизмальной в длительно персистирующую или перманентную форму ФП наблюдается в течение 18 мес у каждого пятого пациента. К основным факторам такой прогрессии относятся возраст, ХСН и высокая ЧЖС. При этом шкала NATCH имеет небольшую чувствительность и специфичность в определении риска прогрессирования ФП [9].

Результаты приведенных исследований [3–9] свидетельствуют, что прогрессия ФП от пароксизмальной к постоянной форме аритмии может не только ухудшать клинический статус пациентов, но и негативно влиять на их прогноз. В исследовании RecordAF при изучении влияния на прогноз различных стратегий медикаментозного лечения ФП прогрессирование заболевания было выявлено у 318 (15%) больных за 12 мес наблюдений [4]. Независимыми предикторами прогрессии ФП, по мнению авторов, были ХСН, артериальная гипертензия и назначение стратегии контроля ЧЖС.

В заключение авторы отметили, что назначение антиаритмической терапии для сохранения синусового ритма способствует уменьшению прогрессирования аритмии в постоянную форму [4].

СВЯЗЬ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ТЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Несмотря на то что стратегия удержания синусового ритма является более сложной и не всегда безопасной, а эффективность антиаритмических препаратов достаточно низкая, тем не менее врачи в большинстве случаев выбирают тактику контроля синусового ритма. Вместе с тем стратегия сохранения синусового ритма имеет свои недостатки: большинство антиаритмических средств обладает рядом нежелательных эффектов, а в ряде случаев их назначение может повысить риск общей смертности.

Основная цель медикаментозной тактики контроля синусового ритма в лечении пациентов с ФП — уменьшение яркой клинической симптоматики, возникающей во время пароксизмов аритмии. Поэтому выбор антиаритмического средства осуществляется индивидуально для каждого больного с обязательной оценкой его безопасности [1].

В метаанализе Lafuente-Lafuente C. et al. при изучении данных 56 рандомизированных исследований с включением 20 771 больного ФП было

установлено, что минимальное проаритмическое действие вызывают препараты пропafenон и амиодарон [10].

На протяжении и последних лет проводятся все новые и новые попытки создания универсального антиаритмического средства с высоким уровнем противорецидивной эффективности и минимальными побочными эффектами. В исследовании Kirchhof P. et al. проводилась оценка эффективности и безопасности краткосрочной и длительной антиаритмической терапии у пациентов с ФП [11]. На основании полученных электрофизиологических исследований авторы определили, что через 2–4 нед после восстановления синусового ритма потенциал действия кардиомиоцитов предсердий достигает нормальных значений. Исследователи предположили, что длительное назначение антиаритмических препаратов не совсем оправдано, и эффект от лечения может быть получен только в первые 4 нед после восстановления синусового ритма. В проводимой работе пациенты с персистирующей формой ФП после успешной кардиоверсии были рандомизированы в три группы: контрольную группу без назначения антиаритмической лекарственной терапии, группу краткосрочного лечения флекаинидом в суточной дозе 200–300 мг в течение 4 нед и длительного лечения флекаинидом на протяжении 6 мес. Рецидивы ФП возникали достоверно чаще в группе участников,

**Помогает
восстановить и сохранить
синусовый ритм сердца!**



ПРОПАНОРМ® (ПРОПАФЕНОН)

- Препарат выбора для профилактики и купирования пароксизмов фибрилляции предсердий у пациентов без выраженных органических изменений сердца^{1,2}
- Единственный антиаритмик в РФ, разрешенный к применению для самостоятельного купирования аритмий* (стратегия «таблетка в кармане»)¹⁻³, позволяет самостоятельно купировать пароксизм в домашних условиях**

www.propanorm.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.

* МНН пропafenон.
** При первом приеме необходимо принимать препарат под контролем врача.
1. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).
2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации РКО, ВНОА и АССА. 2017, 2020.
3. <https://rfa.com/ru/atrial/>

Исполнительный представитель, дистрибьютор РМ и РО: АО «ПРОМЕД.С.С.»,
119193, г. Москва, ул. 7-я Кожовская, д. 15, стр. 1.
Тел./факс: (495) 679-07-05, (800) 953-04-15; info@promedcs.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

РЕГИОНАЛЬНАЯ
РЕКЛАМА

не получавших антиаритмической терапии — 72%, тогда как в группах с краткосрочным и длительным приемом флекаинида этот показатель составил 46 и 39% соответственно. Авторы сделали вывод, что длительное назначение антиаритмической терапии может предотвращать большую часть рецидивов ФП [11].

Одной из наиболее современных работ по сравнению двух стратегий лечения ФП стало исследование EAST-AFNET 4 (Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial) [12]. В него были включены 2789 пациентов с ФП, продолжительность наблюдения равнялась 5,1 года. С целью сохранения синусового ритма участникам назначались антиаритмические препараты (пропафенон, флекаинид, амиодарон, дронедазон) или проводилась радиочастотная абляция (РЧА). В группе сравнения, где проводилась стратегия контроля ЧЖС, больные не получали антиаритмические препараты и не подвергались РЧА. Авторы пришли к заключению, что назначение антиаритмических препаратов и/или выполнение РЧА у пациентов с недавно диагностированной ФП позволяет значительно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений по сравнению со стратегией контроля ЧЖС.

Препаратом выбора для лечения сохранения синусового ритма при пароксизмальной и персистирующей форме ФП у больных без тяжелой органической патологии сердца является пропафенон [1]. В исследовании ПРОСТОП пропафенон (Пропанорм) продемонстрировал высокую эффективность в сохранении синусового ритма и лучший профиль безопасности по сравнению с амиодароном. Применение пропафенона (Пропанорма) у больных с сохраненной систолической функцией левого желудочка не ухудшало показатели гемодинамики, а сохранение синусового ритма в течение 12 мес оказывало кардиопротективное действие [13].

Действие пропафенона начинается через 1 ч после приема внутрь, максимальная концентрация лекарственного средства в плазме крови достигается через 2–3 ч и длится 8–12 ч. Пропафенон почти полностью метаболизируется: 53% препарата выводится в виде метаболитов с желчью, 38% — почками. Период полувыведения составляет 6,2 ч. При этом пропафенон лишен кумулятивных свойств [14].

Результаты проведенных клинических исследований доказывают обоснованность назначения пропафенона на протяжении длительного времени, позволяющего замедлить прогрессирование ФП от пароксизмальной к постоянной форме. В нашей клинике описаны случаи успешного сохранения синусового ритма при 10-летнем приеме пропафенона [15]. Одно из несомненных достоинств пропафенона — его высокий профиль безопасности: при длительном приеме препарат не вызывает тяжелых побочных эффектов, а продолжительность его применения не имеет ограничений.

К эффективным антиаритмическим препаратам, доступным на сегодняшний день в нашей стране, относится также амиодарон. Однако для него характерно большое число экстракардиальных побочных эффектов, поэтому в большинстве случаев амиодарон рассматривается как препарат резерва при неэффективности других антиаритмических средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ результатов многолетних клинических наблюдений и рандомизированных исследований позволяет сделать вывод, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП длительное назначение антиаритмической терапии позволяет снизить частоту прогрессирования этого заболевания до устойчивой постоянной формы.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021; 42(5): 373–498. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
2. Charitos E.I., Purerfellner H., Glotzer T.V., Ziegler P.D. Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: Insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(25 Pt A): 2840–48. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.019>.
3. de Vos C.B., Pisters R., Nieuwlaat R. et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(8): 725–31. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.040>.
4. De Vos C.B., Breithardt G., Camm A.J. et al. Progression of atrial fibrillation in the REgistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: Clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. *Am Heart J.* 2012; 163(5): 887–93. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2012.02.015>.
5. Heijman J., Voigt N., Nattel S., Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res.* 2014; 114(9): 1483–99. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302226>.
6. Veasey R.A., Sugihara C., Sandhu K. et al. The natural history of atrial fibrillation in patients with permanent pacemakers: Is atrial fibrillation a progressive disease? *J Interv Card Electrophysiol.* 2015; 44(1): 23–30. <https://dx.doi.org/10.1007/s10840-015-0029-x>.
7. Im S.I., Chun K.J., Park S.J. et al. Long-term prognosis of paroxysmal atrial fibrillation and predictors for progression to persistent or chronic atrial fibrillation in the Korean population. *J Korean Med Sci.* 2015; 30(7): 895–902. <https://dx.doi.org/10.3346/jkms.2015.30.7.895>.
8. Nieuwlaat R., Capucci A., Camm A.J. et al. Atrial fibrillation management: A prospective survey in ESC member countries: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2005; 26(22): 2422–34. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehi505>.

11. Holmqvist F, Kim S, Steinberg B.A. et al.; ORBIT-AF Investigators. Heart rate is associated with progression of atrial fibrillation, independent of rhythm. *Heart*. 2015; 101(11): 894–99. <https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307043>.
12. Lafuente-Lafuente C., Longas-Tejero M.A., Bergmann J.F., Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (5): CD005049. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005049.pub3>.
13. Kirchhof P, Lip G.Y., Van Geider I.C. et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options – a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2012; 14(1): 8–27. <https://dx.doi.org/10.1093/europace/eur241>.
14. Kirchhof P., Camm A.J., Goette A. et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2020; 383(14): 1305–16. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2019422>.
15. Миллер О.Н., Старичков С.А., Поздняков Ю.М. с соавт. Эффективность и безопасность применения пропранормона (Пропанорма®) и амиодарона (Кордарона®) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2010; 15(4): 55–71. [Miller O.N., Starichkov S.A., Pozdnyakov Yu.M. et al. Effectiveness and safety of propafenone (Propanorm®) and amiodarone (Cordarone®) in patients with atrial fibrillation, arterial hypertension, coronary heart disease, and chronic heart failure with intact left ventricular systolic function. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2010; 15(4): 55–71 (In Russ.)]. EDN: MUENJV.
16. Stoschitzky K., Stoschitzky G., Lercher P. et al. Propafenone shows class Ic and class II antiarrhythmic effects. *Europace*. 2016; 18(4): 568–71. <https://dx.doi.org/10.1093/europace/euv195>.
17. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Антиаритмическая терапия в лечении фибрилляции предсердий: вчера, сегодня, завтра. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019; 18(3): 81–87. [Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. Antiarrhythmic therapy in the treatment of atrial fibrillation: Yesterday, today, tomorrow. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019; 18(3): 81–87 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-81-87>. EDN: LYKEFP.

Поступила/Received: 14.03.2023

Принята в печать/Accepted: 14.09.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Аида Ильгизовна Тарзиманова, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Адрес: 119048, г. Москва, ул. Ефремова, д. 24.

E-mail: tarzimanova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9536-8307>

ABOUT THE AUTHOR:

Aida I. Tarzimanova, MD, professor of the Department of faculty therapy No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University). Address: 119048, Moscow, 24 Efremova Str.

E-mail: tarzimanova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9536-8307>

©П.Р. Камчатнов, С.В. Приказчиков, З.Х. Осмаева, А.В. Чугунов, 2023

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА, ПЕРЕНЕСШЕГО ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

П.Р. КАМЧАТНОВ^{1,2}, С.В. ПРИКАЗЧИКОВ³, З.Х. ОСМАЕВА⁴, А.В. ЧУГУНОВ¹¹ФГАОУ ВО «Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы»³ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»⁴Медицинский институт ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет», г. Грозный

Аннотация. Ишемический инсульт (ИИ) – одна из наиболее частых причин наступления стойкой инвалидизации в большинстве экономически развитых стран. Современные технологии восстановления кровотока по окклюзированному сосуду позволяют улучшить исходы ИИ, однако число пациентов со стойкой утратой способности к самообслуживанию вследствие перенесенного инсульта исключительно велико. Наиболее эффективной стратегией восстановления нарушенных вследствие ИИ функций является применение широкого спектра немедикаментозных методов реабилитации и оптимально подобранной лекарственной терапии. В статье рассматривается возможность применения Мексидола (этилметилгидроксипиридина сукцинат) в реабилитационных мероприятиях у пациентов, перенесших ИИ. Приводятся результаты клинических исследований, которые убедительно продемонстрировали эффективность такого подхода.

Ключевые слова: ишемический инсульт, инвалидизация, патогенез, восстановительное лечение, медицинская реабилитация, этилметилгидроксипиридина сукцинат, Мексидол.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: П.Р. Камчатнов, С.В. Приказчиков, З.Х. Осмаева, А.В. Чугунов. Повышение эффективности восстановительного лечения пациента, перенесшего ишемический инсульт. Терапия. 2023; 9(7): 214–224.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.214-224>

IMPROVING THE EFFECTIVENESS OF REHABILITATION TREATMENT OF A PATIENT WHO HAS SUFFERED AN ISCHEMIC STROKE

КАМЧАТНОВ П.Р.^{1,2}, ПРИКАЗЧИКОВ С.В.³, ОСМАЕВА З.Х.⁴, ЧУГУНОВ А.В.¹¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow²V.M. Buyanov City Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow³Scientific Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management of the Department of Healthcare of Moscow⁴Medical Institute of Chechen State University, Grozny

Abstract. Ischemic stroke is one of the most common causes of persistent disability in most economically developed countries. Modern technologies for restoring blood flow through an occluded vessel can improve the outcomes of ischemic stroke, but the number of patients with persistent loss of self-care due to ischemic stroke is exceptionally large. The most effective strategy for restoring functions impaired due to ischemic stroke is the use of a wide range of non-drug rehabilitation methods and optimally selected drug therapy. The article discusses the possibility of using Mexidol® (ethylmethylhydroxypyridine succinate) in rehabilitation measures in patients who have undergone ischemic stroke. The results of clinical studies that have convincingly demonstrated the effectiveness of this approach are presented.

Key words: ischemic stroke, disability, pathogenesis, restorative treatment, medical rehabilitation, ethylmethylhydroxypyridine succinate, Mexidol.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Kamchatnov P.R., Prikazchikov S.V., Osmaeva Z.Kh., Chugunov A.V. Improving the effectiveness of rehabilitation treatment of a patient who has suffered an ischemic stroke.

Therapy. 2023; 9(7): 214–224.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.214-224>

ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт (ИИ) — одна из наиболее частых причин наступления летального исхода и стойкой инвалидизации [1, 2]. На сегодняшний день ИИ рассматривается как клинический синдром, обусловленный резким падением локального мозгового кровотока в области кровоснабжаемой окклюзированным сосудом. Существует около сотни причин, приводящих к нарушению проходимости сосудов вне- и внутримозговой локализации. Основными из них являются тромбоз крупного сосуда, артериальная эмболия и поражение артерий малого калибра (микроангиопатия) [3]. Нарушение проходимости сосуда может быть обусловлено сочетанием перечисленных факторов или редкими причинами, например, такими как диссекция стенки артерии, тромбоз на фоне заболеваний крови, онкологических заболеваний, аномалии развития сосудистого русла или миокарда, в том числе не зарращенное овальное отверстие и др.

Вне зависимости от причины нарушения поступления крови к определенной области головного мозга критическое снижение кровотока приводит к сходным патофизиологическим процессам, которые могут рассматриваться в рамках концепции патобиохимического каскада [4]. Следует отметить, что многие ключевые его биохимические процессы были описаны и детально изучены в 80–90-х гг. прошлого столетия выдающимся патофизиологом Bo Sjeso (1930–2013). Одно из наиболее тяжелых и грозных последствий дефицита поступления в ткань мозга кислорода и глюкозы — нарушение энергозависимого функционирования ионных насосов мембраны нейрона (показано, что до 80% всей энергии, расходуемой головным мозгом, тратится именно на транспорт ионов калия в клетку и ионов натрия — из клетки). Нарушение работы ионных насосов влечет за собой неконтролируемое поступление в нейрон ионов натрия, вместе с которыми поступает большое количество воды. Развивающийся отек вызывает нарушение целостности клеточных мембран и мембран органелл, и в итоге — гибель клетки [5].

Нарушение ионного транспорта усугубляется переходом энергетического метаболизма нейронов на анаэробный путь, который, в отличие от аэробного, обеспечивает синтез значительно меньшего количества АТФ, но приводит к образованию и накоплению в ткани большого коли-

чества молочной кислоты [6]. Закисление внутриклеточной среды ведет к повышению осмоллярности цитоплазмы, поступлению в ткани избыточного количества воды и прогрессированию отека. Одновременно активируются процессы перекисного окисления липидов (оксидативный стресс) с повреждением липидных и белковых структур. Выход ионов кальция из эндоплазматического ретикулума сопровождается их неконтролируемым поступлением в митохондрии, что еще в большей степени нарушает процессы образования энергии (синтез АТФ). Кроме того, кальций активирует липолитические ферменты, что приводит к деструкции клеточных мембран. Несомненное повреждающее действие оказывает и выброс в синаптическую щель возбуждающих нейротрансмиттеров, в первую очередь глутамата [7]. Концентрация его в синаптической щели в этой ситуации многократно превышает физиологическую; это чревато повреждением постсинаптического нейрона, что позволяет говорить о глутаматергической нейротоксичности. Необходимо отметить, что сам по себе глутамат и глутаматергическая передача сигнала — исключительно важные компоненты нормального функционирования головного мозга млекопитающих, а повреждающее действие глутамата реализуется исключительно при очень высоких его уровнях.

Патологические процессы, обусловленные острой ишемией головного мозга, запускают сложный комплекс отсроченных последствий, в том числе воспаление, апоптоз и другие виды запрограммированной энергозависимой клеточной гибели, и в конечном итоге нейродегенерацию [8, 9]. Таким образом, повреждение нервной ткани при ИИ включает острый ишемический некроз (инфаркт), обусловленный дефицитом энергии, и отсроченную гибель клеток уже вследствие других причин. Острая ишемия, инициируя патобиохимический каскад, в последующем, в отдаленном периоде ишемии, утрачивает свою ведущую роль в поражении вещества мозга. Важно, что некоторые процессы, которыми нервная ткань реагирует на ишемическое повреждение, например, воспаление, носят, несомненно, положительный характер и способствуют реорганизации ткани. С другой стороны, избыточная пролонгированная воспалительная реакция может сама превращаться в повреждающий фактор [10].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТА С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Понимание механизмов повреждения нервной ткани в условиях ишемии, в частности выделение процессов острого и отсроченного повреждения, представляется принципиально важным для разработки направлений лечения ИИ. Необходимо четкое понимание того, что лечебные мероприятия, способные спасти от гибели нейроны и клетки глии в условиях острой ишемии, скорее всего, не смогут повлиять на последующие процессы восстановления нарушенных функций.

На сегодняшний день достигнуты несомненные успехи лечения пациентов с острым ИИ. Современные технологии восстановления кровотока по окклюзированной сосуду позволяют сохранить жизнеспособность участка ткани головного мозга, снабжаемого кровью из пораженной артерии, избежать формирования очагового неврологического дефицита или в значительной степени уменьшить его выраженность. С этой целью наиболее широко применяются введение тромболитических препаратов (тромболитическая терапия, ТЛТ) или механическое удаление из просвета сосуда тромботических масс (тромбоэкстракция), однако последний метод проводится значительно реже [11, 12]. Возможно одновременное применение двух указанных методов лечения. Несмотря на несомненную эффективность ТЛТ, доказанную результатами большого числа рандомизированных клинических исследований, существует целый ряд серьезных ограничений для ее использования, что не позволяет рассматривать ТЛТ в качестве универсального способа лечения пациентов с ИИ [6]. К наиболее важным и распространенным противопоказаниям для проведения ТЛТ относятся значительный промежуток времени от момента развития окклюзии сосуда и появления неврологического дефицита до начала лечения, сопутствующие заболевания, ассоциированные с повышенным риском геморрагических осложнений ТЛТ.

Исключительно серьезной проблемой ИИ является формирование стойкого неврологического дефицита, значительно ограничивающего возможности повседневной активности пациента, который зачастую нуждается в постоянной посторонней помощи.

РОЛЬ НЕЙПРОТЕКТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ИНСУЛЬТА

В свете вышесказанного вполне закономерен интерес, который вызывают препараты, потенциально способные повысить выживаемость клеток в условиях ишемии и обеспечить компенсацию нарушенных неврологических функций.

Исключительное внимание исследователей и клиницистов на протяжении нескольких десятилетий привлекает проблема применения препаратов группы нейропротекторов [13, 14].

Исходя из особенностей эффектов, которые эти препараты оказывают на ткань головного мозга, можно выделить непосредственно нейропротекторы, а также лекарственные средства, потенциально способные обеспечить восстановление структуры и функции нервной ткани (нейрорепаранты). Применение нейропротекторов при остром ИИ способно ограничить очаг повреждения. Это может быть достигнуто за счет влияния препаратов на различные звенья патобиохимического каскада. Так, положительный эффект может быть обусловлен снижением потребности головного мозга в кислороде и глюкозе, устранением повреждающего действия свободных радикалов, перекисного окисления липидов, уменьшением выброса в синаптическую щель возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамата, аспартата). Таким образом, основная цель нейропротекции заключается в снижении энергетических затрат, что позволяет мозговой ткани перенести острую ишемию и гипоксию с минимальными потерями [15]. В последующем, после восстановления достаточного кровотока, выжившие клетки способны вернуться к нормальному уровню энергопотребления и функционирования, обеспечив тем самым восстановление нарушенных неврологических функций.

Целью применения нейрорепарантов является стимуляция процессов нейропластичности, к которым относятся формирование новых отростков нейрона (арборизация), их прорастание в паренхиму головного мозга (спраутинг), образование новых связей с другими нейронами (синаптогенез), активация синапсов и поддержание устойчивых связей между нейронами (потенциация синапсов). В значительной степени процессы нейропластичности облегчаются при восстановлении баланса различных нейротрансмиттеров [16, 17].

Сама по себе нейропластичность является неотъемлемым свойством нервной ткани, которое обеспечивает поддержание ее структуры как на уровне отдельных клеток, так и головного мозга в целом. Важно отметить, что это реализуется на фоне изменяющихся условий внешней среды и воздействия разнообразных химических веществ, модулирующих активность нервной ткани [18, 19]. Необходимо учитывать, что сама по себе нейропластичность или ее активация не служат залогом восстановления нарушенных неврологических функций. Нейропластичность может носить неадаптивный (мальадаптивный) характер, при этом ее активация может иметь не только компенсаторный характер, но, напротив, приводить к формированию совершенно негативных состояний [20]. Так, именно вследствие мальа-

даптивной нейропластичности возможно развитие таких тяжелых последствий ИИ и других очаговых поражений головного мозга, как эпилепсия, мышечная спастичность, некоторые психические и эмоциональные нарушения. Нейропластичность представляет собой основу, правильно используя которую для решения определенных задач можно добиться восстановления нарушенных функций.

В связи с этим следует подчеркнуть, что полноценное и эффективное проведение реабилитационных мероприятий у больного, перенесшего ИИ, возможно в том случае, когда медикаментозная стимуляция нейропластичности проводится в комбинации с нелекарственными способами лечения (эрготерапией, лечебной гимнастикой и др.). Сочетание лекарственных методов стимуляции нейропластичности и нелекарственного лечения способно обеспечить построение новых устойчивых межнейронных связей, лежащих в основе формирования или восстановления нарушенных двигательных и чувствительных навыков, когнитивных функций [21–23]. Несомненно, что результат комбинированного восстановительного лечения зависит также от расположения и объема очага инфаркта, исходного состояния головного мозга, наличия сопутствующих соматических и неврологических заболеваний, генетических особенностей пациента. По данным многочисленных клинических исследований, ряд которых описан ниже, проведение комбинированных реабилитационных мероприятий позволяет добиться положительного эффекта у значительного числа пациентов, перенесших ИИ.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ® В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

Для лечения пациентов с острой и хронической ишемией головного мозга широко применяется российский оригинальный препарат Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат). Препарат обладает мощным антиоксидантным, антигипоксикантным и мембраностабилизирующим эффектами и оказывает выраженное нейропротекторное действие. Значительный интерес представляет способность Мексидола оказывать модулирующее действие на различные нейротрансмиттерные системы головного мозга (ацетилхолинергические, дофаминергические и др.), с чем, вероятно, связан ряд ценных фармакологических и клинических эффектов препарата [24]. Мексидол® продемонстрировал выраженное нейропротективное действие, которое было установлено при лечении пациентов с острым ИИ. Его применение, начиная с первых суток заболевания, приводило к быстрому регрессу общемоз-

говой симптоматики, уменьшению выраженности очагового неврологического дефицита, снижению летальности [25]. Несомненный положительный эффект Мексидола, назначаемого в раннем периоде ИИ, был подтвержден в результате мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ЭПИКА, выполненного в строгом соответствии с требованиями доказательной медицины [26]. Мексидол® показал высокую эффективность и безопасность на фоне проведения ТЛТ у пациентов с острым ИИ [27]. Комбинированная терапия, включавшая тромболизис и Мексидол®, обеспечивала не только более полное восстановление нарушенных неврологических функций, но и снижение частоты осложнений.

Проведенные в последующем многочисленные исследования подтвердили эффективность Мексидола и в лечении пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения [28, 29]. Согласно результатам международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 (исследование МЕМО), применение Мексидола по схеме 500 мг внутривенно в течение 2 нед с последующим назначением препарата Мексидол® Форте по 250 мг 3 раза/сут на протяжении 2 мес сопровождалось значительным улучшением когнитивного статуса пациентов. Наряду с этим наблюдался значимый регресс выраженности эмоциональных, вегетативных и двигательных нарушений у пациентов с хронической ишемией мозга [29].

Вполне закономерно, что доказанные положительные эффекты Мексидола, которые он оказывает у пациентов в острой стадии ИИ и у больных с хроническими цереброваскулярными расстройствами, являются основанием для изучения его использования в процессе реабилитации пациентов, перенесших инсульт.

Одно из первых исследований, посвященных возможности применения Мексидола при проведении реабилитации пациентов, перенесших острый ИИ, имело открытый сравнительный дизайн [30]. В рамках этого исследования наблюдались 440 пациентов, перенесших ИИ, которые были распределены на две сопоставимые по основным клинико-демографическим характеристикам группы. Участники основной группы, кроме базисной терапии, получали Мексидол®, который назначался на протяжении 1, 6 и 12-го месяца после перенесенного ИИ. В течение первого месяца препарат назначался внутривенно капельно по 400 мг (после разведения в физиологическом растворе) ежедневно на протяжении 15 сут; на 6-й

месяц — по 200 мг внутривенно капельно ежедневно на протяжении 10 сут; на 12-й месяц — по 200 мг внутривенно капельно ежедневно 10 сут. Больные группы сравнения, в свою очередь, получали базисную лекарственную терапию, включающую препараты для контроля артериального давления, антиагреганты, средства для нормализации уровня глюкозы и липидов крови. Обязательным условием исследования, наряду с медикаментозным лечением, было применение максимально стандартизированного комплекса различных методов физической, психотерапевтической и нейропсихологической реабилитации. Динамику восстановления нарушенных вследствие ИИ неврологических функций оценивали при помощи индекса Бартел (ИБ), шкалы Линдмарка и Скандинавской шкалы инсульта.

Как показали результаты исследования, применение Мексидола привело к статистически значимому улучшению результатов реабилитационных мероприятий и более полному восстановлению нарушенных неврологических функций при сопоставлении с группой сравнения ($p < 0,0001$). Так, значительное восстановление нарушенных функций, обеспечивающее достаточный уровень независимости в повседневной жизни, имело место у 60% пациентов основной группы и только у 23,6% в группе сравнения ($p < 0,01$). Также у пациентов, получавших Мексидол®, наблюдалось значительное повышение уровня повседневной бытовой адаптации, о чем свидетельствовало увеличение значений индекса Бартела ($p < 0,0001$). Суммарно у 65,5% пациентов основной группы было отмечено полное восстановление бытовой адаптации, тогда как в группе сравнения этот показатель составил лишь 33,2% ($p < 0,005$). Результаты проведенного исследования убедительно продемонстрировали целесообразность назначения Мексидола на различных этапах восстановительного лечения у пациентов, перенесших инсульт. Необходимость его применения обусловлена совокупностью перечисленных положительных эффектов, включая регресс очагового неврологического дефицита и когнитивных нарушений, что в итоге способствует повышению качества жизни пациентов.

Данное исследование также представляет особый интерес в связи с получением результатов, свидетельствующих о значительном положительном влиянии Мексидола на выраженность проявлений синдромов игнорирования и отталкивания (СИ и СО соответственно). Хорошо известно, что СО и СИ как по отдельности, так и в комбинации способны значительно замедлять процессы восстановления пациента, перенесшего инсульт, затрудняют и нередко делают невозможным проведение реабилитационных мероприятий, ухудшая в итоге прогноз заболевания. В рамках проведенного исследования авторы предприняли попытку

оценить, насколько применение Мексидола, наряду с физическим и нейропсихологическим методами нейрореабилитации, облегчает коррекцию проявлений СО и СИ.

Для решения поставленной задачи авторами было выполнено двухэтапное исследование. На первом этапе оценивалось влияние СИ и СО на уровень восстановления бытовой адаптации пациентов, перенесших инсульт. Было установлено, что СО и в несколько меньшей степени СИ связаны со статистически значимым снижением эффективности проводимых реабилитационных мероприятий у пациентов, перенесших ИИ. Как СИ, так и СО оказались ассоциированы со значительным ограничением восстановления неврологических функций, а также снижением уровня бытовой адаптации пациентов. Отсутствие СИ и СО оказалось статистически значимо связано с улучшением результатов реабилитационных мероприятий, в частности с повышением степени восстановления нарушенных неврологических функций ($p < 0,0001$; $J=38,0$ и $43,5\%$), а также увеличением уровня бытовой адаптации ($p < 0,0001$; $J=48,7$ и $52,5\%$). На втором этапе исследования оценивалось влияние препарата Мексидола на выраженность СО и СИ. У значительной части включенных в исследование больных наблюдалось уменьшение выраженности или полное купирование проявлений СИ ($p < 0,001$). Так, в группе пациентов, получавших Мексидол®, СИ сохранялся у 29,3% пациентов. Среди больных, не получавших Мексидол® в рамках комплексной терапии, этот синдром наблюдался в 58,8% случаев. Наиболее существенное влияние Мексидола регистрировалось в первую очередь в отношении таких проявлений СИ, как гемиигнорирование, зрительное угасание и анозогнозия. Кроме того, при применении Мексидола регистрировалось статистически значимое уменьшение представленности феноменов аллоэстезии, тактильного угасания и такого варианта расстройства схемы тела, как отрицание принадлежности конечностей своему телу. Также использование Мексидола оказалось тесно связанным с уменьшением представленности СО у наблюдавшихся пациентов (отличия носили статистически значимый характер по сравнению с исходным уровнем, $p < 0,05$). Применение Мексидола оказывало значимое положительное влияние на способность поддержания равновесия в положении стоя и сидя, а также было связано со значительным улучшением показателей, характеризующих состояние устойчивости ($p < 0,05$).

Наиболее значимым результатом данного исследования стало установление эффективности применения Мексидола на различных этапах реабилитации у пациентов, перенесших инсульт. Показана целесообразность его применения на протяжении не менее года после острого периода заболева-

МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат



МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250

БЕРЕЖНАЯ РЕСТАВРАЦИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

Оригинальный (референтный) препарат¹

Мультимодальность клинических эффектов²⁻³:

- Ноотропное, антиамнестическое действие (улучшение памяти и внимания)
- Противотревожное действие
- Вегетостабилизирующее действие

Препарат выбора среди неврологов и терапевтов⁴

Высокая эффективность у пациентов с ЦВЗ*, доказанная в РКИ⁶⁻⁷**

Высокий профиль безопасности, доказанный в РКИ⁶⁻⁷**

Присутствие в Клинических рекомендациях и Стандартах оказания медицинской помощи пациентам с ЦВЗ⁸**

Мексидол®. Опыт клинического применения более 25 лет⁵

*ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания **РКИ – рандомизированные клинические исследования

¹ Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010, письмо №7375 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 08.05.2018, письмо №6795 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 30.05.2018, письмо №7358 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 07.04.2020. ² Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг ЛП №(000386)-(РГ-РУ)-030520; Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол® раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мл/мл ЛП №(000107)-(РГ-РУ)-291220; Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг ЛП №(000386)-(РГ-РУ)-301020. ³ Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии. 2012;12:86-90. ⁴ Irsos, Pridex. «Мониторинг назначений ЛП», 2 кв. 2020, назначения неврологов и терапевтов ВОПов препаратов группы нейротропиков. ⁵ Приказ МЗ РФ «О разрешении медицинского применения» №432 от 31.12.1996. ⁶ Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительных периодах послужного ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии. 2017;3(2):55-65. ⁷ Федин А.И., Захаров В.В., Танамян М.М., Чукалова Е.И., Меджидова Е.Н., Щеланкина Л.А., Остроумова О.Д. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование MEMO). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(11):7-16. ⁸ Министерство здравоохранения Российской Федерации. <https://doi.org/10.17116/nevro20211211117>. <https://or.minzdrav.gov.ru/> и <https://minzdrav.gov.ru/ministry/6122/stranica-973/stranica-9832-standardy-epseliskovonnoy-meditsinskoy-pomoshchi-na-datu-obrascheniya-07.06.2022>.

ООО «ВЕКТОРФАРМ»
дистрибьютор лекарственных препаратов
ООО «НПК «ФАРМАСОФТ»

ФАРМАСОФТ

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению.
ООО «ВекторФарм», 106544, Москва, Бульвар Энгельса, д. 2, этаж 16, комната 31, тел: +7 (495) 626-47-50.

РЕКЛАМА

ния, что значительно расширяет временные рамки реабилитационного процесса. Также продемонстрировано положительное влияние Мексидола не только на темпы и степень регресса моторных и сенсорных нарушений, развившихся вследствие перенесенного инсульта (что в целом было известно и ранее), но и на такие сложные, трудно курабельные нарушения, как расстройства схемы тела и феномен игнорирования. Положительная динамика указанных нарушений позволяет рассматривать назначение Мексидола в качестве нового подхода к восстановительному лечению данной когорты пациентов. Важно отметить, что авторы рекомендуют применять Мексидол® в сочетании с использованием возможностей современных методов физической реабилитации, психотерапии, нейропсихологического лечения.

Значительный интерес представляют результаты субанализа итогов двойного слепого рандомизированного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности Мексидола ЭПИКА [31]. Целью его явилось изучение эффективности длительной последовательной терапии Мексидолом у пациентов различного возраста в остром и раннем восстановительном периодах каротидного ИИ [32]. Всего в исследование были включены 150 больных обоих полов, строго соответствовавших представленным авторами критериям включения. Пациенты были рандомизированы в две группы: основная группа получала Мексидол® по 500 мг/сут внутривенно капельно на протяжении 10 сут («фаза насыщения терапевтическим эффектом»), в последующем продолжила пероральный прием Мексидола по 125 мг (1 таблетка) 3 раза/сут в течение 8 нед («фаза максимизации терапевтического эффекта»). Пациенты из группы сравнения по аналогичной схеме получали плацебо. Популяцию ИТТ (Intent to treat population) составили больные, которым была введена как минимум одна доза Мексидола или плацебо, популяцию РР (Per protocol population) — пациенты, получившие препарат в соответствии с протоколом исследования (n=124). Особое внимание было уделено ответу на проводимую терапию в зависимости от возраста пациентов. С этой целью были выделены три подгруппы больных: моложе 60, 60–75 и 76–90 лет.

Первичным критерием оценки эффективности проводимой терапии служил результат оценки состояния пациентов по модифицированной шкале Рэнкина (мШР) на момент окончания исследования. Вторичными критериями оценки эффективности выступали индекс Бартел (ИБ), опросник для определения когнитивных нарушений, батарея тестов оценки лобной дисфункции, шкала депрессии Бека (ШДБ), Европейский опросник оценки качества жизни (EQ-5D). С учетом исключительной роли сахарного диа-

бета (СД) как фактора риска развития острых и хронических расстройств мозгового кровообращения особое внимание уделялось влиянию терапии Мексидолом на течение заболевания у пациентов с расстройствами углеводного обмена.

Статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения по половому составу, среднему возрасту, уровням систолического и диастолического артериального давления, частоте сердечных сокращений, концентрации в крови глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой и низкой плотности получено не было. Число пациентов, которым была проведена тромболитическая терапия, составило 20,7 и 16% в двух группах соответственно (p >0,05).

При оценке состояния пациентов по мШР статистически значимых различий между группами в зависимости от возраста больных (как в популяции РР, так и ИТТ) на протяжении всего периода наблюдения выявлено не было. У пациентов основной группы в возрасте 76–90 лет (в популяциях как РР, так и ИТТ) имели место статистически значимые снижения показателей по мШР (p <0,001), в том числе на момент окончания исследования, по сравнению с исходным уровнем (эти отличия носили статистически значимый характер).

При оценке динамики состояния пациентов популяции ИТТ на основании результатов тестирования по мШР в когорте больных моложе 60 лет было отмечено статистически значимое снижение показателя как в основной группе, так и в группе сравнения, на протяжении всего периода исследования (p <0,001). Среди пациентов в возрасте 60–75 лет в основной группе уменьшение показателей по мШР к окончанию исследования оказалось статистически значимо более выраженным, чем в аналогичной возрастной когорте группы сравнения (разница оценки на момент начала исследования и его окончания между группами составила 0,461 балла; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,06–0,862; p=0,025). Полученные данные свидетельствуют о более выраженном восстановлении неврологических функций на фоне применения Мексидола. Авторы отмечают, что у пациентов обеих групп исследования, страдающих сахарным диабетом, восстановление неврологических функций оказалось замедленным по сравнению с больными без нарушений углеводного обмена. Тем не менее к окончанию периода исследования у пациентов основной группы в возрасте 60–75 лет с сахарным диабетом показатели по мШР оказались статистически значимо ниже, чем в группе сравнения (разница средних составила 1,056; 95% ДИ: 0,024–2,087).

При изучении динамики показателей по мШР в популяции РР было установлено, что у пациен-

тов основной группы в возрасте 60–75 лет показатели снизились статистически значимо более выражено, чем у больных аналогичного возраста из группы сравнения (разница средних показателей – 0,461; 95% ДИ: 0,06–0,862; $p=0,008$). Как и в популяции ИТТ, темпы восстановления неврологических функций у пациентов с сахарным диабетом носили замедленный характер. Вместе с тем к окончанию исследования показатели по мШР у больных основной группы оказались статистически значимо ниже при сопоставлении с исходным уровнем, а также ниже, чем у пациентов аналогичного возраста в группе сравнения ($p < 0,001$).

Среди включенных в исследования пациентов в возрасте 76–90 лет статистически значимая положительная динамика к окончанию периода исследования наблюдалась только в основной группе (различия были достоверны при сопоставлении как с исходным уровнем, так и с группой сравнения, $p < 0,001$). Авторы не установили влияние имеющегося сахарного диабета на динамику восстановления неврологических функций в этой возрастной подгруппе. При оценке вторичных критериев оценки эффективности проводимой терапии авторы не смогли выявить возрастных отличий динамики показателей ИБ, по субшкалам ШДБ, опроснику EQ-5D. Было установлено, что во всех анализируемых возрастных подгруппах пациентов в обеих группах регистрировалась статистически значимая положительная динамика в виде нарастания значений ИБ ($p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем). В когорте пациентов в возрасте 60–75 лет, страдающих сахарным диабетом, процессы восстановления протекали медленнее, о чем свидетельствовало менее выраженное нарастание показателей ИБ. Вместе с тем у больных основной группы с сахарным диабетом к окончанию периода исследования прирост значений ИБ оказался статистически значимо более выраженным при сопоставлении с исходным уровнем, а также выше, чем в группе сравнения ($p=0,023$).

При оценке выраженности депрессивных нарушений выяснилось, что в подгруппах пациентов моложе 60 и 60–75 лет в обеих группах к окончанию периода исследования регистрировалось статистически значимое увеличение числа больных с без признаков симптомов депрессии по ШДБ по сравнению с исходным уровнем. В когорте пациентов старшего возраста (76–90 лет) основной группы также наблюдалось статистически значимое снижение частоты депрессивных расстройств, которое отсутствовало в группе сравнения. Более выраженная редукция депрессивных нарушений была характерна для пациентов в возрасте моложе 60 и 60–75 лет вне зависимости от характера проводимой терапии. При этом в аналогичных возрастных когортах группы сравнения положительная динамика оказалась значительно менее

выраженной, и на момент окончания исследования число пациентов с депрессивными нарушениями оказалось большим, чем в основной группе.

Регресс очагового неврологического дефицита, улучшение эмоционального состояния, расширение двигательной активности и восстановление способностей к самообслуживанию вполне закономерно сопровождалось повышением показателей качества жизни пациентов. При их оценке с помощью опросника EQ-5D было установлено, что наиболее выраженная динамика имела место у пациентов моложе 60 лет и в когорте 60–75 лет в обеих группах. К окончанию периода исследования значения статистически значимо отличались от исходных, при этом более выраженный прирост показателей имел место в основной группе ($p < 0,001$). В когорте пациентов в возрасте 76–90 лет статистически значимая положительная динамика отмечалась только в основной группе. На момент последнего осмотра после окончания курса терапии показатели по опроснику EQ-5D у этих пациентов оказались значительно выше исходного уровня ($p < 0,01$), а также выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Аналогичным образом у пациентов в возрасте 60–75 лет, страдающих сахарным диабетом, наиболее значимый прирост показателей качества жизни был зарегистрирован на момент окончания исследования. Значения по опроснику EQ-5D на этот период статистически значимо превышали исходный уровень, а также соответствующие показатели у больных группы сравнения, страдающих сахарным диабетом ($p < 0,01$).

При отдельном анализе субшкал опросника EQ-5D было выявлено, что по разделу «передвижение» у пациентов обеих групп в возрасте моложе 60 и 60–75 лет имело место значительное расширение мобильности, регистрировалось увеличение доли пациентов с полным отсутствием нарушений способности к передвижению; при этом отличия носили статистически значимый характер по сравнению с исходным уровнем и существенным образом не отличались в двух группах. В когорте пациентов 76–90 лет статистически значимая положительная динамика по сравнению с исходными показателями регистрировалась только в основной группе ($p=0,011$). Сходная динамика наблюдалась и при анализе динамики по домену «самообслуживание». У пациентов моложе 60 и 60–75 лет отсутствие нарушений самообслуживания практически с равной частотой отмечалось в обеих группах к окончанию периода обследования, при этом результаты обследования статистически значимо отличались от исходного уровня ($p < 0,001$). В когорте пациентов в возрасте 76–90 лет только в основной группе было выявлено достоверное увеличение доли пациентов с полным восстановлением способности к самообслуживанию.

На фоне проводимой терапии авторы также отметили статистически значимую тенденцию к улучшению состояния когнитивных функций. Положительная динамика вне зависимости от использованного метода обследования имела место в обеих группах, однако более раннее и полное их восстановление наблюдалось в основной группе. Наиболее выраженные признаки восстановления когнитивных функций отмечались в старшей возрастной подгруппе пациентов основной группы (отличия к моменту окончания исследования носили статистически значимый характер, $p < 0,005$).

По результатам исследования была установлена хорошая переносимость проводимой терапии Мексидолом. Вне зависимости от способа введения препарата (внутривенно или перорально) характер и частота нежелательных явлений существенным образом не отличались между группами. Тяжелые нежелательные явления, связанные с проводимой терапией, в обеих группах отсутствовали. Полученные данные позволили авторам сделать вывод о том, что использование Мексидола является эффективным и безопасным при восстановительном лечении пациентов, перенесших острый каротидный ИИ. Представляется важным, что положительный эффект наблюдается вне зависимости от соматической отягощенности, в част-

ности от наличия или отсутствия сахарного диабета 2-го типа, а также у пациентов различных возрастных групп. Также необходимо подчеркнуть, что максимальный положительный эффект длительной последовательной терапии Мексидолом достигается при одновременном применении широкого спектра немедикаментозных способов лечения, включающих эрготерапию, лечебную гимнастику физиотерапию, когнитивный тренинг и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о высокой значимости проблемы постинсультной инвалидизации и о сложности механизмов ее формирования. Современные методы реабилитации позволяют добиться выраженного положительного эффекта у значительной части пациентов, перенесших ИИ. Повышению эффективности восстановительных мероприятий способствует курсовое применение последовательной терапии препаратом Мексидол®, который следует назначать внутривенно капельно по 500 мг на протяжении 14 сут, затем перорально по 250 мг 3 раза в день на протяжении не менее 2 мес. При необходимости курсы применения препарата Мексидол® могут проводиться повторно.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. с соавт. Церебральный инсульт. Consilium Medicum. 2014;16(12): 13–17. [Gusev E.I., Martynov M.Yu., Kamchatnov P.R. et al. Cerebral stroke. Consilium Medicum. 2014; 16(12): 13–17 [In Russ.]]. EDN: TFCKPN.
2. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021; 20(10): 795–820. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0).
3. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. Под ред. Пирадова М.А., Танашиян М.М., Максимовой М.Ю. 3-е изд. М: МЕДпресс-информ. 2018; 360 с. [Stroke: modern technologies for diagnosis and treatment. Ed. by Piradov M.A., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform, 2018; 360 pp. [In Russ.]]. ISBN: 978-5-00030-622-2.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М. Медицина. 2001; 326 с. [Gusev E.I., Skvortsova V.I. Cerebral ischemia. Moscow: Meditsina = Medicine. 2001; 326 pp. [In Russ.]]. ISBN: 5-225-04642-8.
5. Viswanathan A., Rocca W.A., Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: How to move forward? *Neurology.* 2009; 72(4): 368–74. <https://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000341271.90478.8e>.
6. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Всероссийское общество неврологов, Национальная ассоциация по борьбе с инсультом, Ассоциация нейрохирургов России, межрегиональная общественная организация «Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов», общероссийская общественная организация «Союз реабилитологов России». Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 171. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2 [дата обращения – 01.05.2023]. [Clinical guidelines. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. All-Russian Society of Neurologists, National Stroke Association, Association of Neurosurgeons of Russia, Association of Neuroanesthesiologists and Neuroresuscitators, Union of Rehabilitologists of Russia. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2021. ID: 171. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2 (date of access – 01.05.2023) [In Russ.]].
7. Neves D., Salazar I.L., Almeida R.D., Silva R.M. Molecular mechanisms of ischemia and glutamate excitotoxicity. *Life Sci.* 2023; 328: 121814. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121814>.
8. Li Z., Bi R., Sun S. et al. The role of oxidative stress in acute ischemic stroke-related thrombosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2022; 2022: 8418820. <https://dx.doi.org/10.1155/2022/8418820>.
9. Henein M.Y., Vancheri S., Longo G., Vancheri F. The role of inflammation in cardiovascular disease. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(21): 12906. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms232112906>.
10. Hu S., Lee H., Zhao H. et al. Inflammation and severe cerebral venous thrombosis. *Front Neurol.* 2022; 13: 873802. <https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2022.873802>.
11. Horvath L.C., Bergmann F., Hosmann A. et al. Endovascular thrombectomy with or without intravenous thrombolysis in large-vessel ischemic stroke: A non-inferiority meta-analysis of 6 randomised controlled trials. *Vascul Pharmacol.* 2023; 150: 107177. <https://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2023.107177>.
12. Хрипун А.И., Миронков А.Б., Лихарев А.Ю. с соавт. Эндоваскулярное лечение тандемной острой окклюзии внутренней сонной и средней мозговой артерии при остром ишемическом инсульте. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2019;

- 119(3): 37–44. [Khripun A. I., Mironkov A. B., Likharev A. Yu. et al. Endovascular treatment of tandem acute occlusion of the internal carotid and middle cerebral artery in acute ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019; 119(3): 37–44 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro201911903237>. EDN: JNEDRS.
13. Камчатнов П.Р., Тяжелников А.А., Осмаева З.Х., Чугунов А.В. Нейрометаболические препараты в комплексной терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Врач*. 2018; 29(11): 59–63. [Kamchatnov P.R., Tyazhelnikov A.A., Osmayeva Z.H., Chugunov A.V. Neurometabolic drugs in the complex therapy of chronic cerebrovascular diseases. *Vrach = The Doctor*. 2018; 29(11): 59–63 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.29296/25877305-2018-11-12>. EDN: VMYBQU.
14. Eren F., Yilmaz S.E. Neuroprotective approach in acute ischemic stroke: A systematic review of clinical and experimental studies. *Brain Circ*. 2022; 8(4): 172–79. https://dx.doi.org/10.4103/bc.bc_52_22.
15. Haupt M., Germer S.T., Bahr M., Doeppner T.R. Neuroprotective strategies for ischemic stroke-future perspectives. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(5): 4334. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms24054334>.
16. Mosconi M.G., Paciaroni M. Treatments in ischemic stroke: Current and future. *Eur Neurol*. 2022; 85(5): 349–66. <https://dx.doi.org/10.1159/000525822>.
17. Frank D., Zlotnik A., Boyko M., Gruenbaum B.F. The development of novel drug treatments for stroke patients: A review. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(10): 5796. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms23105796>.
18. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность головного мозга в норме и патологии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2004; 104(2): 74–80. [Gusev E.I., Kamchatnov P.R. Plasticity of the brain in normal and pathological conditions. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2004; 104(2): 74–80 [In Russ.]].
19. Дамулин И.В., Екушева Е.В. Восстановление после инсульта и процессы нейропластичности. *Медицинский совет*. 2014; (18): 12–19. [Damulin I.V., Ekusheva E.V. Recovery after stroke and processes of neuroplasticity. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2014; (18): 12–19 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2014-18-12-19>. EDN: THQNGD.
20. Дамулин И.В. Мальадаптивная нейропластичность. *Фарматека*. 2018; (10): 6–11. [Damulin I.V. Maladaptive neuroplasticity. *Farmateka*. 2018; (10): 6–11 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.10.6-W>. EDN: YLVSFB.
21. Котов С.В., Слюнькова Е.В., Борисова В.А., Исакова Е.В. Эффективность применения интерфейсов «мозг-компьютер» и когнитивных тренировок с использованием компьютерных технологий в восстановлении когнитивных функций у пациентов после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2022; 122(12-2): 67–75. [Kotov S.V., Slunpkova E.V., Borisova V.A., Isakova E.V. Effectiveness of brain-computer interfaces and cognitive training using computer technologies in restoring cognitive functions in patients after stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022; 122(12-2): 67–75 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro202212212267>. EDN: QXUFPV.
22. Петрова Л.В., Костенко Е.В., Погонченкова И.В. с соавт. Мультимодальная технология коррекции постинсультных двигательных нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2023; 123(3-2): 58–67. [Petrova L.V., Kostenko E.V., Pogonchenkova I.V. et al. Multimodal technology in the correction of poststroke motor disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023; 123(3-2): 58–67 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro202312303258>. EDN: OTQFDP.
23. Костенко Е.В., Петрова Л.В., Мартынов М.Ю., Погонченкова И.В. Эффективность реабилитации с виртуальной реальностью и биологической обратной связью в восстановлении функции кисти после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2023; 123(3-2): 68–75. [Kostenko E.V., Petrova L.V., Martynov M.Yu., Pogonchenkova I.V. Effectiveness of rehabilitation with virtual reality and biofeedback in recovery of hand function after stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023; 123(3-2): 68–75 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro202312303268>. EDN: IATLXP.
24. Одинак М.М., Янишевский С.Н., Цыган Н.В. с соавт. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2013; 113(12-2): 55–60. [Odinak M.M., Janishevskiy S.N., Tsygan N.V. et al. The use of succinates for the correction of metabolic disorders in the penumbra in patients with stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013; 113(12-2): 55–60 [In Russ.]]. EDN: RTELXF.
25. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р. с соавт. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности Мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2006; 106(518): 47–54. [Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Nartsysov Ya.R. et al. The randomized double-blind placebo-controlled study of efficacy and safety of Mexidol in the complex therapy of ischemic stroke in the acute period. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2006; 106(518): 47–54 [In Russ.]].
26. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р. с соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017; 117(3-2): 55–65. [Stakhovskaya L.V., Shamalov N.A., Khasanova D.R. et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017; 117(3-2): 55–65 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>. EDN: YTSZRV.
27. Чефранова Ж.Ю., Макотрова Т.А., Удачин В.А., Колединцева Е.В. Оценка эффективности применения Мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2012; 112(4): 49–52. [Chefranova Zh.Yu., Makotrova T.A., Udachin V.A., Koledintseva E.V. Efficacy of Mexidol in the combination with thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012; 112(4): 49–52 [In Russ.]]. EDN: PBZFF.
28. Журавлева М.В., Камчатнов П.Р., Васюкова Н.С. с соавт. Результаты клинических исследований эффективности и безопасности применения препаратов этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2022; 122(11): 29–39. [Zhuravleva M.V., Kamchatnov P.R., Vasyukova N.S. et al. Results of clinical studies of the efficacy and safety of the use of ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022; 122(11): 29–39 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro202212211129>. EDN: UEUCAF.

29. Федин А.И., Захаров В.В., Танашиян М.М. с соавт. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование MEMO). Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2021; 121(11): 7–16. [Fedin A.I., Zakharov V.V., Tanashyan M.M. et al. Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO). Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2021; 121(11): 7–16 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro20211211117>. EDN: OBNTNH.
30. Ковальчук В.В. Особенности реабилитации пациентов после инсульта. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2012; 112(12–2): 77–84. [Kovalchuk V.V. Features of the treatment of patients after a stroke. Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2012; 112(12–2): 77–84 [In Russ.]]. EDN: QLJIVJ.
31. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р. с соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2017; 117(3–2): 55–65. [Stakhovskaya L.V., Shamalov N.A., Khasanova D.R. et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with Mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2017; 117(3–2): 55–65 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>. EDN: YTSZRV.
32. Стаховская Л.В., Мхитарян Э.А., Ткачева О.Н. с соавт. Эффективность и безопасность Мексидола у пациентов разных возрастных групп в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (результаты субанализа рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2020; 120(8): 49–57. [Stakhovskaya L.V., Mkhitaryan E.A., Tkacheva O.N. et al. Efficacy and safety of Mexidol across age groups in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (results of additional sub-analysis of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial EPICA). Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2020; 120(8): 49–57 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro202012008249>. EDN: JKKCFP.

Поступила/Received: 24.01.2023

Принята в печать/Accepted: 24.09.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Павел Рудольфович Камчатнов, д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 116991, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

E-mail: pavkam7@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>

Сергей Владимирович Приказчиков, к.м.н., главный специалист организационно-методического отдела по неврологии ГБУ «Научно исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 115184, г. Москва, Большая Татарская ул., д. 30. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7475-2743>

Зарета Хамзатовна Осмаева, ассистент кафедры госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет». Адрес: 364024, г. Грозный, ул. А. Шерипова, д. 32.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-4227>

Александр Вильмирович Чугунов, к.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 116991, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

E-mail: warmtree@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7700-884X>

ABOUT THE AUTHORS:

Pavel R. Kamchatnov, MD, professor, professor of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 116991, Moscow, 1 Ostrovityanova Str.

E-mail: pavkam7@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>

Sergey V. Prikazchikov, PhD in Medical Sciences, chief specialist at the organizational and methodological Department for neurology, Scientific Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management of the Department of Healthcare of Moscow. Address: 115184, Moscow, 30 Bol'shaya Tatarskaya Str.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7475-2743>

Zareta Kh. Osmaeva, assistant at the Department of hospital therapy of the Medical Institute, Chechen State University. Address: 364024, Grozny, 32 A. Sheripova Str.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-4227>

Alexander V. Chugunov, PhD in Medical Sciences, associate professor, professor of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 116991, Moscow, 1 Ostrovityanova Str.

E-mail: warmtree@mail.ru

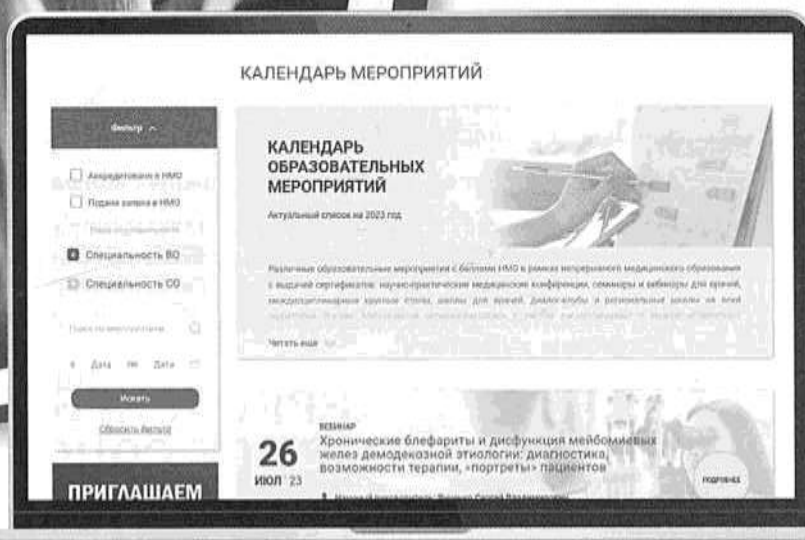
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7700-884X>

На правах рекламы

БЕСПЛАТНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

МЕДЗНАНИЯ⁺

Сайт www.medq.ru



ОБУЧЕНИЕ С МЕДЗНАНИЯ ЭТО:

- Ежедневно обновляющийся календарь мероприятий
- Широкий выбор специальностей
- Бесплатное участие
- Очный и дистанционный форматы
- Выдача баллов НМО и сертификатов об участии
- Ведущие эксперты в области медицины
- Большой архив мероприятий
- Актуальные медицинские статьи
- Возможность общения с экспертами и коллегами



*Больше мероприятий
на нашем сайте*

КОНТАКТЫ:

www.medq.ru

info@medq.ru

+7 495 116 03 77

©О.А. Мубаракшина, М.Н. Сомова, Г.А. Батищева, 2023

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ КАШЛЕВОГО СИНДРОМА

О.А. МУБАРАКШИНА, М.Н. СОМОВА, Г.А. БАТИЩЕВА

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России



Аннотация. Кашель – одна из частых причин обращения за медицинской помощью. Во многих случаях возникновение острого кашля связано с острыми респираторными инфекциями. Изучение механизмов развития кашля при респираторных инфекциях позволяет грамотно подойти к выбору противокашлевой патогенетической терапии. Применение комбинированного препарата, состоящего из 3 компонентов – сальбутамола, бромгексина и гвайфенезина, обеспечивает комплексное действие при терапии кашля. Составляющие этой комбинации действуют синергично, эффективно подавляя кашель за счет изменения реологии бронхиального секрета и подавления гиперреактивности бронхов. При этом гвайфенезин способен дополнительно уменьшать нежелательные эффекты на центральную нервную систему β_2 -адреномиметика сальбутамола. Комбинация сальбутамола, бромгексина и гвайфенезина обладает выраженными муколитическим, мукокинетическим и бронхолитическим эффектами и может рассматриваться как препарат выбора при кашлевом синдроме с бронхообструктивным компонентом.

Ключевые слова: кашель, острые респираторные инфекции, мукоактивные препараты, комбинированная противокашлевая терапия, сальбутамол, бромгексин, гвайфенезин.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: О.А. Мубаракшина, М.Н. Сомова, Г.А. Батищева. Патогенетические подходы к комбинированной фармакотерапии кашлевого синдрома.

Терапия. 2023; 9(7): 226–233.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.226–233>

PATHOGENETIC APPROACHES TO COMBINED PHARMACOTHERAPY OF COUGH SYNDROME

MUBARAKSHINA O.A., SOMOVA M.N., BATISHCHEV G.A.

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. Cough is one of the common reasons for seeking medical help. In many cases, the occurrence of acute cough is associated with acute respiratory infections. Studying the mechanisms of cough development during respiratory infections allows us to competently approach the choice of antitussive pathogenetic therapy. The use of a combination drug consisting of 3 components – salbutamol, bromhexine and guaifenesin – provides a comprehensive effect in the treatment of cough. The components of this combination act synergistically, effectively suppressing cough by changing the rheology of bronchial secretions and suppressing bronchial hyperreactivity. At the same time, guaifenesin is able to further reduce the undesirable effects of the β_2 -adrenergic agonist salbutamol on the central nervous system. The combination of salbutamol, bromhexine and guaifenesin has pronounced mucolytic, mucokinetic and bronchodilator effects and can be considered as the drug of choice for cough syndrome with a bronchoobstructive component.

Key words: cough, acute respiratory infections, mucoactive drugs, combination antitussive therapy, salbutamol, bromhexine, guaifenesin.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Mubarakshina O.A., Somova M.N., Batishchev G.A. Pathogenetic approaches to combined pharmacotherapy of cough syndrome.

Therapy. 2023; 9(7): 226–233.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.226–233>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Пациенты с жалобой на кашель — частые посетители врачей первичного звена, пульмонологов и других специалистов, особенно в осенне-зимний период. В реальной клинической практике за медицинской помощью чаще обращаются пациенты с острым кашлем, обусловленным острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) [1, 2]. В связи с высокой распространенностью острый кашель, сопровождающий ОРВИ, является глобальной проблемой и требует существенных расходов на рецептурные и безрецептурные препараты [3, 4].

КАШЕЛЬ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

В большинстве случаев кашель — защитный сложнорефлекторный акт, направленный на удаление из дыхательных путей мокроты, частиц пыли и дыма. В случае, когда «эскалаторный» механизм мукоцилиарного аппарата перестает справляться со своей функцией, собственно, и возникает кашель [5, 6].

Первостепенная задача врача при жалобе пациента на кашель — установление его причины. Кашель как симптом может быть обусловлен многими причинами, такими как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, применение ряда лекарственных средств (например, ингибиторов АПФ), бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), патология ЛОР-органов, хроническая сердечная недостаточность и др. [1, 5, 6].

По длительности кашель подразделяют на острый (продолжительность до 3 нед), подострый (3–8 нед) и хронический (продолжительность свыше 8 нед). В зависимости от наличия выделения мокроты выделяют продуктивный (влажный) и непродуктивный (сухой) кашель [1, 3, 4].

В 2022 г. в России в структуре всех нозологий численно преобладал диагноз «Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной или неуточненной локализации» (к этой категории относится и ОРВИ, являющаяся наиболее частой причиной кашля) — 42 176 449 случаев, что оказалось на 10% больше, чем в 2020 г. [7]. У пациентов с ОРВИ продуктивный или непродуктивный кашель нередко выступает ведущим симптомом заболевания. Помимо кашля, пациентов беспокоят общее недомогание, повышение температуры тела, утомляемость, слабость, снижение аппетита, головные боли, боли в горле, затруднение носового дыхания, ринорея, осиплость голоса, увеличение лимфоузлов, боли в животе (при аденовирусной инфекции) [2]. У больных острым вирусным риносинуситом, вирусным тонзиллофарингитом частота встречае-

мости симптома кашля в первые 48 ч заболевания достигает 83%, к 14-му дню снижается до 26% [8, 9]. Особенности кашля при различных нозологических формах представлены в *таблице*.

В клинической практике распространенной причиной острого кашля является острый бронхит. Под ним понимают остро возникшее воспаление нижних отделов дыхательных путей преимущественно вирусной этиологии. Кашель при остром бронхите чаще продуктивный, продолжается не более 2 нед и сочетается с характерными при-

Таблица. Характеристика кашля при различных нозологических формах [1]

Нозологическая форма	Особенности кашля
Грипп	Сухой, мучительный, упорный, на фоне высокой температуры; не характерны ринит или конъюнктивит
Парагрипп	Сухой и глубокий, как при гриппе; присутствуют выраженный насморк и субфебрильная температура тела
ОРВИ	Развиваются признаки поражения верхних и нижних дыхательных путей; с течением времени происходит смена сухого кашля на влажный
Фарингит	Мучительное першение, покалывание или боль в горле, вынуждающие больного покашливать, как бы избавляясь от «застывшего в горле комка»
Ларингит	Мучительный, сухой лающий, с осиплостью или хриплостью голоса; возможно острое сужение гортани (круп), сопровождающееся затрудненным свистящим дыханием
Трахеит	Громкий, глубокий, сопровождается выраженной болезненностью за грудиной
Бронхит	Грудной, громкий, начинающийся с повышения температуры, не болезненный, сопровождающийся обильным выделением слизистой мокроты; при осмотре — распространенные влажные хрипы
Бактериальная пневмония	Глубокий, влажный с выделением мокроты, возможна болезненность (при плевропневмонии) в реберной области, сбоку или сзади, провоцируемая глубоким вздохом и уменьшающаяся при положении пациента на больном боку
Хламидийная пневмония	Сухой, звонкий, высокий, приступообразный, с незначительным повышением температуры
Плеврит	Сухой, без выделения мокроты и очень болезненный; усиливается при глубоком вдохе, может перейти в одышку (если сопровождается плевральным выпотом)
Коклюш и паракоклюш	Зависит от этапа болезни и иммунного статуса

знаками инфекции нижних отделов дыхательной системы (хрипами, дискомфортом в грудной клетке, одышкой). При этом указанные симптомы невозможно альтернативно объяснить пневмонией, хроническим бронхитом, ХОБЛ или бронхиальной астмой [4–6].

Патогенез кашля как при ОРВИ, так и остром бронхите схож. При внедрении инфекционного агента (чаще вирусного) запускается сразу несколько путей формирования патологического кашля: продукты воспаления оказывают триггерное действие на хеморецепторы, одновременно повышается чувствительность всех кашлевых рецепторов. Нарушение мукоцилиарного клиренса, наряду с изменениями объема и вязкости мокроты, также участвует в патогенезе кашля. Непродуктивный кашель, характерный для первых дней заболевания, повышает реактивность бронхов и способствует уменьшению просвета бронхиального дерева за счет усиления воспалительных реакций [3–5, 8]. Кашель негативно влияет на качество жизни пациентов, может усугублять гипоксию и снижать сатурацию крови [1, 5].

Респираторные вирусные инфекции, в том числе вызванная SARS-CoV-2, могут приводить к нарушению мукоцилиарного клиренса в бронхиальном дереве из-за повышения вязкости слизи и ее гиперсекреции. На первом этапе инфекция распространяется по большей части слизиобразующих дыхательных путей (около 90% длины) без существенных изменений скорости выделения секрета. На втором этапе вязкость и толщина слоя слизи постепенно увеличиваются. Через некоторое время слой слизи в мелких воздухоносных путях может становиться сравнимым с их диаметром. Скопление в просвете мелких и средних бронхов секрета с неблагоприятными реологическими свойствами (повышенная вязкость, адгезивность) влечет за собой нарушение бронхиальной проходимости (воздушного потока) и клинически сопровождается приступообразным кашлем (продуктивным или непродуктивным), экспираторной одышкой и приступами удушья [9–12].

Подострый кашель тоже чаще всего вызывается острыми респираторными инфекциями и нередко представляет собой исход острого кашля. Его этиологическими возбудителями могут быть вирусы или такие атипичные внутриклеточные микроорганизмы, как *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, возбудители коклюша и паракоклюша *Bordetella pertussis* и *Bordetella parapertussis*. Подострый кашель может сопровождаться переходящей бронхиальной гиперреактивностью даже у лиц без бронхиальной астмы и без эозинофилии крови и мокроты [6, 8, 13]. В нередких случаях даже на фоне разрешения прочих местных и общих проявлений острых респираторных инфекций кашель сохраняется продолжительное время,

переставая выполнять свою защитную функцию. Такой кашель принято называть постинфекционным [14, 15].

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ КАШЛЯ

Существует два основных медикаментозных подхода к купированию кашля — подавление кашлевого рефлекса (с использованием антитуссивных средств) и уменьшение проявлений кашля за счет изменения свойств и объема бронхиального секрета (с применением мукоактивных препаратов) [16, 17].

Подавление центральных и периферических звеньев кашлевого рефлекса оправдано при выраженном кашле, нарушающем активный образ жизни человека, ночной сон, при возникновении на фоне кашля боли, риске возможных осложнений. К препаратам, реализующим такой механизм действия, относятся бутамират, кодеин, глауцин, преноксидиазин, леводропропизин и др. Основная область их применения в терапии кашля — при онкологических процессах, состояниях после торакальных операций, дискинезии мембранозной части трахеи и других ситуациях, когда кашель не выполняет своей защитной функции и может нанести вред больному [18, 19]. Кроме того, непродуктивный характер имеет кашель при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Во временных методических рекомендациях по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции в качестве средств симптоматической терапии рекомендовано применение таких противокашлевых препаратов, как бутамират и леводропропизин [20].

В то же время антитуссивные (противокашлевые) препараты не рекомендуется применять при наиболее распространенных болезнях органов дыхания (ХОБЛ, бронхиальная астма, пневмонии, бронхиты, бронхоэктазы и др.), требующих улучшения мукоцилиарного клиренса [17, 19, 21].

К средствам, позволяющим управлять кашлем через изменение количества и свойств бронхиального секрета, относятся мукоактивные препараты [18, 22, 23]. Они являются самыми назначаемыми препаратами в большинстве случаев кашля, включая острый бронхит, обострение хронического бронхита и внебольничную пневмонию (от 41 до 66% назначений) [21].

Среди препаратов, влияющих на отделяемое бронхов, выделяют несколько подгрупп лекарственных средств [17, 23].

• **Экспекторанты** (отхаркивающие, секретомоторные средства) — препараты резорбтивного или рефлекторного действия. Их эффект может развиваться после всасывания и выделения через слизистую бронхов, либо реализовываться через вагусный гастропульмонарный рефлекс. Эта груп-

па подгруппа средств включает калия йодид, терпингидрат, гвайфенезин, а также препараты растительного происхождения, содержащие измельченные части или экстракты таких растений, как алтей, солодка, тимьян, девясил, мать-и-мачеха, душица, подорожник, термопсис, анис, первоцвет, плющ и др.

• **Мукокинетики** – препараты, влияющие на объем, вязкость, подвижность преимущественно золевого компонента бронхиального секрета. Они повышают транспортабельность секрета за счет улучшения мукоцилиарного транспорта. К ним чаще всего относят бромгексин и амброксол. Кроме них, отхождение мокроты облегчают β_2 -адреномиметики и метилксантины.

• **Муколитики** – препараты, влияющие на вязкость, эластичность и адгезивность преимущественно гелевого компонента бронхиального секрета и оказывающие свое мукоактивное действие в просвете бронхов. Количество бронхиального секрета при этом существенно не изменяется. Традиционно к муколитикам относят препараты N-ацетилцистеин, эрдостеин, дорназу-альфа.

• **Мукорегуляторы** – лекарственные средства, изменяющие продукцию бронхиального секрета и соотношение основных типов клеток в слизистой бронхов. При этом уменьшается число бокаловидных клеток и слизистых желез, что вызывает уменьшение образования слизи. Часть препаратов

этой подгруппы обладает противовоспалительным действием, которое развивается при длительном применении. Классическим мукорегулятором является карбоцистеин. Также мукорегуляторные свойства присущи M-холиноблокаторам, ингаляционным глюкокортикоидам, макролидам.

При небольшом количестве мокроты терапия кашля может быть направлена на увеличение образования легко отделяемого бронхиального секрета с помощью экспекторантов (рефлекторного или резорбтивного действия), а также стимуляцию мукоцилиарного клиренса посредством мукокинетики. Эти препараты уменьшают вязкость и адгезивность бронхиального секрета и обеспечивают достаточную эффективность мукоцилиарного и кашлевого клиренса.

В случае умеренного количества мокроты рекомендовано использовать мукокинетики, муколитики и мукорегуляторы. У больных со сниженным кашлевым рефлексом (пациентов пожилого и старческого возраста, детей раннего детского возраста, ослабленных больных, перенесших травмы грудной клетки и др.) оптимальным выбором будут мукокинетики. Эти лекарственные средства способны улучшать реологические свойства бронхиального секрета и стимулировать мукоцилиарный клиренс, что создает условия для облегчения экспекторации мокроты [21, 24]. Необходимо помнить о том, что одновременный прием про-




БРОМГЕКОМБ и БРОМГЕКОМБ ЭКСПЕКТОРАНТ

Мокрота – для Бромгекomba есть работа!




Тройное действие против кашля^{1,2}


- 1 Муколитическое
Бромгексин
- 2 Отхаркивающее
Гвайфенезин
- 3 Бронхолитическое
Сальбутамол



с мерной ложечкой



ОТХАРКИВАЮЩЕЕ КОМБИНИРОВАННОЕ СРЕДСТВО
БРОМГЕКОМБ
Бромгексин + Гвайфенезин + Сальбутамол
Пропропранолол + Дезлоретин + Сальбутамол
0,5 мг + 100 мг + 2 мг
10 таблеток



ОТХАРКИВАЮЩЕЕ КОМБИНИРОВАННОЕ СРЕДСТВО
БРОМГЕКОМБ
Бромгексин + Гвайфенезин + Сальбутамол
Пропропранолол + Дезлоретин + Сальбутамол
0,5 мг + 100 мг + 2 мг
20 таблеток

Детям от 6 лет и взрослым¹

Детям от 2 лет и взрослым²

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата БРОМГЕКОМБ
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата БРОМГЕКОМБ ЭКСПЕКТОРАНТ

Реклама
АО «Фармстандарт»

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

тивокашлевых и мукоактивных препаратов недопустим.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В нередких случаях сочетания продуктивного кашля с бронхообструктивным синдромом применяются комбинированные препараты, обладающие как мукоактивными, так и бронхолитическими эффектами. При выборе оптимальной комбинации для терапии кашля с явлениями бронхообструкции необходимо учитывать ряд моментов [6, 17].

- Для профилактики реакций нежелательного лекарственного взаимодействия важно, чтобы препарат содержал не более трех активных компонентов из различных фармакологических групп, а также и не более одной активной субстанции из отдельной фармгруппы.

- Дозировка каждого действующего вещества должна быть эффективной, безопасной и позволяющей получать эффект синергизма компонентов.

- Состав препарата должен соответствовать типу и тяжести симптомов, которые необходимо купировать.

В медицине накоплен достаточный опыт применения фиксированной комбинации агониста β_2 -адренорецепторов (бронхолитика) салбутамола с мукоактивными средствами гвайфенезином и бромгексином. Эти активные компоненты действуют синергично, способствуя отхождению мокроты и разрешению кашля [25].

Фармакологические эффекты β_2 -агонистов адренорецепторов включают бронходилатацию и снижение сопротивления дыхательных путей, активизацию секреции слизи, стимуляцию восстановления реснитчатого эпителия дыхательных путей. В то же время использование адреномиметиков уменьшает одышку, связанную с бронхообструкцией, обеспечивает подавление высвобождения гистамина и лейкотриенов в бронхиальном дереве [16, 26].

Следует помнить, что при пероральном приеме салбутамола обладает несколько иными фармакокинетическими свойствами, чем при использовании в форме аэрозоля. Для стимулирующего воздействия на мукоцилиарный клиренс при приеме внутрь необходимы большие дозы β_2 -агонистов, чем при ингаляционном введении. Достижение таких доз возможно только при применении пероральной формы салбутамола, чья биодоступность составляет 50%. Прием пищи снижает скорость его абсорбции, но не влияет на биодоступность. При приеме внутрь абсорбция салбутамола высокая; 10% лекарственного вещества связывается с белками плазмы [18]. Безопасность приема перорального салбутамола, входящего в состав фиксированной комбинации с гвайфенезином и бромгексином, отмечают 85% терапевтов [22].

Гвайфенезин – природное соединение, известное более 5 столетий. Он стимулирует секрецию жидкой части бронхиальной слизи, вызывает деполимеризацию кислых мукополисахаридов, уменьшает поверхностное натяжение и адгезивные свойства мокроты, увеличивает активность мерцательного эпителия и перистальтические движения бронхиол, способствует продвижению мокроты по дыхательным путям и ее выведению. Гвайфенезин является ингредиентом многих безрецептурных лекарств от кашля во многих странах мира, который зарекомендовал себя как лекарственное средство с благоприятным профилем безопасности и переносимости у взрослых и детей [27]. Кроме того, гвайфенезин уменьшает тревожность и психогенную вегетативную симптоматику, обладает некоторым миорелаксирующим действием [28, 29]. С учетом влияния на центральную нервную систему можно предположить, что этот активный компонент фиксированной комбинации может уменьшать возможное негативное воздействие на психическое состояние адреномиметика салбутамола.

Бромгексин – муколитическое средство, характеризующееся высоким уровнем безопасности и минимальным числом нежелательных эффектов [18, 30]. Механизм его действия заключается в деполимеризации и разрушении кислых мукопротеинов и мукополисахаридных полимерных молекул мокроты, что снижает вязкость бронхиального секрета. Препарат активизирует реснички мерцательного эпителия, улучшает отхождение мокроты. Дополнительными свойствами бромгексина являются стимуляция синтеза эндогенного сурфактанта, обеспечивающего стабильность альвеолоцитов в процессе дыхания и поддерживающего реологические свойства бронхолегочного секрета, а также стимуляция синтеза секреторного IgA. Кроме того, бромгексин способствует проникновению антибиотиков в легочную ткань [30–32].

В недавнем исследовании Gholami A. et al. была обнаружена способность бромгексина конкурентно ингибировать фермент липазу, которую некоторые патогенные бактерии используют для разрушения внеклеточного матрикса организмов-хозяев. В частности, различные внеклеточные ферменты, такие как липаза, в качестве фактора патогенности использует *Pseudomonas* [33].

В ряде других исследований [34–37] было показано, что применение комбинации салбутамола с гвайфенезином и бромгексином позволяло эффективно контролировать такие симптомы, как кашель и одышка. При этом серьезных нежелательных явлений на фоне такой терапии не отмечалось. Препарат продемонстрировал высокую эффективность в лечении кашля, связанного с инфекциями нижних дыхательных путей и ХОБЛ, хорошо переносился пациентами, а его эффективность была оценена очень высоко.

Использование комбинации сальбутамола, гвайфенезина и бромгексина представляется наиболее оправданным в начальный период заболевания при относительно небольшом количестве отделяемой мокроты. В этой ситуации муколитик бромгексин позволяет увеличить количество и гидратацию мокроты, мукокинетик гвайфенезин — нормализовать вязкость, адгезивность и мукоцилиарный клиренс, а β_2 -адреномиметик (сальбутамол) — увеличить частоту биения ресничек мерцательного эпителия и скорость мукоцилиарного клиренса. При этом сальбутамол, гвайфенезин и бромгексин действуют синергично, что дает возможность оптимизировать дозировку этих действующих веществ, сохранив их терапевтический эффект и минимизировав негативные нежелательные явления [37, 38].

Недавно на фармрынке России появился новый препарат, содержащий данную комбинацию компонентов, — Бромгекомб производства компании «Фармстандарт». Он представлен двумя лекарственными формами, подходящими для использования всей семьей, — таблетками Бромгекомб, разрешенными к приему с 6 лет, и сиропом Бромгекомб экспекторант, который можно использовать уже с 2-летнего возраста [40, 41]. При этом, по данным компании, препараты имеют сравнительно доступную стоимость (роз-

ничный аудит аналитической компании IQVIA в 2022 г.: средние розничные цены на лекарственные препараты с МНН бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол в лекарственной форме сироп, формы выпуска 100 мл, 200 мл).

Бромгекомб экспекторант в форме сиропа рекомендуется взрослым и детям старше 12 лет по 10 мл (2 ч.л.) 3 раза/сут, детям в возрасте от 6 лет до 12 лет — 5–10 мл (1–2 ч.л.) 3 раза/сут, от 2 до 6 лет — 5 мл (1 ч.л.) 3 раза/сут. Препарат Бромгекомб в форме таблеток у взрослых и детей старше 12 лет используется по 1 таблетке 3 раза/сут, у детей от 6 до 12 лет — по 1/2 или 1 таблетке 3 раза/сут [40, 41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комбинация сальбутамола, бромгексина и гвайфенезина представляет собой синергичное сочетание активных веществ, оказывающих одновременно бронхолитическое, муколитическое, мукокинетическое и легкое седативное действие. Множественность действия препарата определяет целесообразность его применения практически при всех заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся явлениями мукостаза и кашля с компонентом бронхообструкции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Кашель. Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации. 2015. Доступ: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2018-9/88994-kashel_2015.pdf [дата обращения – 01.09.2023]. [Clinical guidelines. Cough. Association of General Practitioners (Family Doctors) of the Russian Federation. 2015. URL: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2018-9/88994-kashel_2015.pdf [date of access – 01.09.2023] [In Russ.]].
2. Клинические рекомендации. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов», общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов». Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 724. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724_1 [дата обращения – 01.09.2023]. [Clinical guidelines. Acute respiratory viral infections (ARVI) in adults. National Scientific Society of Infectious Diseases, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2021. ID: 724. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724_1 [date of access – 01.09.2023] [In Russ.]].
3. Dicipinigitis P.V. Currently available antitussives. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009; 22(2): 148–51. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2008.08.002>.
4. Зайцев А.А. Кашель: по страницам международных рекомендаций. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15(27): 38–49. [Zaytsev A.A. Cough: Through the pages of international recommendations. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2019; 15(27): 38–49 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-27-38-48>. EDN: RXESIB.
5. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016; 160 с. [Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. Cough. Moscow: GEOTAR-Media. 2016; 160 pp. [In Russ.]]. ISBN: 978-5-9704-3728-5.
6. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Мирошниченко Н.А., Крюков Е.В. Кашель. Методические рекомендации. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. 2021; 84 с. [Zaytsev A.A., Okovityy S.V., Miroshnichenko N.A., Kryukov E.V. Cough. Methodical recommendations. Moscow: N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital. 2021; 84 pp. [In Russ.]]. ISBN: 978-5-6045500-5-2.
7. iMonitoring. Опубликованы данные об инфекционной заболеваемости в России за 2022 год. 30 января 2023 г. Доступ: <https://www.iminfin.ru/news/514-opublikovany-dannye-ob-infektsionnoj-zabolevaemosti-v-rossii-za-2022-god> [дата обращения – 01.09.2023]. [iMonitoring. Data on infectious diseases in Russia for 2022 have been published. January 30, 2023. URL: <https://www.iminfin.ru/news/514-opublikovany-dannye-ob-infektsionnoj-zabolevaemosti-v-rossii-za-2022-god> [date of access – 01.09.2023] [In Russ.]].
8. Footitt J., Johnston S.L. Cough and viruses in airways disease: Mechanisms. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009; 22(2): 108–13. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2008.12.022>.
9. Крамарь Л.В., Ларина Т.Ю. Острые респираторные вирусные инфекции, осложненные тяжелым обструктивным синдромом: клинико-лабораторная характеристика. Современные проблемы науки и образования. 2021; (1): 59. [Kramar L.V., Larina T.Yu. Acute respiratory viral infections complicated by severe obstructive syndrome: Clinical and laboratory characteristics. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2021; (1): 59 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17513/spno.30540>. EDN: XDDDBO.

10. Yamaya M., Kikuchi A., Sugawara M., Nishimura H. Anti-inflammatory effects of medications used for viral infection-induced respiratory diseases. *Respir Investig.* 2023; 61(2): 270–83. <https://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2022.11.002>.
11. Бабак С.Л., Горбунова М.В., Малявин А.Г. Бронхообструктивный синдром в современной практике врача-терапевта. *Терапия.* 2017; 3(1): 47–53. [Babak S.L., Gorbunova M.V., Malyavin A.G. Bronchoobstructive syndrome in modern therapeutic practice. *Terapiya = Therapy.* 2017; 3(1): 47–53 [In Russ.]]. EDN: YGFTYL.
12. Bessonov N., Volpert V. Airway obstruction in respiratory viral infections due to impaired mucociliary clearance. *Int J Numer Method Biomed Eng.* 2023; e3707. <https://dx.doi.org/10.1002/cnm.3707>. Online ahead of print.
13. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Рябинин В.А. Кашлевой синдром как следствие патологии верхних дыхательных путей. *Астма и аллергия.* 2018; (3): 3–5. [Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., Ryabinin V.A. Cough syndrome as a consequence of pathology of the upper respiratory tract. *Astma i allergiya = Asthma and Allergies.* 2018; (3): 3–5 [In Russ.]]. EDN: PMBJFH.
14. Панякина М.А., Овчинников А.Ю., Коростелев С.А. Постинфекционный кашель – современный взгляд на патогенез и возможности терапии. *Вестник оториноларингологии.* 2013; (4): 78–81. [Paniakina M.A., Ovchinnikov A.Yu., Korostelev S.A. Postinfectious cough – a modern view to the pathogenesis and treatment options. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2013; (4): 78–81 [In Russ.]]. EDN: QZUPKX.
15. Вершинина М.В., Хоменя А.А., Нечаева Г.И. Сравнительная эффективность терапии инфекционного и постинфекционного кашля при острых респираторных инфекциях у взрослых. *РМЖ.* 2016; 24(16): 1073–1081. [Vershinina M.V., Khomenia A.A., Nechaeva G.I. Comparative effectiveness of therapy for infectious and post-infectious cough in acute respiratory infections in adults. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal.* 2016; 24(16): 1073–1081 [In Russ.]]. EDN: XABWZD.
16. Окочный С.В., Анисимова Н.А. Фармакологические подходы к противокашлевой терапии. *РМЖ.* 2011; 19(23): 1150–1158. [Okochiy S.V., Anisimova N.A. Pharmacological approaches to antitussive therapy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal.* 2011; 19(23): 1150–1158 [In Russ.]]. EDN: QZITVB.
17. Зайцев А.А. Кашель: проблемы и решения. *Практическая пульмонология* 2020; (2): 78–86. [Zaitsev A.A. Cough: Problems and solutions. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical Pulmonology.* 2020; (2): 78–86 [In Russ.]]. EDN: INXNII.
18. Шмелева Н.М. Комбинированные муколитики в практике врача-терапевта. *Практическая пульмонология.* 2015; (3): 80–86. [Shmeleva N.M. Combined mucolytics in the practice of a general practitioner. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical Pulmonology.* 2015; (3): 80–86 [In Russ.]]. EDN: TGHTVM.
19. Padma L. Current drugs for the treatment of dry cough. *J Assoc Physicians India.* 2013; 61(5 Suppl): 9–13.
20. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 17 (14.12.2022). Минздрав России. Доступ: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/BMP_COVID-19_V17.pdf [дата обращения – 01.09.2023]. [Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection [COVID-19]». Version 17 (12/14/2022). Ministry of Healthcare of Russia. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/BMP_COVID-19_V17.pdf [date of access – 01.09.2023] [In Russ.]].
21. Gupta R., Wadhwa R. Mucolytic Medications. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* 2023 Jan. PMID: 32644589.
22. Зайцев А.А., Белоцерковская Ю.Г. Мукоактивная и противокашлевая терапия при острых респираторных заболеваниях в реальной клинической практике. *Практическая пульмонология.* 2021; (2): 75–80. [Zaitsev A.A., Belotserkovskaya Yu.G. Mucosactive and antitussive therapy of acute respiratory diseases in real clinical practice. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical Pulmonology.* 2021; (2): 75–80 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.24412/2409-6636-2021-12694>. EDN: WAQQYP.
23. Шмелева Н.М., Шмелев Е.И. Современные аспекты мукоактивной терапии в иммунологической практике. *Терапевтический архив.* 2013; 85(3): 107–109. [Shmeleva N.M., Shmelev E.I. Mucosactive therapy in pulmonological practice: Current aspects. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2013; 85(3): 107–109 [In Russ.]]. EDN: PZBTJF.
24. Shankar P.S., Korukonda K., Bendre S. et al. Diagnoses and management of adult cough: An Indian Environmental Medical Association (EMA) position paper. *Respir Med.* 2020; 168: 105949. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105949>.
25. Сергиенко А.В., Ивашев М.Н. Фармакодинамический синергизм Аскорила. *Международный журнал экспериментального образования.* 2015; (11–1): 38. [Sergienko A.V., Ivashev M.N. Pharmacodynamic synergism of Ascoril. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya = International Journal of Experimental Education.* 2015; (11–1): 38 [In Russ.]]. EDN: UGRBBJ.
26. Marques L., Vale N. Salbutamol in the management of asthma: A review. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(22): 14207. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms232214207>.
27. Albrecht H.H., Dicipinigtis P.V., Guenin E.P. Role of guaifenesin in the management of chronic bronchitis and upper respiratory tract infections. *Multidiscip Respir Med.* 2017; 12: 31. <https://dx.doi.org/10.1186/s40248-017-0113-4>.
28. Ohar J.A., Donohue J.F., Spangenthal S. The role of guaifenesin in the management of chronic mucus hypersecretion associated with stable chronic bronchitis: A comprehensive review. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2019; 6(4): 341–49. <https://dx.doi.org/10.15326/jcopdf.6.4.2019.0139>.
29. Seagrave J., Albrecht H.H., Hill D.B. et al. Effects of guaifenesin, N-acetylcysteine, and ambroxol on MUC5AC and mucociliary transport in primary differentiated human tracheal-bronchial cells. *Respir Res.* 2012; 13(1): 98. <https://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-13-98>.
30. Zanasi A., Mazzolini M., Kantar A. A reappraisal of the mucosactive activity and clinical efficacy of bromhexine. *Multidiscip Respir Med.* 2017; 12: 7. <https://dx.doi.org/10.1186/s40248-017-0088-1>.
31. Afrooghe A., Babaei M., Shayan M. et al. Therapeutic potential of bromhexine for acute itch in mice: Involvement of TMPPRS2 and kynurenine pathway. *Int Immunopharmacol.* 2023; 117: 109919. <https://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109919>.
32. Dretic V., Timmins G.S. Enhancement of lung levels of antibiotics by ambroxol and bromhexine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019; 15(3): 213–18. <https://dx.doi.org/10.1080/17425255.2019.1578748>.
33. Gholami A., Minai-Tehrani D., Eftekhari F. Bromhexine and its inhibitory effect on lipase – kinetics and structural study. *Arch Physiol Biochem.* 2022; 128(6): 1687–92. <https://dx.doi.org/10.1080/13813455.2020.1788606>.
34. Prabhu Shankar S., Chandrashekhara S., Bolmall C.S., Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaifenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaifenesin or bromhexine in productive cough: A randomised controlled comparative study. *J Indian Med Assoc.* 2010; 108(5): 313–14, 316–18, 320.
35. Ainapure S.S., Desai A., Korde K. Efficacy and safety of Ascoril in the management of cough – National Study Group report. *J Indian Med Assoc.* 2001; 99(2): 111, 114.

36. Jayaram S., Desai A. Efficacy and safety of Ascoril expectorant and other cough formula in the treatment of cough management in paediatric and adult patients – a randomised double-blind comparative trial. *J Indian Med Assoc.* 2000; 98(2): 68–70.
37. Нургожин Т.С., Гуляев А.Е., Ермакбаева Б.А. с соавт. Результаты международного многоцентрового неинтервенционного клинического исследования эффективности и безопасности Аскорила экспекторанта при лечении кашля, проведенного в Республике Казахстан и в Республике Узбекистан. *Клиническая медицина.* 2013; 91(6): 50–55. [Nurgozhin T.S., Guliaev A.E., Ermakbaeva B.A. et al. Results of international multicentre non-interventional clinical study of the effectiveness and safety of Ascoril expectorant for the treatment of cough in Kazakhstan and Uzbekistan. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine.* 2013; 91(6): 50–55 [In Russ.]]. EDN: QIURWB.
38. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Королева Т.В., Королева М.Е. Комбинированный препарат Аскорил при лечении больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив.* 2013; 85(8): 91–94. [Grigorieva N.Yu., Kuznetsov A.N., Koroleva T.V., Koroleva M.E. The combined drug Ascoril in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease concurrent with coronary heart disease]. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2013; 85(8): 91–94 [In Russ.]]. EDN: RBMNMJ.
39. Васильева О.С., Гущина Е.Е. Аскорил в лечении заболеваний дыхательной системы: новое об известном. *PMЖ.* 2012; 20(26): 1344–1348. [Vasilyeva O.S., Gushchina E.E. Ascoril in the treatment of diseases of the respiratory system: New information about what is known. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal.* 2012; 20(26): 1344–1348 [In Russ.]]. EDN: PPDSDF.
40. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата БРОМГЕКОМБ экспекторант. РУ: ЛП-006723 от 26.01.21. Доступ: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dfe2d274-f099-49b6-a0e1-75012489026e (дата обращения – 01.09.2023). [State Register of Medicines of the Ministry of Healthcare of Russia. Instructions for medical use of the medicinal product BROMGECOMB expectorant. Registration certificate: ЛП-006723 dated 26.01.21. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dfe2d274-f099-49b6-a0e1-75012489026e (date of access – 01.09.2023) [In Russ.]].
41. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата БРОМГЕКОМБ. РУ: ЛП-№(000324)-(IPF-RU) от 27.07.21. Доступ: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ed9352c0-f954-4203-8cef-5b41588a32a0 (дата обращения – 01.09.2023). [State Register of Medicines of the Ministry of Healthcare of Russia. Instructions for medical use of the medicinal product BROMGECOMB. Registration certificate: ЛП-№(000324)-(IPF-RU) dated 27.07.21. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ed9352c0-f954-4203-8cef-5b41588a32a0 (date of access – 01.09.2023) [In Russ.]].

Поступила/Received: 24.03.2023

Принята в печать/Accepted: 24.09.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ольга Алексеевна Мубаракшина, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. E-mail: mubarakshina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6799-6322>

Марина Николаевна Сомова, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6511-4098>

Галина Александровна Батищева, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. E-mail: bat13@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4771-7466>

ABOUT THE AUTHORS:

Olga A. Mubarakshina, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of clinical pharmacology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 394036, Voronezh, 10 Studencheskaya Str. E-mail: mubarakshina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6799-6322>

Marina N. Somova, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of clinical pharmacology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 394036, Voronezh, 10 Studencheskaya Str. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6511-4098>

Galina A. Batishcheva, MD, professor of the Department of clinical pharmacology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 394024, Voronezh, 10 Studencheskaya Str. E-mail: bat13@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4771-7466>



ДАЙДЖЕСТ МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫХ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПОД ЭГИДОЙ ИЛИ ПРИ СОУЧАСТИИ РНМОТ (СЕНТЯБРЬ 2023 г.)

14–15 СЕНТЯБРЯ, ЯКУТСК

99-Я МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РНМОТ

IV СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ) С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

В качестве соорганизаторов мероприятий выступили Российское научное медицинское общество терапевтов



(РНМОТ), Европейская федерация внутренней медицины (EFIM), Международное общество внутренней медицины (ISIM), Общество врачей России (ОВР), министерство здравоохранения Республики Саха (Якутия) и Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова».

На церемонии открытия мероприятий с приветственным словом выступили:

- **А.И. Мартынов**, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент РНМОТ, академик РАН, д.м.н., профессор;

- **Л.Н. Афанасьева**, министр здравоохранения Республики Саха (Якутия), к.м.н.;

- **Е.Э. Соловьев**, проректор по науке и инновациям федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», кандидат геолого-минералогических наук;

- **Н.М. Гоголев**, директор медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, к.м.н.;

- **В.Г. Кривошапкин**, профессор медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, председатель научно-практического общества терапевтов Республики Саха (Якутия), председатель якутского регионального отделения РНМОТ, д.м.н., профессор;

- **Н.Е. Егорова**, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, общей гигиены и биоэтики медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», к.м.н.

Научная программа включала 19 заседаний в четырех залах в рамках восемнадцати секций:

- Некоторые вопросы внутренней медицины.
- Ревматолог – терапевту. Совместная секция РНМОТ и НИИ ревматологии. Часть 1.
- Ревматолог – терапевту. Совместная секция РНМОТ и НИИ ревматологии. Часть 2.
- Актуальные вопросы на приеме у врача первичного звена.
- Пациент с дисплазией соединительной ткани на приеме.
- Новые горизонты междисциплинарных вопросов в клинике внутренних болезней – международный взгляд.
- Состояние гастроэнтерологической помощи и перспективы развития в Республике Саха (Якутия).
- Актуальные вопросы и перспективы развития пульмонологии в Республике Саха (Якутия). Часть 1.
- Актуальные вопросы и перспективы развития пульмонологии в Республике Саха (Якутия). Часть 2.
- Первичная медико-санитарная помощь: перспективы и возможности достижения в Республике Саха (Якутия).



- Трансформация оказания медицинской помощи гражданам старшего поколения. Развитие гериатрической службы. Часть 1;

- Трансформация оказания медицинской помощи гражданам старшего поколения. Развитие гериатрической службы. Часть 2;

- Состояние кардиологической помощи и перспективы развития в Республике Саха (Якутия);

- Частные вопросы в клинике внутренних болезней – взгляд молодых терапевтов;

- Состояние нефрологической службы и перспективы развития в республике Саха (Якутия);

- Частные вопросы в практике врача терапевта – расставляем акценты;

- Коморбидный пациент на приеме у терапевта;

- Эндокринолог–терапевту. Часть 1.

Мероприятие, в котором приняли участие 9 членов президиума РНМОТ, 3 члена РАН, 14 профессоров, проводилось 2 дня, было аккредитовано в системе НМО и обеспечено 9-ю кредитами по двенадцати врачебным специальностям: терапия, лечебное дело, общая врачебная практика (семейная медицина), ревматология, неврология, пульмонология, гастроэнтерология, клиническая фармакология, кардиология, эндокринология, нефрология, организация здравоохранения и общественного здоровья. В мероприятии приняли участие 1798 слушателей. Всего за два дня прозвучало 85 докладов лекторов из 18 городов и 3 стран (Россия, Казахстан, Кыргызстан).

19 СЕНТЯБРЯ, ГРОЗНЫЙ

КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ СКФО «ДИАЛОГИ О ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЕ»

В качестве соорганизаторов мероприятия выступили Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ), Европейская федерация внутренней медицины (EFIM), Международное общество внутренней медицины (ISIM), Общество врачей России (ОВР), министерство здравоохранения Чеченской Республики и Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чеченский государственный университет государственный университет им. А.А. Кадырова».

На церемонии открытия с приветственным словом выступили:



- **А.Г. Малявин**, главный внештатный специалист-пульмонолог ЦФО РФ, профессор кафедры фтизиотриии и пульмонологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, генеральный секретарь РНМОТ, д.м.н.;

- **М.Н. Оздемиров**, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике ГБУ «Клинической больницы № 1 г. Грозного», заведующий терапевтическим отделением;

- **П.А. Фадеев**, заместитель министра здравоохранения Чеченской Республики;

- **Х.М. Батаев**, директор медицинского института Чеченского государственного университета;

- **Ж.Д. Кобалава**, вице-президент РНМОТ, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсами кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, член-корр. РАН, д.м.н., профессор.

Научная программа мероприятия включала 7 заседаний в двух залах, в программе было заявлено шесть секций:

- Некоторые вопросы внутренней медицины. Ревматолог – терапевту.



- Рациональная профилактика и терапия респираторных вирусных инфекций.
- «Горячие вопросы» из практики терапевта.
- Влияние дефицитов на коморбидного пациента.
- Коморбидный пациент на приеме у врача первичного звена.
- Особенности ведения пациента с сердечными заболеваниями.

Научно-образовательное мероприятие, в котором приняло участие 5 членов президиума РНМОТ, 4 члена РАН, 9 профессоров, проводилось один день, было аккредитовано в системе НМО и обеспечено 6-ю кредитами по семи врачебным специальностям: терапия, общая врачебная практика (семейная медицина), ревматология, кардиология, неврология, пульмонология, клиническая фармакология. В мероприятии приняли участие 1323 слушателя, представлено 29 докладов лекторов из 6 городов России.

22 СЕНТЯБРЯ, АСТРАХАНЬ

ЦИКЛ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ СЕМИНАРОВ РНМОТ «КОМОРБИДНОСТЬ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»

Во время открытия с приветствием выступили:

- **С.Н. Смирнова**, первый заместитель министра здравоохранения Астраханской области;
- **А.И. Мартынов**, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент РНМОТ, академик РАН, д.м.н., профессор;
- **А.Г. Малявин**, главный внештатный специалист-пульмонолог ЦФО РФ, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, генеральный секретарь РНМОТ, д.м.н., профессор;
- **Б.Н. Левитан**, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования Астраханского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор.

Кроме выступивших с приветственным словом и представивших доклады на мероприятии **А.И. Мартынова**, **А.Г. Малявина** и **Б.Н. Левитана**, доклады представили:

- **Л.З. Болиева**, заведующая кафедрой фармакологии с клинической фармакологией ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России, главный внештатный специалист – пульмонолог Минздрава РСО–Алания, член Президиума РНМОТ, д.м.н., профессор;
- **И.Г. Козлов**, профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств Сеченовского университета, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, вице-президент Российского научного общества иммунологов, д.м.н., профессор;
- **Ю.В. Полякова**, заведующая консультативно-диагностическим отделением ФГБНУ «НИИ клинической и



экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского», врач-ревматолог, к.м.н.;

- **Л.П. Воронина**, заведующая кафедрой клинической иммунологии с курсом последипломного образования, декан лечебного факультета Астраханского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор;
- **Т.Р. Касьянова**, главный внештатный специалист-пульмонолог МЗ АО, профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования Астраханского государственного медицинского университета, д.м.н.;
- **А.А. Демидов**, заведующий кафедрой госпитальной терапии Астраханского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор;
- **Н.Г. Андросюк**, доцент кафедры поликлинического дела и скорой медицинской помощи с курсом семейной медицины Астраханского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент.

Основные темы докладов мероприятия:

- Неалкогольная жировая болезнь печени как печеночный компонент метаболического синдрома.
- Болевой синдром в практике терапевта.
- Нестероидные противовоспалительные препараты. Проблема безопасности.
- Лечебная тактика при остром бронхите.
- Современные аспекты кардиореспираторной коморбидности.
- ХОБЛ в 2023 году: что нового?
- Особенности назначения медикаментозной терапии лицам пожилого возраста.
- Нарушения липидного обмена в практике врача-терапевта.

Сертификаты НМО с четырьмя баллами получили 1082 практикующих врачей. В фойе была развернута выставка фармацевтических компаний «Биотехнос», «Солофарм», а на стенде РНМОТ была представлена возможность получить заинтересовавший журнал «Терапия».



Мероприятия РНМОТ II полугодие 2023

99-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ. IV Съезд терапевтов республики Саха (Якутия)	Якутск (ДВФО)	14–15 сентября
Конгресс терапевтов СКФО «Диалоги о внутренней медицине»	Грозный (СКФО)	19 сентября
Семинар «Коморбидность в клинической практике»	Астрахань (ЮФО)	22 сентября
100-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ	Архангельск (СЗФО)	28 сентября
Семинар «Коморбидность в клинической практике»	Барнаул (СибФО)	6 октября
101-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ	Чебоксары (ПФО)	12 октября
Семинар «Коморбидность в клинической практике»	Красноярск (СибФО)	13 октября
Научно-практическая конференция «Диалоги о внутренней медицине»	Саранск (ПФО)	20 октября
VIII Съезд терапевтов Южного федерального округа	Ростов-на-Дону (ЮФО)	26 октября
18-Й НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ	Москва (ЦФО)	20–22 ноября
102-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ	Омск (СФО)	30 ноября
103-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ	Саратов (ПФО)	7 декабря
104-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ	Ярославль (ЦФО)	15 декабря
Научно-практическая конференция «Диалоги о внутренней медицине»	Магас (СКФО)	20 декабря
Научно-практическая конференция «Диалоги о внутренней медицине»	Владикавказ (СКФО)	22 декабря

На правах рекламы



ПОДПИСКА

ТЕРАПИЯ

www.bionika-media.ru

«Терапия» – научно-практический рецензируемый журнал, официальное издание Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ).

Главный редактор журнала – президент РНМОТ, академик РАН, профессор А.И. Мартынов.

www.therapy-journal.ru

Предлагаем вам оформить подписку на журнал «Терапия» с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

Стоимость подписки на 2024 год:

Годовая подписка 1 990 руб. 00 коп.
Годовая подписка 3 550 руб. 00 коп.

каждому оформившему годовую подписку – в подарок приложение «Алгоритмы диагностики и лечения» (два выпуска в год)

Оформить подписку вы можете на портале www.bionika-media.ru или обратившись по телефону 8 (495) 786 25 41 и по e-mail: podpiska@bionika.ru



14-16 ноября 2023 · Москва

XXVII

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС 2023



Российский онкологический конгресс – крупнейшее национальное онкологическое мероприятие в Европе с международным участием. Конгресс проводится Национальным медицинским исследовательским центром онкологии имени Н.Н. Блохина и Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) под эгидой Ассоциации онкологов России.

В программе будут представлены выступления ведущих отечественных и зарубежных онкологов, освещающие основные достижения в диагностике и лечении злокачественных опухолей за последний год.

Планируется проведение выставки крупнейших фармацевтических компаний, представленных на российском рынке.



rosoncweb.ru

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ ТЕРАПИЯ

Уважаемые коллеги!

Статьи высылайте на e-mail: abramova@bionika-media.ru внимательно ознакомившись с требованиями, изложенными ниже. Просьба указать в письме являетесь ли Вы членом РНМОТ. Журнал является официальным изданием РНМОТ и работы его членов, при сохранение всех требований к статьям, рассматриваются к публикации в первоочередном порядке.

1. Титульный лист должен содержать: ФИО автора (-ов); название статьи; место работы авторов; город.

2. **Размер статей**, включая рисунки, таблицы, схемы, литературу, аннотацию и ключевые слова, **не должен превышать 15 страниц (шрифт Times New Roman 12, полуторным интервалом).**

3. **Оригинальные статьи (оригинальные исследования)** должны иметь следующие разделы: краткое введение, цель, материал и методы, результаты и обсуждение, заключение или выводы.

4. В разделе «Материал и методы» в оригинальных исследованиях, наряду с прочим, должны быть указаны:

- дизайн исследования;
- критерии включения и невключения в исследование;
- информация об этической экспертизе и наличии информированного согласия пациентов;
- ограничения/недостатки представленных данных.

5. К статье должны быть приложены аннотация и ключевые слова.

6. **Объем аннотации** для оригинальных исследований – **не более 1500 знаков с пробелами**, для статей из других рубрик – **не более 1000 знаков с пробелами**. В случае оригинальных исследований аннотация должна включать те же разделы, что и сама статья: введение, цель, материал и методы, результаты, заключение. К статьям иных рубрик прилагается неструктурированная аннотация, но обязательно указывается цель работы. **Аннотация должна быть информативной (без общих фраз), содержательной (отражать основное содержание и вывод).**

7. В обзорных статьях, посвященных анализу результатов клинических исследований/метаанализов, наряду с целью обзора, следует указывать методологию работы – из каких баз данных и за какой срок брались анализируемые источники.

8. **Ключевые слова** должны соответствовать теме статьи и отражать ее предметную, терминологическую область. Желательно избегать обобщенных и многозначных слов, а также словосочетаний с причастными оборотами.

9. **Таблицы** должны иметь название и ссылку в тексте в круглых скобках. Все цифры в таблицах

должны соответствовать цифрам в тексте, обязательна их статистическая обработка. При использовании в таблице символов (*, ** и т.п.) смысл их объясняется в примечании под таблицей.

10. **Рисунки** должны иметь название и ссылку на них в тексте в круглых скобках. Рисунки (графики, диаграммы), представленные в электронном виде, должны быть в отдельных файлах с расширением TIFF, BMP, JPEG, PPT. Разрешение фото – от 300 dpi.

11. **Количество рисунков – не более 5, таблиц – не более 5.**

12. **Список литературы (не более 50 источников)** должен включать работы отечественных и зарубежных авторов за последние 5–7 лет. Библиографические ссылки в тексте должны даваться номерами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, который формируется в порядке цитирования. Ответственность за правильность данных в указателе литературы несет автор.

Пример оформления источников литературы:

1. *Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь – 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. Научно-практическая ревматология. 2021; 1: 5–30. [Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2021; 1: 5–30 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30.*

2. *Calders P., Van Ginckel A. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in knee and/or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2018; 47(6): 805–13. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.016.*

13. Необходимо указывать сведения о каждом авторе по следующему шаблону:

Дмитрий Иванович Хворостов, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Североморский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 454345, г. Североморск, ул. Кириленко д. 45а.

E-mail: hvorost@bk.ru. ORCID: 0000-0004-7034-8812

14. В случае оригинальных исследований вместе со статьей желательно рекомендательное письмо организации, на базе которой проводилось исследование (вуз, НИИ, ЛПУ и т.п.)



Милурит®

ЕВРОПЕЙСКИЙ АЛЛОПУРИНОЛ С ПОКАЗАНИЕМ «ВСЕ ВИДЫ ГИПЕРУРИКЕМИИ»¹

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ ГИПЕРУРИКЕМИИ²

Пациенты с АГ²

ЦУ МК:
не выше **360**
мкмоль/л

Пациенты с АГ
и высоким ССР²

ЦУ МК:
не выше **300**
мкмоль/л



2 000001 245309 02.09.2022



С инструкцией по медицинскому применению Милурит® и дополнительной информацией о проблеме гиперурикемии можно ознакомиться по ссылке:

ЦУ – целевые уровни, АГ – артериальная гипертензия, ССР – сердечно-сосудистый риск, МК – мочевая кислота.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милурит® (таблетки). Регистрационное удостоверение ЛП-МР(000082)-(Р)-РД от 14.10.2020. Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по мед. применению.

2. Чазова И.Е. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 14. – № 4. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190466.

ООО «ЭГИС-РУС»

Россия, 121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д. 19, блок В, этаж 13

Телефон: +7 (495) 363-39-66; Факс: +7 (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www: ru.egis.health



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



↓ **СНИЖАЕТ ЧИСЛО
ОБОСТРЕНИЙ БОЛИ² И
ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ОА³**



**ЕДИНСТВЕННЫЙ
БИОАКТИВНЫЙ
КОНЦЕНТРАТ**

ПРИРОДНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ⁴



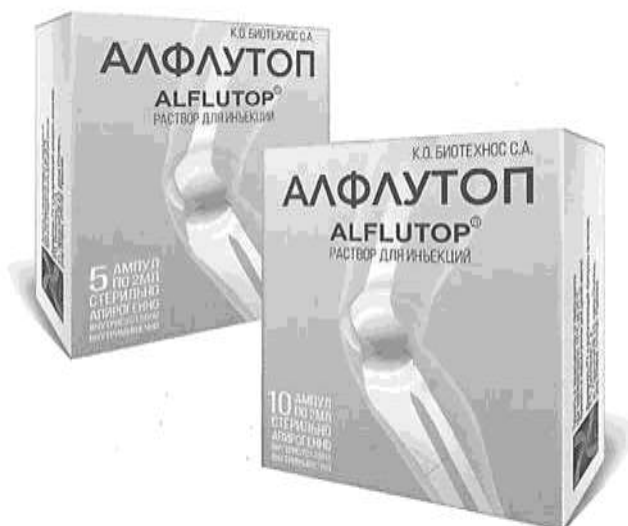
**ОБШИРНАЯ
ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ
БАЗА**

В Т. Ч. ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ⁵



**90% ПАЦИЕНТОВ
ПРИВЕРЖЕНЫ**

К ТЕРАПИИ АЛФЛУТОПОМ⁶



БИОТЕХНОС
ALFLUTOP.RU
ЗДОРОВЬЕСУСТАВОВ.РФ

115432, Москва,
пр-т Андропова, д. 18, к.6,
тел. +7 (495) 150-24-71.

1. Согласно данным базы ООО «Айкьюна Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», на российском розничном рынке по итогам 2021 года бренд Алфлутоп является лидером по объему продаж в упаковках, в рублях в оптовых ценах и в евро в оптовых ценах среди лекарственных препаратов группы M05 «Прочие препараты для лечения нарушений костно-мышечной системы» (Классификация ЕРМРА). 2. Левин О. С. Как предупредить хронизацию боли в спине: роль хондропротекторов. Consilium medicum. 2015; 17 (2): 75-78. 3. Светлова М. С. Рентгенологическое прогрессирование остеоартрита коленных суставов на фоне длительного лечения Алфлутопом (5-летнее наблюдение). 2017. Медицинский совет ревматологии. 4. В фармакотерапевтической группе «репарации стимулятор природного происхождения» лекарственных препаратов, зарегистрированных в РФ. Инструкция по медицинскому применению препарата Алфлутоп ПН⁰12210/01. 5. А. Е. Каратеев. Биоактивный концентрат морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020; 14 (4): 111-124. 6. И. Хрысьнов, В. Крысанова, В. Ермакова. Фармакоэкономический анализ применения симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия в лечении остеоартрита. Фармакология и фармакотерапия. 2022; №2. Ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Алфлутоп РУ ПН⁰12210/01 gfs.rosminzdrav.ru. Информация для работников здравоохранения с распространением на медицинских мероприятиях.

РЕКЛАМА