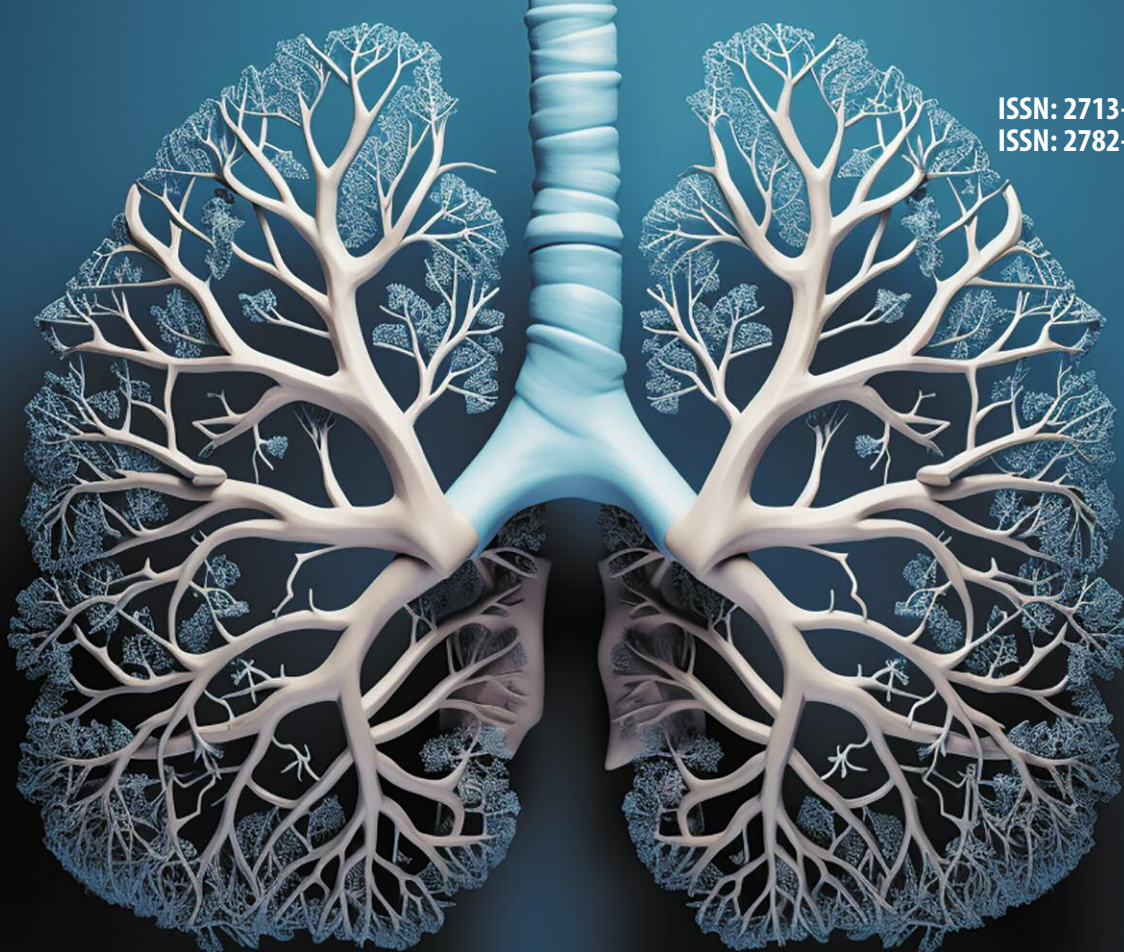


ISSN: 2713-2552 (Print)
ISSN: 2782-5671 (Online)



Изображение создано с помощью нейросети Midjourney (Миджорни)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ (ВАК)

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

**ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА:
вопросы респираторной медицины**

Коморбидный больной ХОБЛ
Вопросы диагностики туберкулеза
Ревматоидные узелки в легких:
клинические случаи
Тяжелая аспирационная пневмония
при дивертикуле Ценкера

Также в номере:
Атипичное течение
макроглобулинемии
«под маской» анемии
Амиодарон-индуцированные
поражения кожи

№8 ТОМ 4
2023



портал
CON-MED.RU



Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министрства науки и высшего образования РФ журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

2023 / Том 4 / №8

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА
Леонид Иванович Дворецкий,
д-р мед. наук, проф.,
ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF

Leonid I. Dvoretzky, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА:
ВОПРОСЫ РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА
Курбачева Оксана Михайловна
д-р мед. наук, проф., ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии»
ФМБА России; доц. каф. клин. аллергологии и иммунологии,
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF OF ISSUE

Oksana M. Kurbacheva, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

ММА «МЕДИАМЕДИКА»
Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37
Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83
Сайт: con-med.ru
E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Научный редактор: Д.А. Катаев

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Направления

«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» –
Т.А. Романовская

Направления

«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» –
С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы:

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-78139 от 13.03.2020.

Адрес редакции: 115054, Москва,
Жуков проезд, д. 19, эт. 2, пом. XI

Издатель: ООО «ММА «МЕДИАМЕДИКА»
127055, Москва, а/я 37

Адрес типографии:

125130, Москва, ул. Клара Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6

Периодичность: 12 номеров в год.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Каталог «Почта России» ПН172.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация на сайте <http://klin-razbor.ru/>
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции. Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции. Все права защищены. 2023 г.

Журнал распространяется бесплатно.

Дата выхода: 07.12.2023

Возрастное ограничение 16+

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

| ГЛАВНАЯ ТЕМА <i>Обзор</i> | MAIN TOPIC <i>Review</i> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Противогистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний: не все так просто, как кажется! И.С. Гушчин, О.М. Курбачева, П.С. Осипова | Antihistamines in the treatment of allergic diseases: not as simple as it seems! I.S. Guschin, O.M. Kurbacheva, P.S. Osipova |
| 6 | 6 |
| Оригинальная статья Аллерген-специфическая иммунотерапия в сочетании с иммунобиологической терапией у пациентов, страдающих среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой Д.С. Куличенко, К.С. Павлова, О.М. Курбачева, Н.И. Ильина | Original article Allergy immunotherapy in combination with biological therapy in moderate and severe asthma D.S. Kulichenko, K.S. Pavlova, O.M. Kurbacheva, N.I. Ilina |
| 13 | 13 |
| Клинический случай Персонализированный подход к выбору и проведению генно-инженерной иммунобиологической терапии у пациентов с бронхиальной астмой и полипозным риносинуситом: разбор клинического случая К.С. Павлова, Д.О. Тимошенко, М.А. Родионова, О.М. Курбачева, Н.И. Ильина | Clinical Case Personalized approach to the biologicals selection and therapy in patients with asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps: clinical case analysis K.S. Pavlova, D.O. Timoshenko, M.A. Rodionova, O.M. Kurbacheva, N.I. Ilina |
| 24 | 24 |
| Клинический случай Бронхиальная астма и спорт И.И. Исакова | Clinical Case Current trends in the treatment of bronchial asthma I.I. Isakova |
| 29 | 29 |
| Обзор Коморбидный больной хронической обструктивной болезнью легких Л.И. Дворецкий | Review Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease patient L.I. Dvoretzky |
| 33 | 33 |
| Обзор Комплексный подход к терапии острых респираторных вирусных инфекций Е.Н. Попова, Л.А. Пономарева, А.А. Чинова, А.И. Андрианов | Review Multifaceted approach to treatment of acute respiratory viral infections E.N. Popova, L.A. Ponomareva, A.A. Chinova, A.I. Andrianov |
| 42 | 42 |
| Оригинальная статья Сложность диагностики туберкулеза в учреждениях общей лечебной сети Е.В. Корж, Н.А. Подчос, А.Ф. Завгородний, С.А. Искевич | Original article Difficulty of tuberculosis diagnostics in general health care institutions E.V. Korzh, N.A. Podchos, A.F. Zavgornodny, S.A. Iskevich |
| 46 | 46 |
| РЕВМАТОЛОГИЯ Клинический случай Ревматоидные узелки в легких: сложности диагностики и терапии А.В. Сарapulova, О.В. Теплякова, С.Е. Шай | REUMATOLOGY Clinical Case Rheumatoid nodules in the lungs: difficulties of diagnosis and therapy A.V. Sarapulova, O.V. Teplyakova, S.E. Shai |
| 54 | 54 |
| Обзор Гидролизированный морской коллаген в комплексной терапии дегенеративно-дистрофических изменений опорно-двигательного аппарата Д.И. Трухан, Д.С. Иванова | Review Hydrolyzed marine collagen in complex therapy of degenerative-dystrophic changes in the musculoskeletal system D.I. Trukhan, D.S. Ivanova |
| 60 | 60 |
| КАРДИОЛОГИЯ Оригинальная статья Связь уровней галектина-3 и мозгового натрийуретического пептида с типом ремоделирования левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца после аорто-коронарного шунтирования Ю.А. Стяжкина, И.Ф. Гришина, Т.Ф. Перетолчина, Н.Б. Поletaeva, О.В. Николаенко | CARDIOLOGY Original article Relationship of galectin-3 and brain natriuretic peptide levels with the type of left ventricle remodeling in patients with coronary heart disease after coronary artery bypass graft Y.A. Styazhkina, I.F. Grishina, T.F. Peretolchina, N.B. Poletaeva, O.V. Nikolaenko |
| 68 | 68 |
| ЭНДОКРИНОЛОГИЯ Обзор Роль контроля гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа К.В. Овсянников, Е.А. Праскурничий | ENDOCRINOLOGY Review Role of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus K.V. Ovsyannikov, E.A. Praskurnichiy |
| 74 | 74 |
| ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ Обзор Гастроэнтерологические проблемы бариатрической хирургии Е.Ю. Плотникова, Г.И. Колпинский, И.Н. Семенчук, К.А. Краснов | GASTROENTEROLOGY Review Gastroenterological problems of bariatric surgery E.Yu. Plotnikova, G.I. Kolpinsky, I.N. Semenchuk, K.A. Krasnov |
| 83 | 83 |
| Клинический случай Гигантский дивертикул Ценкера с непроходимостью пищевода и тяжелой аспирационной пневмонией О.С. Аришева, М.А. Карнаушкина, А.Д. Струтынская, Аммар Ракан Дея (Мохаммад Хади), А.О. Соснина | Clinical Case Giant Zenker's diverticulum with esophageal obstruction and severe aspiration pneumonia O.S. Arisheva, M.A. Karnauzhkina, A.D. Strutynskaya, A.R. Deia (Mohammad Hadi), A.O. Sosnina |
| 93 | 93 |
| ГЕМАТОЛОГИЯ Клинический случай Атипичное течение макроглобулинемии «под маской» анемии (клиническое наблюдение) С.М. Хохлова, О.Н. Пасюта, Ю.Б. Червякова, М.А. Громова, Ю.Г. Патраман, М.Р. Мазра, А.А. Копелев, Т.О. Мышляева | HEMATOLOGY Clinical Case Macroglobulinemia: hidden by anemia (clinical case report) S.M. Khokhlova, O.N. Pasyuta, Ju.B. Chervyakova, M.A. Gromova, Ju.G. Patraman, M.R. Mazra, A.A. Kopelev, T.O. Myshlyeva |
| 101 | 101 |
| ДЕРМАТОЛОГИЯ Обзор Амидарон-индуцированные поражения кожи Д.И. Трухан, М.Ю. Рожкова, И.А. Викторова | DERMATOLOGY Review Amidaron-induced skin lesions D.I. Trukhan, M.Yu. Rozhkova, I.A. Viktorova |
| 106 | 106 |
| ГЕРИАТРИЯ Оригинальная статья Интерлейкин-6 у больных пожилого и старческого возраста с трофическими язвами нижних конечностей С.В. Тополянская, Л.И. Бубман, В.В. Карпов, А.И. Нечаев, С.О. Хан, Ю.Ю. Васильева, К.А. Лыткина, Г.Г. Мелконян, С.А. Рачина, Л.И. Дворецкий | GERIATRICS Original article Interleukin-6 in old patients with trophic ulcers of the lower extremities S.V. Topolyanskaya, L.I. Bubman, V.V. Karpov, A.I. Nechaev, S.O. Khan, Yu.Yu. Vasilyeva, K.A. Lytkina, G.G. Melkonyan, S.A. Ratchina, L.I. Dvoretzky |
| 112 | 112 |

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Дворецкий Леонид Иванович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

Айнабекова Баян Алыкеновна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Трухан Дмитрий Иванович,
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Бордин Дмитрий Станиславович,
д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»,
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Губергриц Наталья Борисовна,
д-р мед. наук, проф., многопрофильная клиника «Инто Сана» (Одесса, Украина)

Пиманов Сергей Иванович,
д-р мед. наук, проф., УО ВГМУ (Витебск, Республика Беларусь)

Плотникова Екатерина Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КеМГМУ (Кемерово, Россия)

Рахметова Венера Саметовна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Самсонов Алексей Андреевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

Ройтман Евгений Витальевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ

Габидулина Рушанья Исмагиловна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КГМУ (Казань, Россия)

Дубровина Светлана Олеговна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ (Ростов-на-Дону, Россия)

Зефирова Татьяна Петровна,
д-р мед. наук, проф., КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)

Оразов Мекан Рахимбердыевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Пестрикова Татьяна Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Дворянкова Евгения Викторовна,
д-р мед. наук, ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической
фармакологии» РАН (Москва, Россия)

Корсунская Ирина Марковна,
д-р мед. наук, ГБУЗ «МНПЦ дерматовенерологии и косметологии» (Москва, Россия)

Тамразова Ольга Борисовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Батырбеков Канат Умирзакович,
канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр»
(Астана, Казахстан)

Сивкозов Илья Владимирович,
канд. мед. наук, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» (Москва, Россия)

КАРДИОЛОГИЯ

Ежов Марат Владиславович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

Карпов Юрий Александрович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

Остроумова Ольга Дмитриевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Сергиенко Игорь Владимирович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Духанин Александр Сергеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Зырянов Сергей Кенсариневич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна,
д-р мед. наук, АНО «МО "Стресс под контролем"» (Москва, Россия)

Замерград Максим Валерьевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Камчатнов Павел Рудольфович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Лихтерман Леонид Болеславович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
(Москва, Россия)

Путилина Марина Викторовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Федорова Наталия Владимировна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

ОНКОЛОГИЯ

Иванов Сергей Анатольевич,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Рязанцев Сергей Валентинович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» (Санкт-Петербург, Россия)

Свиштушкин Валерий Михайлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

Аведисова Алла Сергеевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» (Москва, Россия)

Медведев Владимир Эрнстович,
канд. мед. наук, ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Сиволап Юрий Павлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Зайцев Андрей Алексеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)

Попова Елена Николаевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

Синопальников Александр Игоревич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

УРОЛОГИЯ

Аль-Шукри Адел Сальманович,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
(Санкт-Петербург, Россия)

Белый Лев Евгеньевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО УлГУ (Ульяновск, Россия)

Борисов Владимир Викторович,
д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов (Москва, Россия)

Раснер Павел Ильич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Бирюкова Елена Валерьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Батрак Галина Алексеевна,
д-р мед. наук, доц., проф., ФГБОУ ВО «Ивановская ГМА» (Иваново, Россия)

Галстян Гагик Радикович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва, Россия)

Петунина Нина Александровна,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Leonid I. Dvoretzky,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

Bayan A. Ainabekova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)
Dmitry I. Trukhan,
Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Dmitry S. Bordin,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Natalia B. Gubergrits,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic "Into-Sana" (Odessa, Ukraine)
Sergei I. Pimanov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)
Ekaterina Yu. Plotnikova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)
Venera S. Rakhmetova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)
Aleksei A. Samsonov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

Rushanya I. Gabidullina,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)
Svetlana O. Dubrovina,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Tatiana P. Zefirova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)
Mekan R. Orazov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia)
Tatyana Yu. Pestrikova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

HEMOSTASIOLOGY

Evgenii V. Roitman,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

Evgeniya V. Dvoryankova,
Dr. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of RAS (Moscow, Russia)
Irina M. Korsunskaya,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology (Moscow, Russia)
Olga B. Tamrazova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., The Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

Marat V. Ezhov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)
Yurii A. Karpov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)
Olga D. Ostroumova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
Igor V. Sergienko,
Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

CLINICAL INVESTIGATIONS

Kanat Batyrbekov,
Cand. Sci. (Med.), National Research Oncology Center (Astana, Kazakhstan)
Ilya V. Sivokozov,
Cand. Sci. (Med.), Central TB Research Institute (Moscow, Russia)

CLINICAL PHARMACOLOGY

Aleksandr S. Duhinin,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Sergei K. Zyryanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., The Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Elena S. Akarachkova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., International Society "Stress under Control" (Moscow, Russia)
Natalia V. Fedorova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
Pavel R. Kamchatnov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Leonid B. Likhтерman,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery (Moscow, Russia)
Marina V. Putilina,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Maksim V. Zamergrad,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Sergei A. Ivanov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergei V. Ryazancev,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (Saint Petersburg, Russia)
Valerii M. Svistushkin,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

Alla S. Avedisova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry (Moscow, Russia)
Vladimir E. Medvedev,
Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia)
Yury P. Sivolap,
Dr. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Elena N. Popova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Aleksandr I. Sinopal'nikov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
Andrei A. Zaycev,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

UROLOGY

Adel S. Al-Shukri,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)
Lev E. Belyi,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)
Vladimir V. Borisov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Society of Urology (Moscow, Russia)
Pavel I. Rasner,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Galina A. Batrak,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical Academy (Ivanovo, Russia)
Elena V. Biryukova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Gagik R. Galstyan,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)
Nina A. Petunina,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)



Обзор

Противогистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний: не все так просто, как кажется!

И.С. Гушин¹, О.М. Курбачева^{1,2✉}, П.С. Осипова¹¹ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия;²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

✉kurbacheva@gmail.com

Аннотация

По данным Всемирной организации здравоохранения, до 35% населения мира страдает аллергическими заболеваниями, и это количество растет по экспоненте. Доказано, что гистамин играет ключевую физиологическую роль в патогенезе аллергических заболеваний, воздействуя на ткани через активацию H₁-рецепторов. H₁-антагонисты (антигистаминные препараты) широко используются для лечения аллергических заболеваний, являясь одним из наиболее часто назначаемых классов лекарственных препаратов. Разработка лекарственных средств с высокой специфической активностью и низкой частотой нежелательных побочных эффектов является основной целью фармацевтических исследований, и препараты данной группы значительно эволюционировали, с тех пор как более 50 лет назад было представлено их первое поколение. В этом обзоре анализируются аспекты классификации и концепции клинического применения антигистаминных препаратов с учетом их индивидуальной специфичности.

Ключевые слова: гиперчувствительность, гистамин, антигистаминные препараты, аллергический ринит, бронхиальная астма, крапивница.

Для цитирования: Гушин И.С., Курбачева О.М., Осипова П.С. Противогистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний: не все так просто, как кажется! Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (8): 6–12. DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00325

Review

Antihistamines in the treatment of allergic diseases: not as simple as it seems!

Igor S. Guschin¹, Oksana M. Kurbacheva^{1,2✉}, P.S. Osipova¹¹National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

✉kurbacheva@gmail.com

Abstract

According to WHO, up to 35% of the world's population suffers from allergic diseases, and this number is growing exponentially. Histamine has been proven to play a key physiological role in the pathogenesis of allergic disorders by affecting tissues through the activation of H₁-receptors. H₁-antagonists (antihistamines) are widely used to treat allergic disorders, being one of the most prescribed classes of drugs. The development of medications with high specific activity and low incidence of unwanted side effects is the main goal of pharmaceutical research, so antihistamines have evolved significantly since their first generation was introduced more than 50 years ago. This review analyzes aspects of classification and concepts of clinical use of antihistamines considering their individual specificity.

Key words: hypersensitivity, histamine, histamine antagonists, allergic rhinitis, bronchial asthma, urticarial.

For citation: Guschin I.S., Kurbacheva O.M., Osipova P.S. Antihistamines in the treatment of allergic diseases: not as simple as it seems! *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (8): 6–12 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00325

Введение

Аллергические реакции становятся все более и более распространенной и существенной проблемой современного общества. Будучи зачастую препаратами первой линии терапии той или иной аллергической патологии, H₁-антагонисты являются одним из наиболее часто назначаемых классов лекарств. По мере накопления опыта применения разных представителей этой группы лекарств становятся очевидными несовершенства современного деления этих препаратов на поколения, расширяется спектр клинических ситуаций, в которых назначают антигистаминные средства врачи всех

специальностей. Этим объясняется актуальность рассуждений о терапевтических возможностях антигистаминных препаратов в современной клинической практике.

Гистамин и гистаминовые рецепторы

Гистамин (2-[4-имидазол]-этиламин) – это химический медиатор аллергических реакций немедленного типа, который синтезируется, в основном, тканевыми тучными клетками и циркулирующими базофилами и лейкоцитами, накапливается в гранулах в комплексе с другими биологически активными веществами и вы-

свобождается в процессе дегрануляции, запускаемой различными иммунологическими и неиммунологическими (воспалительными, токсическими, химическими, аллергическими и ятрогенными) стимулами [1]. Он обладает кратковременным действием (от 1 до 10 мин) и быстро разлагается до имидазолуксусной кислоты [2]. Гистамин образуется в организме в процессе декарбоксилирования альфа-аминокислоты гистидина, катализируемого ферментом гистидиндекарбоксилазой, в связи с чем относится к биогенным аминам. Как и любой биогенный амин, гистамин обладает высокой биологической активностью.

Впервые гистамин был синтезирован в 1907 г. (Win-daus, Vogt). Последующая серия исследований, проведенных Dale и соавт. и Popielski в 1910–1920 гг., позволила обнаружить, что он оказывает стимулирующее действие на гладкую мускулатуру кишечника и дыхательных путей, вызывает вазоконстрикцию, стимулирует сократимость миокарда [3]. Дальнейшее изучение показало, что эффекты гистамина аналогичны эффектам, наблюдаемым при анафилаксии [4].

Гистамин оказывает свое разнообразное биологическое воздействие посредством активации 4 типов мембраносвязанных рецепторов из семейства аминергических G-белковых рецепторов, связывающих его в качестве основного эндогенного лиганда: H1, H2, H3 и H4 [5]. Рецепторы представляют собой трансмембранные белки, имеющие семь α -спиральных трансмембранных доменов, внеклеточный N-конец и внутриклеточный C-конец [5].

Интенсивность экспрессии рецепторов в различных тканях организма значительно варьирует. H1-рецептор, закодированный геном HRH1 в коротком плече 3-й хромосомы (3p25.3) [6], экспрессируется во многих тканях и клетках, включая респираторный эпителий, эндотелиальные клетки, клетки печени, гладкой мускулатуры сосудов, дендритные клетки и лимфоциты [7]. На поверхности клеточной мембраны расположены активные и неактивные конформационные формы H1-рецепторов, находящиеся в равновесном состоянии. При взаимодействии гистамина с активной конформацией рецептора происходит ее стабилизация и смещение в сторону активации рецептора [8]. Внутриклеточные сигналы от рецептора H1 передаются посредством активации Ca^{2+} , циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), фосфолипазы D, фосфолипазы A2 и транскрипционного фактора NF- κ B, связывающегося с промоторами и энхансерами многих генов, которые регулируют продукцию провоспалительных цитокинов и адгезивных молекул [5]. В результате активации клетки-эффектора запускаются сигнальные пути, которые обеспечивают основные функции стимуляции H1-рецепторов, среди которых: сокращение гладких мышц, повышение сосудистой проницаемости, раздражение периферических нервных волокон, снижение атриовентрикулярной проводимости, раздражение чувствительных волокон блуждающего нерва, стимуляция кашлевых рецепторов, гипотензия, гиперемия, головная боль, стимуляция тахикардии [1].

В дыхательных путях и легочной ткани присутствуют все четыре типа гистаминовых рецепторов. Для аллергической патологии наибольший интерес представляет H1-рецептор. Благодаря своему разнообразному распределению и различной эффекторной активности, H1-рецептор участвует в развитии аллергического ринита, астмы, атопического дерматита, конъюнктивита и крапивницы. Связываясь с трансмембранными доменами 3 и 5 H1-рецептора, гистамин стимулирует сокращение гладкой мускулатуры респираторного тракта. Бронхоспазм, опосредуемый H1-рецепторами, является одним из наиболее детально изученных эффектов, оказываемых гистамином на дыхательную систему [9, 10].

История развития антигистаминной терапии

Обнаружение доказательств весомой роли гистамина в течении различных физиологических и патологических процессов привело к идее, что блокирование его действия может оказывать благоприятные терапевтические эффекты. Исследования по созданию противогистаминных средств начались в 1920-е годы, когда окончательно было сформулировано представление о гистамине как о важнейшем медиаторе аллергии у человека (анафилаксия, риниты, бронхиальная астма, крапивница). В 1937 г. в эксперименте на животных показано противогистаминное действие синтетических соединений (Bovet, Staub), а в 1942 г. получен первый клинически используемый противогистаминный препарат – фенбензамин (Halren). Уже в 1942–1945 гг. были синтезированы препараты, которым приписывалось блокирующее действие по отношению к гистаминовым рецепторам, такие как малеатпериламин, трипеленамин, прометазин и др. [11].

Традиционно «антигистаминными препаратами» называют препараты, избирательно препятствующие активизирующему действию гистамина на H1-рецепторы. H1-антагонисты представляют собой азотистые основания, содержащие алифатическую боковую цепь замещенного этиламина [11]. Данная структура также характерна для молекул гистамина, и именно структурная схожесть объясняет эффекторный механизм антигистаминных препаратов: при ингибировании рецептора происходит стабилизация неактивной формы H1-рецепторов препаратами, которая вызывает смещение в сторону неактивного состояния рецептора [12].

1940–1970 гг. стали эрой «классических» противогистаминных лекарственных средств I поколения. Поскольку H1-антигистаминные препараты I поколения получены из того же химического вещества, на основе которого также были разработаны холинергические мускариновые антагонисты, транквилизаторы, нейролептики и гипотензивные средства, они обладают низкой селективностью к рецепторам и часто взаимодействуют с рецепторами других биологически активных аминов, вызывая антиму斯卡риновые, антиадренергические и антисеротониновые эффекты [13]. Но, возможно, их самым большим недостатком является способность преодолевать гематоэнцефалический барьер и вмиши-

ваться в гистаминергическую передачу. Гистаминергические нейроны присутствуют во всех основных отделах головного мозга, мозжечке, задней доле гипофиза и спинном мозге, где они усиливают возбуждение в циркадном цикле сна/бодрствования, усиливают обучение и память и играют важную роль в регуляции баланса жидкости и температуры тела, подавлении аппетита, контроле сердечно-сосудистой системы и опосредовании вызванного стрессом выброса адренокортикотропного гормона и β -эндорфина из гипофиза [14].

Неудивительно, что антигистаминные препараты, проникающие через гематоэнцефалический барьер, вмешиваются во все эти процессы, вызывая вялость, сонливость, нарушение координации, головокружение. Седативное действие может проявляться даже при использовании обычных терапевтических доз препаратов [15]. Также может существовать небольшой риск развития деменции у пациентов с высокой восприимчивостью к антигистаминным препаратам I поколения. Препараты I поколения угнетают REM (rapid eye movement) фазу сна, после чего вызывают выраженный синдром отмены REM-фазы – повышение ее количества и интенсивности. В результате сон становится прерывистым (фрагментация сна), нарушается сердечный ритм, развивается тканевая гипоксия и нарушение дыхания во сне (апноэ). При апноэ во сне повышается риск внезапной смерти [16]. Связывание антигистаминных препаратов I поколения с H₁-рецепторами быстро обратимо (4–12 ч) [17], в связи с чем возникает необходимость использования высоких доз для достижения клинического эффекта, вероятность развития побочных эффектов значительно возрастает. Также кратковременное действие антагонистов H₁-рецепторов I поколения побуждает к частому приему препарата, что влечет за собой низкий комплаенс со стороны пациента. Кроме того, к большинству этих препаратов быстро, по истечении нескольких дней, обычно около 10 суток, развивается привыкание, и они перестают оказывать эффект [18]. Тем не менее на данный момент исключительно антигистаминные препараты I поколения существуют в инъекционных формах введения, необходимых для купирования ряда экстренных состояний, когда решающим критерием выбора препарата является скорость наступления эффекта [8]. Согласно клиническим рекомендациям РФ, применение антигистаминных препаратов системного действия является частью алгоритмов купирования анафилаксии [19].

В 1977 г. было синтезировано новое соединение – терфенадин, которое в дозах, резко тормозящих кожную волдырно-гиперемическую реакцию на гистамин, не оказывало сколько-нибудь заметного седативного действия на пациента. В ближайшее после этого открытия время было получено соединение астемизол, которое оказывало выраженное антагонистическое действие по отношению к эффектам, опосредуемым через стимуляцию H₁-рецепторов, и одновременно не имело заметного центрального действия [18]. Так, в

течение нескольких лет были созданы противогистаминные лекарственные препараты II поколения – высокоспецифичные и высокоаффинные антагонисты H₁-рецепторов с высокой продолжительностью действия (до 18–24 ч) – терфенадин, астемизол, лоратадин, акривастин, эбастин [13].

Большинство H₁-антагонистов оказывают противогистаминное действие за счет накопления в крови активных метаболитов, образующихся в ходе обменных процессов в организме. С накоплением опыта применения новых препаратов было выяснено, что при нарушении метаболизма терфенадина и астемизола в организме пациента может создаваться высокая концентрация исходного вещества с последующим развитием крайне нежелательного побочного действия в виде кардиотоксического эффекта [20, 21]. Исходное вещество блокирует трансмембранные калиевые каналы, в результате оказывая стабилизирующее действие на кардиомиоциты, проявляющееся удлинением интервала QT и развитием желудочковой тахикардии («веретенообразная» желудочковая тахикардия, или синдром «пируэта») [13]. Причиной данной побочной реакции может являться единовременное применение терфенадина и астемизола с другими лекарственными средствами (макролиды – эритромицин, антимикотические препараты – кетоконазол, некоторые антидепрессанты) или пищевыми продуктами, которые ингибируют ферменты цитохрома P450, в частности CYP3A4, с помощью которого и происходит метаболизм обоих соединений в организме. Также известно, что индивидуальные особенности экспрессии CYP3A4 в желудочно-кишечном тракте отдельного организма значительно влияют на концентрацию антигистаминного препарата в плазме крови [5]. Чем выше уровень концентрации неметаболизированного препарата, тем выше риск развития патологии. Ввиду задокументированных случаев развившейся на фоне приема препаратов аритмии оба медикамента запрещены для применения регулирующими органами здравоохранения в большинстве стран [13].

В связи с вышеизложенными недостатками следующим этапом эволюции данной группы препаратов стало открытие молекул – активных стереоизомеров и метаболитов антагонистов H₁-рецепторов последнего поколения, не подвергающихся печеночному метаболизму, что не только обеспечило безопасность их применения, но и увеличило их биодоступность и ускорило время их действия [21]. Фексофенадин является рацемической смесью двух фармакологически активных изомеров активного метаболита терфенадина; благодаря отсутствию необходимости взаимодействия с системой цитохромов P450 он лишен кардиотоксических свойств. Левоцетиризин – активный левовращающий энантиомер крайне незначительно подвергающегося метаболизму цетиризина – обладает аффинностью к H₁-рецепторам вдвое большей, чем цетиризин. Дезлоратадин является активным изомером лоратадина и превосходит его по активности в 2–4 раза.

Увеличение массы тела – еще один побочный эффект, который наблюдался при применении некоторых антигистаминных препаратов II поколения. В частности, было показано, что астемизол повышает аппетит и вызывает увеличение массы тела у некоторых пациентов во время краткосрочных клинических испытаний [13].

Большинство H1-антигистаминных препаратов II поколения связываются с H1-рецепторами неконкурентно, с трудом вытесняются с рецептора; образующиеся лиганд-рецепторные комплексы диссоциируют сравнительно медленно, чем и объясняется более продолжительное действие данного типа препаратов [18]. H1-антигистаминные препараты II поколения легко всасываются в кровь, прием пищи не влияет на их абсорбцию. Они отличаются меньшей липофильностью, в связи с чем в меньшей степени проникают через гематоэнцефалический барьер и практически не угнетают центральную нервную систему (не оказывают седативного эффекта). По сравнению с препаратами I поколения, они не вызывают тахифилаксии, что делает возможным их длительное применение.

Также они не только блокируют H1-рецепторы, но и влияют на процессы аллергического воспаления, снижая уровень базальной активности транскрипционного фактора NF-κB. NF-κB – наиболее быстро реагирующий фактор транскрипции, в активном состоянии связывающийся с промоторами и энхансерами многих генов, которые кодируют или регулируют продукцию более 200 генов цитокинов, хемокинов, рецепторов иммунокомпетентных клеток, молекул клеточной адгезии, факторов роста и реактантов острой фазы. Таким образом, он участвует в регуляции ответа клеток на неблагоприятные внешние воздействия, повреждение, а также в регуляции процессов воспаления и иммунных реакций. Это обеспечивает дополнительное противоаллергическое действие, которое выражается в подавлении развития поздней фазы аллергической реакции за счет снижения синтеза пептидных медиаторов [22, 23].

Эти и другие сведения, указывающие на то, что H1-антигистаминные препараты помимо собственно противоистаминного действия способны тормозить активацию клеток-мишеней аллергии, образование и секрецию проаллергических молекулярных посредников, стимулировали направленный поиск и создание полифункциональных противоаллергических средств, сочетающих противоистаминное действие с торможением функции клеток-участников аллергического воспаления, что представляет собою оригинальное перспективное направление усовершенствования противоистаминных препаратов [24–27].

Антигистаминные препараты в противоаллергической терапии

Симптомы таких заболеваний, как аллергический ринит, бронхиальная астма, крапивница, опосредуются тем или иным набором медиаторов аллергии,

но только гистамин через стимуляцию H1-рецепторов участвует практически во всех патофизиологических процессах упомянутых заболеваний.

Аллергический ринит – это заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа (которое развивается под действием аллергенов) и наличием ежедневно проявляющихся в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность носа, выделения из носа, чиханье, зуд в полости носа. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о росте заболеваемости аллергическим ринитом [28]. Распространенность аллергического ринита в разных странах мира составляет 4–32%, в России – 10–24%. При применении ступенчатой медикаментозной терапии, согласно клиническим рекомендациям, лечение антагонистами H1-рецепторов последнего поколения необходимо инициировать уже на первой ступени терапии с целью уменьшения выраженности симптоматики заболевания. Стоит отметить, что препаратами выбора в данном случае будут являться активные метаболиты антигистаминных препаратов последнего поколения: рекомендовано назначение неседативного, высоко-селективного, быстродействующего вещества, эффективного в течение 24 ч и более, не вызывающего привыкания, с высоким уровнем безопасности, отсутствием клинически значимых взаимодействий с пищей, лекарственными препаратами. Препарат выбора не должен являться субстратом транспортных белков и взаимодействовать с системой цитохромов P450 во избежание кардиотоксичности. Основными используемыми веществами являются дезлоратадин, левоцетиризин, лоратадин, фексофенадин, цетиризин, эбастин, рупатадин, биластин [16].

С целью быстрого уменьшения выраженности основных симптомов может быть рекомендовано лечение интраназальными антигистаминными препаратами с целью быстрого уменьшения выраженности основных симптомов (азеластин, левокабастин) как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими классами препаратов [в сочетании с кортикостероидами местного действия – ИнГКС (флутиказон/азеластин, мометазон/азеластин, мометазон/олопатадин), антилейкотриеновыми средствами (монтелукаст/левоцетиризин), адреномиметиками (фенилэфрин/диметинден)]. Необходимо иметь в виду, что подобные комбинации сочетают в себе как положительное действие обоих классов препаратов, так и их побочные эффекты [16].

Целью терапии крапивницы является достижение полного контроля над симптомами. На данный момент, согласно клиническим рекомендациям [29], 1-й линией терапии как для острой, так и для хронической крапивницы являются системные H1-антагонисты последнего поколения. При хронической форме крапивницы рекомендуется принимать их регулярно, а не по потребности с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда. Как и в случае с аллергическим ринитом, при выборе препарата предпочтение отдается активным метаболитам антигистаминных препаратов; только по особым показаниям, таким как генерализованная крапивница со

стабильными показателями гемодинамики или возраст до 6 мес, рассматривается назначение антигистаминных средств системного действия (седативных, I поколения) парентерально в соответствии с инструкциями к препаратам: клемастин, хлопропирамин, диметинден. У пациентов с индуцируемыми формами крапивницы возможно назначение антигистаминных средств системного действия (неседативные, II поколения) в режиме предупредительного приема в связи с предполагаемым действием триггера (воздействие холодового фактора, физической нагрузки и т.д.). В случае длительного воздействия триггера прием антигистаминных средств системного действия (неседативные, II поколения) может не отличаться от такового при хронической спонтанной крапивнице. Основными используемыми в терапии препаратами являются дезлоратадин, левоцетиризин, лоратадин, фексофенадин, цетиризин, эбастин, рупатадин, биластин.

В реальной клинической практике нашло широкое применение повышенной дозы антигистаминных средств системного действия последнего поколения взрослым пациентам с крапивницей от двукратной до четырехкратной для биластина, дезлоратадина, эбастина, фексофенадина, левоцетиризина в случае неполного эффекта от указанных в инструкции доз с целью полного или частичного устранения симптоматики заболевания. При необходимости увеличения дозы антигистаминного препарата последнего поколения рекомендовано увеличивать дозу одного, а не комбинировать разные лекарственные средства. В случае отсутствия эффекта от четырехкратно увеличенной дозы дальнейшее увеличение дозы не проводится. Тем не менее необходимо помнить, что повышение дозы системных антигистаминных средств последнего поколения не зарегистрировано, за исключением эбастина – в 2 раза с возраста 15 лет или ранее в случае, если симптомы нестерпимы для пациента; однако данной тактики лечения в связи с недостаточностью доказательной базы следует придерживаться с осторожностью.

Несмотря на то что в схему лечения бронхиальной астмы, разработанной международным сообществом Global Initiative for Asthma – GINA (Global strategy for asthma management and prevention, 2023 update) [30], не внесены антигистаминные препараты, свойства некоторых препаратов нового поколения открывают перспективу дальнейших разработок в этом направлении. К примеру, дезлоратадин является мощным антагонистом мускариновых рецепторов M1 и M3, однако его высокое сродство к мускариновому подтипу M2 может снизить его эффективность при лечении астмы [13].

Современная классификация антигистаминных препаратов: не все так просто...

В 2003 г. Европейская ассоциация аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ) разделила антигистаминные препараты на седативные (I поколение) и неседативные (последнее поколение) [21]. Однако длительный опыт применения препаратов последнего поколения позволил сделать заключение о том, что та-

кую классификацию можно назвать условной. Вне зависимости от того, что эта группа препаратов обладает структурными особенностями, которые в значительной мере предотвращают их проникновение через гематоэнцефалический барьер, побочные эффекты, характерные для антигистаминных препаратов I поколения, частично проявляется и у препаратов последнего поколения, в меньшей мере – у их фармакологически активных метаболитов. В ходе клинических исследований было установлено, что цетиризин и лоратадин вызывают сонливость, меньшую, чем при применении антигистаминных препаратов I поколения, однако существенную для качества жизни пациента. Данный эффект значительно зависит от дозы применяемого препарата. По сравнению с лоратадином, цетиризин также снижал мотивацию к выполнению повседневной деятельности. По некоторым данным, лоратадин в терапевтических дозах способен вызывать изменения ЭЭГ-ритмов. В качестве противоположного примера можно привести хинуклидиновые производные: хифенадин (Фенкарол) и сехифенадин (Бикарфен; настоящее торговое название – Гистафен), полученные на основании исследований М.Э. Каминки в 1970-е годы в СССР в лаборатории академика М.Д. Машковского. Данные препараты обладают, с одной стороны, свойствами I поколения антагонистов H1-рецепторов, в частности характеризуются кратковременным эффектом, а с другой – сходны с препаратами II поколения – практически не оказывают седативного воздействия. Помимо блокады H1-рецепторов, хифенадин уменьшает содержание гистамина в тканях за счет активации диаминооксидазы, инактивирующей гистамин. Сехифенадин по своему фармакологическому действию отличается от хифенадина тем, что помимо блокады рецепторов блокирует и серотониновые рецепторы 1-го типа, в связи с чем обладает более выраженным противозудным действием [18, 31].

Заключение

H1-антигистаминные препараты являются одним из наиболее часто назначаемых классов лекарств. Выбирая H1-антигистаминный препарат, пациенты обращают внимание на такие характеристики, как эффективность, быстрое начало действия, длительная продолжительность действия и отсутствие нежелательных эффектов, главным из которых является воздействие на центральную нервную систему. Согласно большинству исследований, пероральные антигистаминные препараты последнего поколения являются предпочтительными для выбора, так как обладают незначительным седативным действием, не превышающим эффекта плацебо. Однако стоит помнить о том, что отдельные представители данной группы лекарственных средств различаются по фармакодинамическим и фармакокинетическим показателям и способности проникать через гематоэнцефалический барьер, что не только говорит в пользу того, что даже условно безопасные антигистаминные препараты

должны подбираться с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания и сопряженной с применением определенного препарата осторожности, но и дает возможность утверждать, что жесткое подразделение данного класса лекарственных

средств на «классические» группы можно назвать весьма условным.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Шабанов Д.В., Лутковская Ю.Е. Актуальная антигистаминная терапия. Медицинский совет. 2020; (16): 26–35. Shabanov DV, Lutkovskaya YuE. Topical antihistamine therapy. Medical advice. 2020; (16): 26–35 (in Russian).
- Parisi GF, Leonardi S, Ciprandi G et al. Antihistamines in children and adolescents: A practical update. Allergol Immunopathol (Madr). 2020; 48 (6): 753–62.
- Parsons ME, Ganellin CR. Histamine and its receptors. Br J Pharmacol. 2006; 147: 127–35.
- Thurmond RL, Kazerouni K, Chaplan SR et al. ITCN: Mechanisms and Treatment. 2014; 1–441.
- Mandola A, Nozawa A, Eiwegger T. Histamine, histamine receptors, and anti-histamines in the context of allergic responses. LymphoSign J. 2019; 6 (4) 35–51.
- Gene Database. [Online]. Available: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HRH1>
- Thangam EB, Jemima EA, Singh H et al. The role of histamine and histamine receptors in mast cell-mediated allergy and inflammation: The hunt for new therapeutic targets. Front Immunol. 2018; (9): 1–9.
- Полякова О.В., Блинкова Е.Ю., Самохвалова В.В. и др. Роль современных антигистаминных препаратов в лечении аллергических заболеваний. Лекарственный вестник. 2020; 14 (1): 3–10. Polyakova OB, Blinkova EYu, Samokhvalova VV et al. The role of modern antihistamines in the treatment of allergic diseases. Medicinal bulletin. 2020; 14 (1): 3–10 (in Russian).
- Yamauchi K, Ogasawara M. The role of histamine in the pathophysiology of asthma and the clinical efficacy of antihistamines in asthma therapy. Int J Mol Sci. 2019; 20 (7): 1–16.
- Kay LG, Suvarna SK, Peachell PT. Histamine H4 receptor mediates chemotaxis of human lung mast cells. Eur J Pharmacol. 2018; (834): 38–44.
- Лусс Л.В. Выбор антигистаминных препаратов в лечении аллергических и псевдоаллергических реакций. Астма и аллергия. 2010; (1–2): 70–6.
- Luss LV. The choice of antihistamines in the treatment of allergic and pseudoallergic reactions. Asthma and allergies. 2010; (1–2): 70–6 (in Russian).
- Курбачева О.М., Павлова К.С., Ильина Н.И. К вопросу о преимуществах антигистаминных препаратов первого поколения. Российский аллергологический журнал. 2009; (1): 78–82. Kurbacheva OM, Pavlova KS, Ilyina NI. On the benefits of first-generation antihistamines. Russ J Allergology. 2009; (1): 78–82 (in Russian).
- Oppenheimer JJ, Casale TB. Next generation antihistamines: Therapeutic rationale, accomplishments and advances. Expert Opin Investig Drugs. 2002; 11 (6): 807–17.
- Church DS, Church MK. Pharmacology of Antihistamines. World Allergy Organ J. 2011; 4 (0): S22–S27.
- Челомбитко М.А., Федоров А.В., Игнатъева О.П. и др. Роль активных форм кислорода в дегрануляции тучных клеток. Биохимия. 2017; 82 (1): 19–34. Chelombitko MA, Fedorov AV, Ignatieva OP et al. The role of reactive oxygen species in the degranulation of mast cells. Biochemistry. 2017; 82 (1): 19–34 (in Russian).
- Аллергический ринит. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, Союз педиатров России. М., 2022. Allergic rhinitis. Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, National Medical Association of Otorhinolaryngologists, Union of Pediatricians of Russia. Moscow, 2022 (in Russian).
- Курбачева О.М., Исакова И.И. Комбинированная терапия аллергического ринита – поиск оптимального решения. Русский медицинский журнал. 2020; 4 (1): 62–5. Kurbacheva OM, Isakova I. Combination therapy of allergic rhinitis – the search for an optimal solution. Russ Med J. 2020; 4 (1): 62–5 (in Russian).
- Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус Принт, 1998. Gushchin IS. Allergic inflammation and its pharmacological control. M.: Pharmarus Print, 1998 (in Russian).
- Анафилактический шок (2-й пересмотр). Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». М., 2022. Anaphylactic shock (2nd revision). Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, All-Russian public organization "Federation of Anesthesiologists and Intensive Care Specialists", Moscow, 2022 (in Russian).
- Харкевич Д.А. Фармакология. М., 2010. С. 682–90. Harkevich DA. Pharmacology. Moscow, 2010. Pp. 682–90 (in Russian).
- Шартанова Н.В., Глушкова Е.Ф., Сидорович О.И. Использование антигистаминных препаратов в терапии аллергического ринита. Русский медицинский журнал. 2020; 4 (1): 26–30. Shartanova NV, Glushkova EF, Sidorovich OI. The use of antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. Russ Med J. 2020; 4 (1): 26–30 (in Russian).
- Кунцевич Н.В. Роль нуклеарного фактора транскрипции NF-κB в развитии отторжения трансплантата. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010; 12 (1): 72–7. Kuntsevich NV. The role of the nuclear transcription factor NF-κB in the development of transplant rejection. Bulletin of Transplantology and artificial organs. 2010; 12 (1): 72–7 (in Russian).
- Гущин И.С. Обратные агонисты H1-рецепторов как перспективные противоаллергические средства (обзор). Химико-фармацевтический журнал. 2010; 44 (1): 3–8. Gushchin IS. Reverse H1 receptor agonists as promising antiallergic agents (review). Himiko-farmaceuticheskij zhurnal = Chem Pharma J. 2010; 44 (1): 3–8 (in Russian).
- Гущин И.С., Зебрев А.И., Читаева В.Г. и др. Полифункциональные антиаллергические соединения, сочетающие антигистаминную активность со стабилизацией тучных клеток и базофилов. Химико-фармацевтический журнал. 1987; 21 (11): 1313–18. Gushchin IS, Zebrev AI, Chitaeva VG et al. Multifunctional antiallergic compounds combining antihistamine activity with stabilization of mast cells and basophils. Himiko-farmaceuticheskij zhurnal = Chem Pharma J. 1987; 21 (11): 1313–18 (in Russian).
- Глушков Р.Г., Южаков С.Д., Алексеев М.В. и др. Новая группа производных 1- и 7-[ω-(бензгидрил-1) алкил]-3-метилксантинов, обладающих противогистаминной активностью. Химико-фармацевтический журнал. 2011; 45 (1): 3–13. Glushkov RG, Yuzhakov SD, Alekseev MV et al. A new group of derivatives of 1- and 7-[ω-(benzhydryl-1) alkyl]-3-methylxanthines with antihistamine activity. Himiko-farmaceuticheskij zhurnal = Chem Pharma J. 2011; 45 (1): 3–13 (in Russian).
- Глушков Р.Г., Южаков С.Д. Опыт создания новых лекарственных средств с использованием традиционных технологий. Химико-фармацевтический журнал. 2011; 45 (9): 3–7. Glushkov RG, Yuzhakov SD. The experience of creating new medicines using traditional technologies. Himiko-farmaceuticheskij zhurnal = Chem Pharma J. 2011; 45 (9): 3–7. (in Russian).
- Гущин И.С., Крышень К.Л., Бондаренко А.Б. Противовоспалительная активность противоаллергического препарата 7-[4-(4-бензгидриллиперазинил-1)бутил]-3-метилксантина сукцината (теоритин). Российский аллергологический журнал. 2021; 18 (2): 20–31. Gushchin IS, Kryshen KL, Bondarenko AB. Anti-inflammatory activity of the antiallergic drug 7-[4-(4-benzhydryl-piperazinyl-1)butyl]-3-methylxanthine succinate (theoritin). Russ Allergol J. 2021; 18 (2): 20–31 (in Russian).
- Хайтов М.Р., Намазова-Баранова Л.С., Ильина Н.И. и др. 2019 ARIA: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в

- России. Российский аллергологический журнал. 2020; 17 (1): 7–22. Khaitov MR, Namazova-Baranova LS, Plyina NI et al. 2019 ARIA: algorithms for providing assistance for allergic rhinitis in Russia. Russ Allergol J. 2020; 17 (1): 7–22 (in Russian).
29. Крапивница. Клинические рекомендации. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Союз педиатров России. М., 2023. Urticaria. Clinical recommendations. Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists, Union of Pediatricians of Russia. Moscow, 2023 (in Russian).
30. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2023 update). Global Initiative for Asthma. 2023.
31. Малышева М.В., Ненашева Н.М., Терехова Е.П. Антигистаминные препараты из поколения в поколение. Практическая аллергология. 2023; (2): 48–54. Malysheva MV, Nenasheva NM, Terekhova EP. Antihistamines from generation to generation. Practical Allergology. 2023; (2): 48–54 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гущин Игорь Сергеевич – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Курбачева Оксана Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. отделением бронхиальной астмы, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; доц. каф. клин. аллергологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: kurbacheva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3250-0694

Осипова П.С. – ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Поступила в редакцию: 01.10.2023

Поступила после рецензирования: 13.10.2023

Принята к публикации: 19.10.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Igor S. Guschin – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., National Research Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia

Oksana M. Kurbacheva – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Head of the Asthma Department, National Research Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: kurbacheva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3250-0694

Osipova P.S. – National Research Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia

Received: 01.10.2023

Revised: 13.10.2023

Accepted: 19.10.2023



Аллерген-специфическая иммунотерапия в сочетании с иммунобиологической терапией у пациентов, страдающих среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой

Д.С. Куличенко¹✉, К.С. Павлова¹, О.М. Курбачева^{1,2}, Н.И. Ильина^{1,2,3}

¹ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉darya.mdinardze@yandex.ru

Аннотация

Обоснование. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является единственным патогенетическим методом лечения аллергических заболеваний, позволяющим уменьшить симптомы и снизить потребность в препаратах базисной и симптоматической терапии. Неконтролируемая тяжелая бронхиальная астма (ТБА) является противопоказанием для проведения АСИТ. Назначение генно-инженерных иммунобиологических препаратов (ГИБП) способствует улучшению контроля ТБА, однако их отмена не представляется возможной. Сочетанное применение ГИБП и АСИТ позволяет достичь долгосрочного контроля над симптомами у пациентов с ТБА, повысить безопасность проведения АСИТ, а в перспективе отменить терапию ГИБП.

Цель. Оценить эффективность и безопасность проведения сочетанной терапии дупилумабом и АСИТ у пациентов, страдающих ТБА.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 30 взрослых пациентов с atopической ТБА. Пациенты были рандомизированы на 3 группы: 1-я группа – стандартная терапия (0–52 нед) + дупилумаб (0–16 нед) + АСИТ (12–16 нед); 2-я группа – стандартная терапия без ГИБП (0–52 нед) + АСИТ (12–16 нед); 3-я группа – стандартная терапия без ГИБП, без АСИТ (0–52 нед). В контрольных точках (исходно, через 12, 20 и 52 нед) оценивали контроль БА и сопутствующих заболеваний с помощью опросников (ACQ, AQLQ, TNSS, SNOT-22, DQLQ), функции внешнего дыхания (ОФВ₁), количество обострений и нежелательные явления.

Результаты. В результате назначения дупилумаба удалось быстро достичь контроля над ТБА и сопутствующей патологией (12 нед), что позволило успешно провести АСИТ. В 1-й группе контроль симптомов сохранялся после отмены как дупилумаба, так и АСИТ: ACQ-6 на 52-й неделе – 0,30±0,21 для 1-й группы в сравнении с 1,62±0,51 для второй и 2,76±0,85 для третьей групп ($p < 0,01$ для всех); ОФВ₁ на 52-й неделе – 81,47±7,48% для 1-й группы в сравнении с 73,99±6,17% для второй и 65,02±7,23% для третьей ($p < 0,01$). В 1-й группе не было отмечено развития побочных реакций, что позволило полностью завершить курс лечения при АСИТ, в отличие от 2-й группы, где в силу развития системных реакций максимально переносимая доза лечебного аллергена была существенно ниже.

Выводы. Сочетанное лечение дупилумабом и АСИТ позволило быстро достичь контроля БА, уменьшить объем базисной терапии и снизить риски развития системных реакций, при этом контроль над симптомами сохранялся после окончания терапии дупилумабом.

Ключевые слова: бронхиальная астма, atopическая бронхиальная астма, тяжелая бронхиальная астма, таргетная терапия, моноклональные антитела, иммунобиологическая терапия, дупилумаб, аллерген-специфическая иммунотерапия, АСИТ.

Для цитирования: Куличенко Д.С., Павлова К.С., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Аллерген-специфическая иммунотерапия в сочетании с иммунобиологической терапией у пациентов, страдающих среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (8): 13–23. DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00326

Allergy immunotherapy in combination with biological therapy in moderate and severe asthma

Dariya S. Kulichenko¹✉, Ksenia S. Pavlova¹, Oksana M. Kurbacheva^{1,2}, Natalia I. Ilina^{1,2,3}

¹National Research Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉darya.mdinardze@yandex.ru

Abstract

Background. Allergen immunotherapy (AIT) is a pathogenetic substantiated method for the allergic disease's treatment, which allows reducing the symptom severity and decreasing the medication use. Uncontrolled severe asthma is a contraindication for AIT. The appointment of biological therapy helps to improve the asthma control, but their cancellation is impossible. The combined use of the biological therapy and AIT makes it possible to achieve the long-term symptoms control in patients with severe asthma, increase the AIT safety, and probably stop biological therapy.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of combination therapy with dupilumab and AIT in patients with severe asthma.

Materials and methods. The study involved 30 adult patients with moderate to atop severe asthma. Patients was randomized for 3 groups: group 1: standard therapy (0–52 weeks) + dupilumab (0–16 weeks) + AIT (12–16 weeks); group 2: standard therapy without biological therapy (0–52 weeks) + AIT (12–16 weeks); group 3: standard therapy without biological therapy, without AIT (0–52 weeks).

We evaluated the asthma control and comorbidities using questionnaires (ACQ, AQLQ, TNSS, SNOT-22, DQLQ), respiratory function (FEV₁), the number of exacerbations and adverse events At control points (initially, after 12, 20 and 52 weeks).

Results. As a result of the appointment of dupilumab it was possible to quickly achieve asthma control and comorbidities (12 wk), which made it possible to successfully conduct AIT. In the first group, symptom control is maintained even after discontinuation of both dupilumab and AIT.

ACQ-6 52 wk: 1 group – 0.30±0.21; 2 group – 1.62±0.51; 3 group – 2.76±0.85. FEV1 52 wk: group 1 – 81.47±7.48%; group 2 – 73.99±6.17%; group 3 – 65.02±7.23% for 3 group ($p<0.01$). In the first group, there weren't adverse events that allowed complete AIT successfully, unlike for the second group, where, maximum tolerated allergen dose was lower due to development of systemic reactions.

Conclusion. Combined treatment with dupilumab and AIT allows to quickly achieve a control, decrease a background therapy and adverse events during the AIT. The control of asthma symptoms and the effect of AIT were maintained even after the end of dupilumab therapy.

Key words: asthma, atopic asthma, severe asthma, targeted therapy, monoclonal antibodies, biologicals, dupilumab, allergy immunotherapy.

For citation: Kulichenko D.S., Pavlova K.S., Kurbacheva O.M., Ilina N.I. Allergy immunotherapy in combination with biological therapy in moderate and severe asthma. Clinical review for general practice. 2023; 4 (8): 13–23 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00326

Введение

Бронхиальная астма (БА) – распространенное хроническое заболевание легких, характеризующееся наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности, и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей. БА является серьезной медико-социальной проблемой, связанной с высоким уровнем инвалидизации, смертности и заболеваемости населения [1].

На сегодняшний день с помощью назначения стандартной фармакотерапии БА, основой которой, согласно Федеральным клиническим рекомендациям, являются комбинированные препараты, содержащие ингаляционные глюкокортикостероиды и длительно действующие β_2 -агонисты (ИГКС+ДДБА), удается достигать полного или хотя бы частичного контроля над симптомами БА у большинства пациентов [1, 2]. При этом, несмотря на регулярное применение ИГКС и других противоастматических препаратов, у части пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением БА все же не удается достичь полного контроля над симптомами заболевания, что приводит к обострениям и необходимости назначения системных глюкокортикостероидов (сГКС) короткими курсами или в качестве постоянной терапии.

Тяжелая БА (ТБА) – это БА, которая требует лечения, соответствующего ступеням IV–V терапии по GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по бронхиальной астме), – высокие дозы ИГКС в комбинации с ДДБА и/или антагонистами лейкотриеновых рецепторов, и/или длительно-действующими холинолитиками, применения сГКС в течение 6 мес и более за последний год, что необходимо для достижения и сохранения контроля, или БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию [1, 2].

Хотя к категории неконтролируемой ТБА относится менее 5% от числа всех пациентов с БА, именно на них приходится 50% экономических затрат, предназначенных на заболевание в целом [3]. Тяжелые обострения требуют стационарного лечения, нередко с использованием реанимационных подразделений, а для лечения любого обострения применяются сГКС, обладающие выраженными побочными действиями. В конечном итоге терапия, приводящая к снижению количества обострений БА, является мерой, сберегающей ресурсы здравоохранения и сокращающей количество дней нетрудоспособности [4].

Последние десятилетия были посвящены открытиям и изучением биологических эффектов моноклональных антител, которые претерпели огромную

трансформацию из объектов для научных исследований в одни из самых современных и эффективных средств лечения пациентов с различной патологией. Продолжаются исследования по изучению эффективности и безопасности новых иммунобиологических препаратов, а также ранее известных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) с целью расширения спектра показаний. В общей сложности шесть моноклональных антител в настоящее время одобрены для лечения ТБА: омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб, тезепелумаб и дупилумаб. Эти препараты продемонстрировали эффективность в лечении ТБА с улучшением функции легких, снижением частоты обострений и уменьшением пероральной дозы ГКС у лиц разных возрастных групп. Проблемой применения ГИБП остается высокая стоимость и необходимость долгосрочного лечения (нет данных о сроках проведения и возможности отмены данной терапии) [5–7].

Атопическая (аллергическая) БА является превалирующим фенотипом как среди пациентов с легкой, так и с тяжелой БА. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) представляет собой основной патогенетический вид терапии атопических заболеваний, обладает уникальным болезнью-модифицирующим эффектом – позволяет предотвратить развитие БА у пациентов с аллергическим ринитом (АР), уменьшить выраженность симптомов БА и снизить объем фармакологической терапии. Уникальность АСИТ также состоит в сохранении долгосрочного эффекта даже после завершения курса терапии. Обязательным условием для начала проведения АСИТ, согласно клиническим рекомендациям, является достижение полного контроля над симптомами БА, что возможно с использованием любых фармакологических средств, соответствующих IV–V ступени по GINA, кроме сГКС. Таким образом, тяжелая и неконтролируемая БА является противопоказанием для проведения АСИТ [8].

Сочетанное применение моноклональных антител и АСИТ представляет собой одно из перспективных терапевтических направлений. В первую очередь, такие исследования проводились с применением омализумаба, и показали синергичность положительного влияния омализумаба и АСИТ на течение БА [9]. В мировой литературе существуют единичные публикации о сочетанном применении дупилумаба и АСИТ при лечении пациентов с АР, но отсутствуют данные о применении данной схемы лечения у пациентов с БА [10]. Таким образом, на сегодняшний день в мировой литературе представлено ограниченное количество исследований, посвященных изучению сочетанного применения

Таблица 1. Критерии включения/невключения
Table 1. Inclusion/non-inclusion criteria

| Критерии включения пациентов в исследование | Критерии неключения пациентов в исследование |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Подписанное информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании</p> <p>Мужчины и женщины любой расовой принадлежности</p> <p>Возраст от 18 до 75 лет</p> <p>Пациенты с историей атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения не менее двух лет</p> <p>Отсутствие контроля над симптомами БА:</p> <ul style="list-style-type: none"> данные опросника Asthma Control Questionary-6 (ACQ-6) $\geq 1,5$ балла; наличие 2 и более обострений БА за предшествующие 12 мес, приведших к применению СГКС, продолжительностью не менее 3 дней; ОФВ₁ при проведении спирометрии (при соблюдении отмывочного периода после применения бронхолитических средств) менее 80% от должных величин <p>Способность к адекватному сотрудничеству в процессе исследования</p> <p>Пациенты, ранее не получавшие терапию моноклональными антителами в течение как минимум предшествующих 3 лет</p> <p>Пациенты, не получавшие курсы АСИТ в течение как минимум предшествующих 5 лет</p> | <p>Повышенная чувствительность к дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата</p> <p>Исходный уровень эозинофилии в периферической крови более 1500 кл/мкл</p> <p>Беременность и период грудного вскармливания</p> <p>Острые интеркуррентные инфекционные заболевания (респираторные заболевания, ангина, пневмония и др.)</p> <p>Обострение хронических инфекционных заболеваний (туберкулеза, сифилиса, бруцеллеза и др.)</p> <p>СПИД</p> <p>Наличие декомпенсированных заболеваний внутренних органов (желудочно-кишечного тракта, почек, органов сердечно-сосудистой и эндокринной систем, крови)</p> <p>Системные заболевания (системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит, дерматомиозит и др.) в активной стадии</p> <p>Тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты</p> <p>В анамнезе – анафилактический шок при проведении подкожной аллерген-специфической иммунотерапии</p> <p>Злокачественные образования и болезни крови в активной стадии</p> <p>Психические заболевания, при которых невозможен контакт с пациентом</p> <p>Любые состояния, при которых возможны осложнения при использовании эпинефрина</p> <p>Терапия неселективными β-адреноблокаторами</p> |

ГИБП и АСИТ, а также проведения АСИТ у пациентов с ТБА.

Цель – оценить эффективность и безопасность проведения сочетанной терапии дупилумабом и АСИТ у взрослых пациентов, страдающих среднетяжелой и тяжелой атопической БА.

Материалы и методы

Данное исследование являлось проспективным одноцентровым открытым наблюдательным сравнительным в параллельных группах.

Исследование проводилось на базе отделения «Бронхиальной астмы» клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Протокол настоящего исследования был одобрен Комитетом по этике ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (протокол №11 от 25.11.2019). Участие в исследовании являлось добровольным, где набор пациентов проводился как на амбулаторном приеме, так и в условиях стационара. В соответствии с Хельсинской декларацией до включения в исследование пациенты давали свое устное и письменное согласие на участие (форма информации для больного и информированного согласия).

Формирование групп осуществлялось на основании разработанных критериев включения/невключения. Критерии предварительно были разработаны с учетом нормативной документации.

В исследовании приняли участие 30 пациентов, соответствующих критериям включения и не имевших критериев неключения (табл. 1), не достигших контроля

над симптомами БА на фоне базисной терапии в соответствии с IV–V степенями GINA [2].

После подписания информированного согласия на участие в исследовании всем добровольцам проводилось скрининговое обследование.

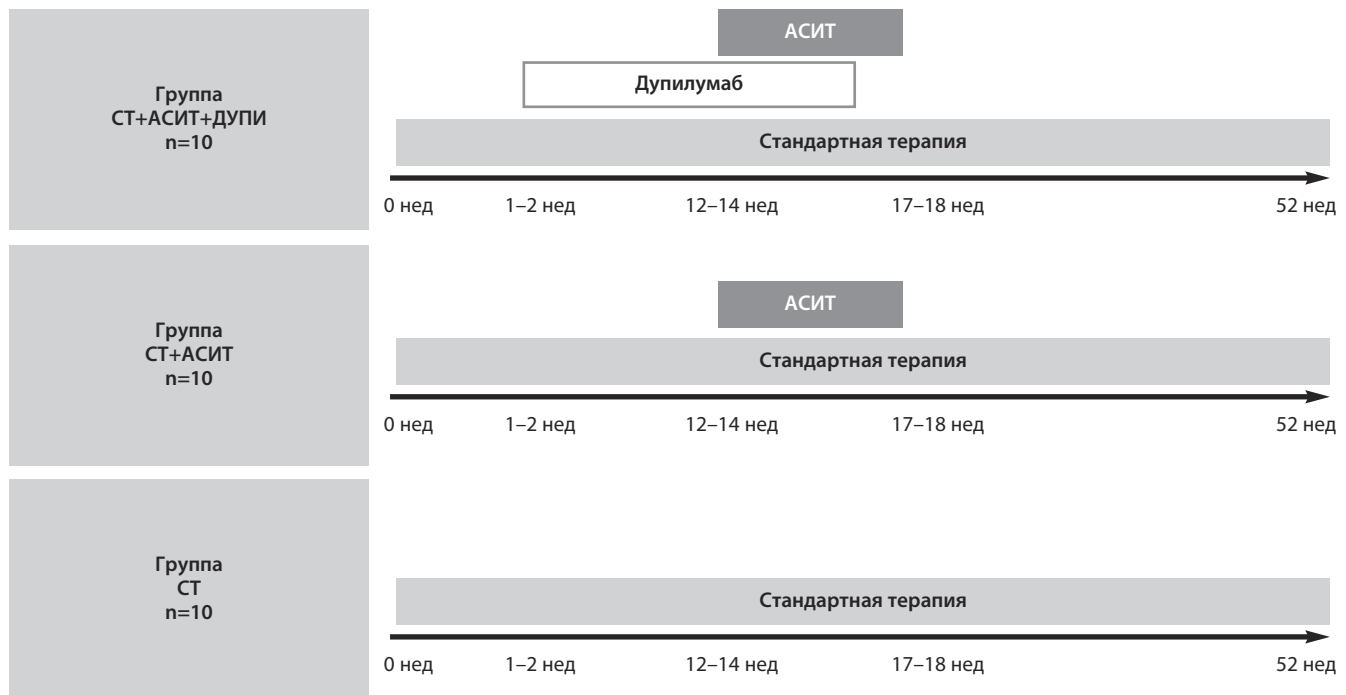
В рамках первого визита всем пациентам проводилась оценка параметров клинико-лабораторного обследования (клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы, определение уровня общего IgE в сыворотке крови), аллергологического обследования (определение специфических IgE к респираторным аллергенам в сыворотке крови, Phadia ImmunoCAP, постановка кожных тестов с водно-солевыми экстрактами аллергенов), результатов опросника ACQ-6, исследования функции внешнего дыхания.

После оценки результатов обследования и при соответствии критериям включения/невключения пациенты были случайным образом рандомизированы в 3 группы по 10 добровольцев в каждой группе. Все участники исследования в течение всего периода наблюдения получали стандартную терапию в соответствии с тяжестью течения БА (IV–V степенями GINA).

Группа 1 (СТ+АСИТ+ДУПИ): пациентам в течение 3 мес проведен короткий курс иммунобиологической терапии дупилумабом в соответствии с инструкцией, при достижении контроля БА был инициирован курс АСИТ водно-солевыми экстрактами причинно-значимых аллергенов ускоренным методом.

Группа 2 (СТ+АСИТ): в случае достижения контроля с помощью стандартной терапии (IV–V ступень

Рис. 1. Дизайн исследования.
Fig. 1. Study design.



GINA) без проведения иммунобиологической терапии, пациентам проведен курс АСИТ водно-солевыми экстрактами причинно-значимых аллергенов ускоренным методом.

Группа 3 (СТ): достижение контроля осуществлялось с помощью стандартной терапии (IV–V степень GINA) без проведения иммунобиологической терапии и без проведения курса АСИТ (рис. 1).

Процедуры исследования:

- 1) скрининг (2 нед);
- 2) первый лечебный период (12 нед, от 2 нед до 14 нед);
- 3) второй лечебный период (2 нед, от 14 нед до 16 нед);
- 4) период последующего наблюдения (24 нед, от 16 нед до 52 нед).

На этапе скрининга со всеми пациентами проводилась работа над исключением ошибок техники использования ингаляционных устройств, над улучшением комплаенса, рассматривалась необходимость увеличения объема или изменения базисной терапии.

Первый лечебный период для пациентов 1-й группы (СТ+АСИТ+ДУПИ) (V1–V6) продолжался 12 нед, в течение которых каждый пациент получил 6 инъекций дупилумаба в соответствии с инструкцией (300 мг п/к каждые 2 нед) [11]. Во время второго лечебного периода для пациентов 1-й группы (V7–V21) был проведен курс АСИТ водно-солевыми экстрактами причинно-значимых аллергенов ускоренным методом с продолжающимся введением дупилумаба с интервалом 1 раз в 2 нед. При проведении АСИТ водно-солевыми экстрактами ускоренным методом начальная доза аллергена – $10^{-6} \times 0,2$ мл, что соответствует 0,002 PNU (единиц белкового азота), конечная доза аллергена – $10^{-1} \times 1,0$ мл, что

соответствует 1000 PNU. Пациенты получали инъекции аллергенов 2–3 раза в день с интервалом в 2 ч [12]. С учетом индивидуальной переносимости лечения кратность инъекций может быть сокращена до 1 в день или 1 через день с продолжающимся введением дупилумаба с интервалом 1 раз в 2 нед. В ходе визитов периода последующего наблюдения (через 2 нед после окончания терапии – V22, через 10 ± 2 нед после окончания терапии (V23) и через 52 ± 2 нед после окончания терапии (V24) проводилась оценка контроля БА и необходимость коррекции базисной терапии.

В первый лечебный период для пациентов 2-й группы была скорректирована стандартная базисная терапия. В случае достижения контроля над симптомами БА пациентам из группы сравнения (СТ+АСИТ) проведен курс АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом без применения иммунобиологической терапии (по указанной выше методике) с периодом последующего наблюдения (через 2 нед после окончания терапии, через 10 ± 2 нед после окончания терапии и через 52 ± 2 нед после окончания терапии).

Пациенты 3-й группы получали лечение в соответствии с IV–V степенью по GINA, исключая АСИТ и ГИБП.

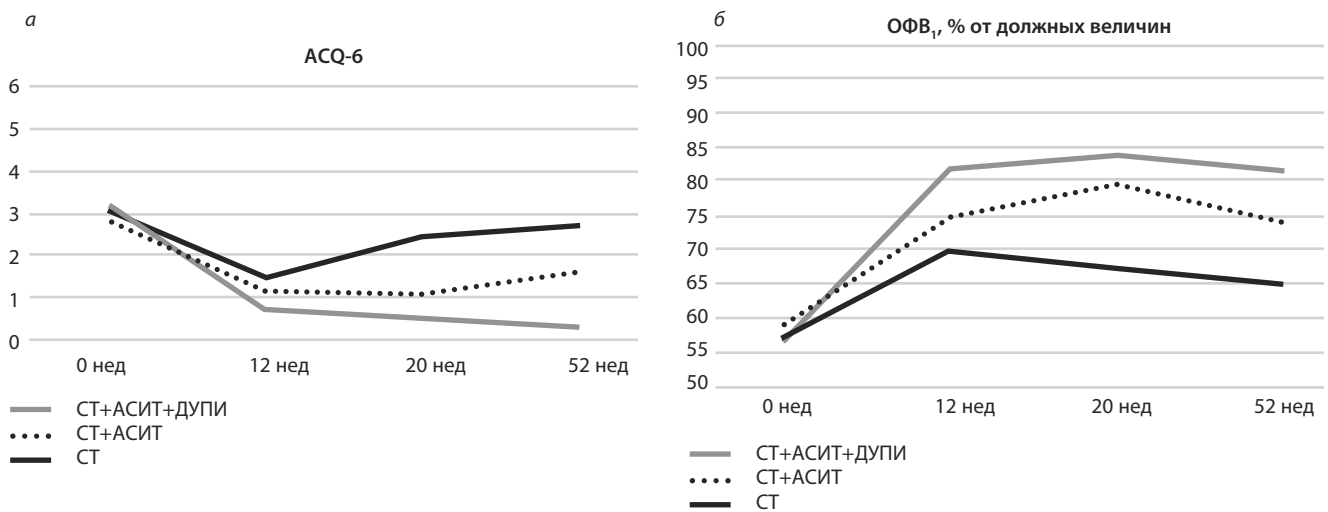
Критерии оценки эффективности лечения. Критериями оценки достижения и поддержания контроля явилась динамика результатов, полученных с помощью субъективных (заполнения опросников Asthma Control Questionary-6, ACQ-6 и Asthma Questionary Quality of Life, AQLQ) и объективных методов (физикальный осмотр, включая аускультацию, исследование функции внешнего дыхания); оценка объема фармакологической нагрузки (возможность уменьшения объема ба-

Таблица 2. Распределение АСИТ водно-солевыми экстрактами причинно-значимыми аллергенами ускоренным методом по группам исследования
 Table 2. Distribution of accelerated ASIT treatment with water-salt extracts of significant allergens across treatment groups.

| Показатель | 1-я группа, СТ+ АСИТ+ДУПИ | 2-я группа, СТ+АСИТ |
|------------------------|---------------------------|---------------------|
| Пыльца деревьев | 5 (50%) | 5 (50%) |
| Пыльца злаковых трав | 3 (30%) | 2 (50%) |
| Пыльца сорных трав | 5 (50%) | 4 (40%) |
| Аллерген домашней пыли | 10 (100%) | 10 (100%) |

Рис. 2. Динамика контроля БА, оцененная с помощью АСQ-6 у пациентов в исследуемых группах, на контрольных визитах – а. Динамика ОФV₁ (% от должных величин) у пациентов в исследуемых группах на контрольных визитах – б.

Fig. 2. A) The dynamics of BA control estimated using ACQ-6 in patients of treatment groups during the follow-up visits. B) The dynamics of FEV₁ (% of due values) in patients of treatment groups estimated during the follow-up visits.



зисной терапии при достижении контроля или, наоборот, необходимость назначения дополнительных препаратов), количество обострений БА, использование ресурсов здравоохранения в начале исследования и в контрольных точках.

Оценка обострений БА за наблюдаемый период. Обострение БА определялось как ухудшение астмы, характеризующееся усилением симптомов, ухудшением показателей внешнего дыхания, увеличением потребности использования ингаляционных бронхолитиков быстрого действия, признаков тахипноэ и тахикардии, снижения насыщения крови кислородом и необходимостью назначения сГКС не менее трех дней подряд или не менее чем двукратное повышение объема сГКС терапии для пациентов, исходно находившихся на оральных кортикостероидах.

Оценка влияния сопутствующих заболеваний на качество жизни. Для оценки динамики изменения качества жизни и выраженности симптомов сопутствующих заболеваний пациенты заполняли опросники, разработанные в соответствии с нозологической формой заболевания. Опросник Total Nasal Symptom Score (TNSS) – для пациентов с АР, опросник Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) – для пациентов, страдающих полипозным риносинуситом (ПРС), опросник для оценки индекса качества жизни у пациентов с дерматитом Дерма-

tology Life Quality Index (DLQI) – у пациентов с сопутствующим атопическим дерматитом (АтД).

Оценка нежелательных явлений. За нежелательное явление принималось любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента, развившееся в ходе исследования с момента подписания информированного согласия, независимо от причинно-следственной связи (с оценкой вероятности связи нежелательного явления с диагностическими и лечебными процедурами исследования).

Статистическая обработка полученных данных. Статистический анализ фактических данных проводили при помощи пакета статистических программ Graphpad prism 9.0. Данные приводили в виде «среднее арифметическое» ± «стандартное отклонение» [M±σ].

Сравнение независимых групп проводилось с помощью Н-критерия Краскела–Уоллиса для оценки значимой межгрупповой изменчивости более чем в двух группах, а дальнейшее сравнение между группами проводилось с помощью U-критерия Манна–Уитни, различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

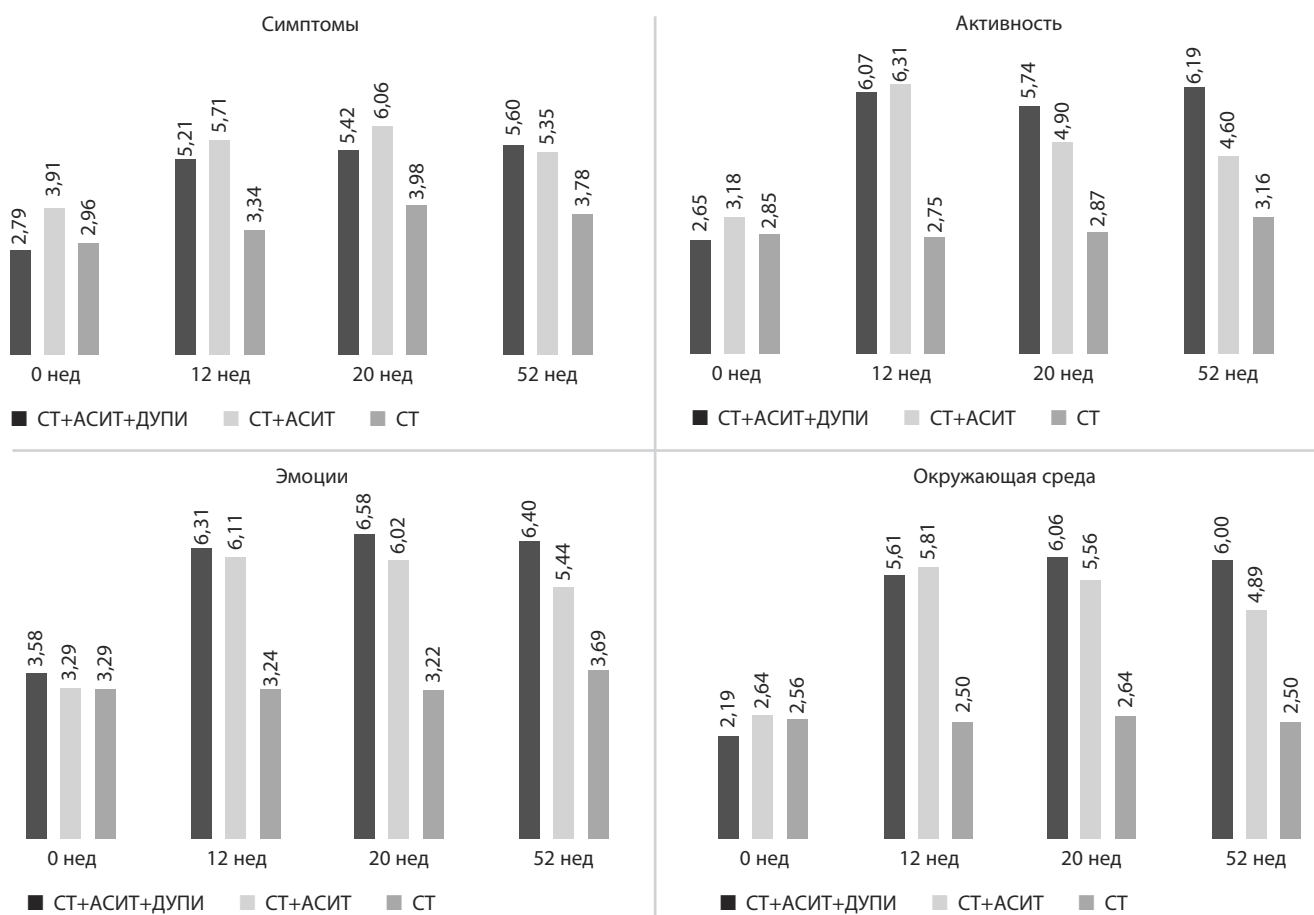
Результаты

В исследовании приняли участие 30 взрослых пациентов мужского и женского пола в возрасте от 19 до 60 лет (средний возраст составил $41,1 \pm 11,5$ года), с анам-

| Таблица 3. Оценка обострений БА в исследуемых группах в ходе исследования Table 3. Assessment of BA exacerbation in treatment groups during the study | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|----------------|
| Показатель | 1-я группа, СТ+АСИТ+ДУПИ | 2-я группа, СТ+АСИТ | 3-я группа, СТ |
| Количество обострений/чел/52 нед | 0 | 0,5 | 1,2 |
| Количество обострений, приведших к госпитализации, приему сГКС/чел/52 нед | 0 | 0,2 | 0,9 |
| Количество дней нетрудоспособности и пропуска работы в связи с БА (обострения БА, визиты к врачу плановые и внеплановые)/чел/52 нед | 0,3 | 1,2 | 3,2 |

Рис. 3. Динамика оценки качества жизни, связанного с астмой (Asthma Questionary Quality of Life, AQLQ), у пациентов в исследуемых группах на контрольных визитах.

Fig. 3. The dynamics of Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) scores in patients of treatment groups estimated during the follow-up visits.

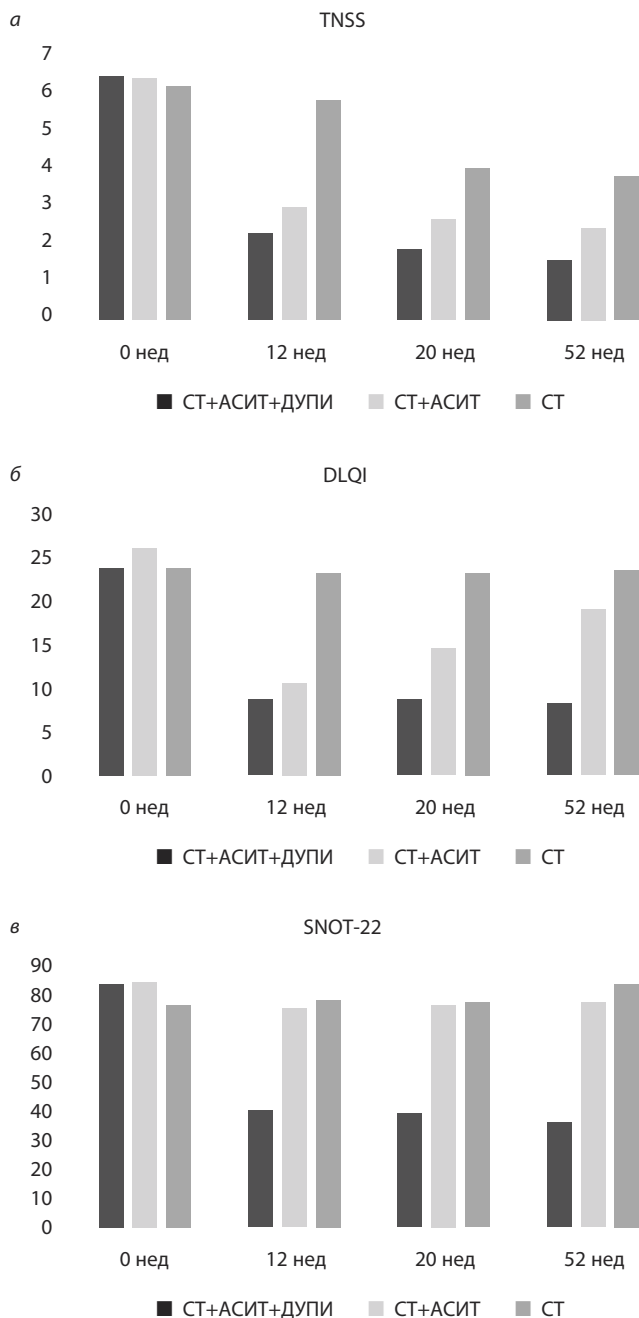


незом атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения (IV–V стадия GINA) продолжительностью не менее 2 лет (в среднем продолжительность анамнеза заболевания составила 21,4±8,02 года), получавших высокие дозы ГКС в комбинации с ДДБА в качестве базисной терапии, при этом характеризующихся отсутствием или неполным контролем над симптомами астмы: ACQ-6 – 3,03 [2,4; 4,2] балла, объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) – 57,5 [45,2; 67,8]% от должных величин; не менее двух обострений астмы за прошедший год, потребовавших применения сГКС курсами более трех дней. Все они имели сопутствующие заболевания: 30 человек (100%) – АР, 15 человек (50%) – ПРС, 19 человек (63,3%) – АтД.

Для выявления сенсibilизации всем пациентам было проведено аллергологическое обследование, включая кожное тестирование и определение специфических IgE (sIgE), где значимым считалось повышение уровня IgE>0,7 кМЕ/л (2-й класс реакции). В структуре сенсibilизации превалировала повышенная чувствительность к аллергенам домашней пыли (выявлена у всех 30 пациентов) у 15 человек – к аллергенам клещей домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), у 13 пациентов – к аллергенам пыльцы березы, у 16 пациентов – к эпидермальным аллергенам, у 10 пациентов – к аллергенам пыльцы злаковых трав, у 8 человек – к аллергенам пыльцы сорных трав. Клинически значимой сенсibilизацией считали

Рис. 4. Динамика оценки назальных симптомов Total Nasal Symptom Score (TNSS) у пациентов с АР в исследуемых группах на контрольных визитах – а. Динамика оценки качества жизни, связанного с дерматитом, Dermatology Life Quality Index (DLQI) у пациентов с АтД в исследуемых группах на контрольных визитах – б. Динамика оценки назальных симптомов Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) у пациентов с ПРС в исследуемых группах на контрольных визитах – в.

Fig. 4. A) The dynamics of Total Nasal Symptom Score (TNSS) in patients with allergic rhinitis in treatment groups estimated during the follow-up visits. B) The dynamics of Dermatology Life Quality Index (DLQI) in patients with atopic dermatitis in treatment groups estimated during the follow-up visits. C) The dynamics of Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) in patients having rhinosinusitis with nasal polyposis in treatment groups estimated during the follow-up visits.



наличие клинических проявлений (обострений основного заболевания), соответствующих выявленной при аллергологическом обследовании.

Пациенты были рандомизированы в 3 группы, в двух группах, согласно протоколу исследования, был проведен курс АСИТ водно-солевыми экстрактами причинно-значимыми аллергенами ускоренным методом (табл. 2).

В качестве базисной терапии все пациенты получали высокие или средние дозы ИГКС в комбинации с ДДБА, 23 пациента дополнительно получали антагонист лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст), 15 – длительно действующий М-холинолитик (тиотропия бромид).

Оценка эффективности терапии

На этапе скрининга со всеми пациентами проводилась работа над исключением ошибок техники использования ингаляторов, над улучшением комплаенса, рассматривалась необходимость увеличения объема базисной терапии (добавление препаратов с целью максимального достижения контроля). В результате проведенной работы с пациентами и усиления врачебного контроля над приверженностью к терапии у всех пациентов через 12 нед в той или иной степени было отмечено улучшение контроля над симптомами БА. В группе СТ+ДУПИ+АСИТ повышение контроля было достигнуто за более короткие сроки, чем в других группах [АСQ-6: для группы СТ+ДУПИ+АСИТ исходно $3,20 \pm 0,79$, через 12 нед $0,73 \pm 0,63$ ($p=0,001$); для СТ+АСИТ исходно $2,87 \pm 0,70$, через 12 нед $1,20 \pm 0,97$ ($p=0,01$); для группы СТ исходно $3,04 \pm 0,79$, через 12 нед $1,49 \pm 0,78$ ($p=0,001$)].

Достижение контроля БА к 12-й неделе от включения в исследование позволило инициировать АСИТ в группах СТ+ДУПИ+АСИТ и СТ+АСИТ. В 1-й группе (СТ+ДУПИ+АСИТ) хороший контроль после завершения АСИТ сохранялся и после окончания лечения, и в период последующего наблюдения в течение 52 нед (АСQ-6: на 52-й неделе для группы СТ+ДУПИ+АСИТ $0,30 \pm 0,21$; против $1,67 \pm 0,51$ для СТ [$p=0,05$], рис. 2). У пациентов из второй группы, которые получали АСИТ без терапии дупилумабом, некоторое время наблюдалось сохранение контроля, но потом появилась тенденция к его уменьшению (АСQ-6: исходно $2,87 \pm 0,7$, через 12 нед $1,2 \pm 0,97$ [$p=0,002$], через 20 нед $1,13 \pm 0,55$ [$p=0,256$], через 52 нед $1,62 \pm 0,51$ [$p=0,105$]).

Оценка обострений БА за наблюдаемый период

Оценка обострений БА является важным критерием в оценке эффективности терапии у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой БА. Для наших пациентов критерием включения в исследование являлось наличие двух и более обострений в течение 12 предшествующих месяцев, потребовавших применения сГКС. На фоне терапии в течение 52 нед нашего исследования мы отметили существенное снижение частоты обострений, в первую очередь для пациентов, получавших сочетанное лечение дупилумабом и АСИТ. Сохранение контроля у пациентов, которые находились только на стандартной терапии, было недолгосрочным, что привело к обострениям БА, потребовавших применения сГКС (табл. 3).

Таблица 4. Оценка нежелательных явлений в исследуемых группах в ходе исследования
Table 4. Assessment of adverse events in the treatment groups during the study

| Нежелательные явления | 1-я группа, СТ+АСИТ+ДУПИ | 2-я группа, СТ+АСИТ | 3-я группа, СТ |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|----------------|
| Местные реакции на введение дупилумаба | 0 | NA | NA |
| Системные реакции на введение дупилумаба | 0 | NA | NA |
| Местные реакции на АСИТ | 0 | 12 (4,8%) | NA |
| Системные реакции на АСИТ | 0 | 3 (1,2%) | NA |
| Увеличение количества эозинофилов в периферической крови | 4 (40%) | 0 | 0 |
| ОРЗ, ОРВИ и другие острые инфекционные заболевания респираторного тракта | 2 (20%) | 4 (40%) | 7 (70%) |
| Серьезные нежелательные явления | 0 | 0 | 0 |

Примечание. ОРЗ – острые респираторные заболевания, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция.

При оценке качества жизни, связанного с БА, в группе СТ+АСИТ+ДУПИ было выявлено существенное улучшение качества жизни уже через 12 нед, которое сохранялось на протяжении всего периода наблюдения (Δ AQLQ за 12 нед: шкала симптомов $2,79 \pm 0,55$ [$p=0,003$]; шкала активности $3,42 \pm 0,34$ [$p=0,0001$]; шкала эмоциональной составляющей $2,74 \pm 0,76$ [$p=0,002$]; шкала влияния окружающей среды $3,45 \pm 0,70$ [$p=0,0001$]). При этом не было получено статистически достоверных различий при оценке качества жизни, связанного с БА, в двух других группах (рис. 3).

Поскольку дупилумаб обладает универсальным действием и, кроме лечения БА, имеет показание к назначению при ПРС и АтД, ожидаемо, что терапия дупилумабом может улучшить контроль данной сопутствующей патологии у пациентов 1-й группы (рис. 4). В нашем исследовании мы отметили улучшение течения АтД: Δ DLQI за 52 нед для группы СТ+ДУПИ+АСИТ составила $16,0 \pm 1,25$ ($p=0,001$); для СТ+АСИТ $6,8 \pm 1,67$ ($p=0,02$); для группы СТ против $0,28 \pm 1,35$ ($p=0,135$). АСИТ положительно образом влияла на назальные симптомы у пациентов с сопутствующим АР, но в группе СТ+ДУПИ+АСИТ данные изменения были более выраженные (см. рис. 4). В группе пациентов с сопутствующим ПРС положительная динамика отмечена только в группе сочетанной терапии дупилумаба и АСИТ (Δ SNOT 22 за 52 нед для группы СТ+ДУПИ+АСИТ $48,0 \pm 8,01$ ($p=0,00003$); для СТ+АСИТ $7,3 \pm 11,6$ ($p=0,013$); для группы СТ против $6,2 \pm 10,0$ ($p=0,012$)).

Оценка безопасности терапии

В процессе проведения нашего клинического исследования мы не зарегистрировали серьезных нежелательных явлений ни в одной группе. Мы разделяли нежелательные явления на общие (были характерны для всех трех групп) и специфичные (там, где проводилась АСИТ или дупилумаб). В ходе исследования не было отмечено никаких побочных реакций на введение дупилумаба. Увеличение количества эозинофилов периферической крови у пациентов, получавших лечение дупилумабом, выявлено у 4 пациентов, что было расце-

нено нами как клинически незначимое (не сопровождалось клиническим ухудшением, являлось ожидаемым и описано в инструкции к препарату, что не потребовало отмены дупилумаба или корректировки дозы). Проведение АСИТ в группе, которая получала дупилумаб, характеризовалось благоприятным течением, не сопровождалось развитием местных и системных реакций на введение лечебного аллергена, что нельзя сказать про группу АСИТ без дупилумаба, где проведение терапии сопровождалось местными и даже выраженными системными реакциями (бронхоспазм, крапивница, заложенность носа), потребовавшими досрочного окончания курса АСИТ. Респираторные заболевания в течение исследования чаще регистрировались у пациентов группы стандартной терапии. Это косвенно подтверждает гипотезу о том, что при достижении контроля над симптомами БА пациенты менее подвержены интеркуррентным инфекционным заболеваниям (табл. 4).

Обсуждение

Назначение биологической терапии и точный выбор препарата, влияющего на два ключевых цитокина (интерлейкин-4 и интерлейкин-13) Т2-воспаления при БА, АтД, ПРС, позволяют добиться контроля над симптомами данных заболеваний, что приводит к сокращению количества используемых лекарственных препаратов базисной терапии, снижению числа обострений, а следовательно, уменьшению потребности в сГКС [13].

Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с ранее опубликованными данными предшествующих клинических исследований, в которых эффективность дупилумаба у пациентов с ТБА была определена в улучшении контроля над симптомами БА, улучшении качества жизни и снижении использования сГКС. Так, у пациентов, получавших дупилумаб, было отмечено улучшение контроля БА, повышение качества жизни, а также контроля над сопутствующими заболеваниями, такими как АтД, АР, ПРС.

По данным исследования LIBERTY ASTHMA VENTURE, при терапии дупилумабом у 14% пациентов наблюдалось повышение эозинофилии в периферической крови, которая не сопровождалась дополнительными

симптомами и была клинически не значимой [13]. Считается, что временное повышение уровня циркулирующих эозинофилов связано с тем, что дупилумаб ингибирует ИЛ-4/13-индуцированную миграцию эозинофилов из кровотока в ткани. Кроме того, дупилумаб не оказывает влияния на образование эозинофилов в костном мозге, что в целом может приводить к временному повышению их числа в периферической крови. В большинстве случаев через 3–12 мес уровень эозинофилов возвращался к нормальным значениям. В нашем исследовании у 4 из 10 пациентов, получавших лечение дупилумабом, было зафиксировано повышение уровня эозинофилов периферической крови, при этом максимальный уровень составил 1810 кл/мкл, что носило транзиторный характер и не сопровождалось развитием иных клинических симптомов, соответственно, было нами расценено как клинически незначимое [14].

В остальном, препарат дупилумаб имеет благоприятный профиль безопасности, количество побочных эффектов, по данным клинических исследований, незначительное и, как правило, не отличается от плацебо [13].

На сегодняшний день не существует рекомендаций относительно продолжительности проведения ГИБП, напротив, результаты клинических исследований и постмаркетинговых наблюдений свидетельствуют о том, что прекращение терапии моноклональными антителами через некоторое время (4–6 мес) приводят к постепенному ухудшению состояния, потере контроля и возвращению к исходному уровню до назначения ГИБП [15–17]. При этом высокая стоимость моноклональных антител является поводом поиска новых методов или комбинаций, позволяющих сократить продолжительность и затраты на лечение [18, 19].

АСИТ является болезнь-модифицирующим и единственным патогенетически обоснованным методом лечения аллергических заболеваний, позволяющим уменьшить степень тяжести и снизить потребность в препаратах базисной и симптоматической терапии.

Сочетанное применение ГИБП и АСИТ представляется многообещающим направлением, позволяющим достичь контроля над симптомами у пациентов с тяжелым течением БА, повысить безопасность АСИТ и, благодаря болезнь-модифицирующему эффекту АСИТ, в перспективе отменить терапию ГИБП [20, 21].

Первым препаратом, для которого была оценена возможность сочетанного применения с АСИТ, был омализумаб. В исследованиях J. Kueher в 2002 г., C. Rolinck-Werninghaus в 2004 г., T. Casale в 2006 г. у пациентов с АР добавление омализумаба привело к снижению частоты побочных реакций в ходе проведения АСИТ [22–24].

Аналогичные эффекты омализумаба были описаны в клиническом случае при проведении АСИТ ядом перепончатокрылых [25].

В 2014 г. описан клинический случай применения сочетанного лечения АСИТ и омализумаба у 11-летнего мальчика, страдающего БА в сочетании с АР. Исходно

пациент имел более двух тяжелых обострений БА в год. При аллергологическом обследовании была выявлена поливалентная сенсibilизация: к аллергенам клещей домашней пыли, аллергенам пыльцы деревьев и злаковых трав, а также плесневым аллергенам. На фоне подобранной базисной терапии удалось достичь контроля над симптомами БА, и пациенту была инициирована АСИТ подкожным методом с экстрактом клеща (Derp1 50% и Derp2 50%). На начальном этапе иммунотерапии развилась анафилаксия, потребовавшая введения эпинефрина, и АСИТ была прервана. С течением времени состояние пациента ухудшалось, отмечалось снижение показателей ОФВ₁. Пациенту был назначен Омализумаб 300 мг 1 раз каждые 4 нед. Через 16 нед отмечено улучшение контроля БА, и еще через 8 нед была вновь инициирована АСИТ. На фоне продолжающейся терапии омализумаба курс АСИТ был проведен до конца без местных и системных реакций [26].

Относительно дупилумаба в мировой литературе нет данных о сочетанном применении АСИТ у пациентов с БА. Имеются ограниченные публикации о комбинированном проведении терапии дупилумаба и АСИТ у пациентов с АР, соответственно, оценивали только контроль над симптомами ринита. В своем исследовании J. Songen и соавт. не отметили положительного влияния в отношении симптомов АР при добавлении дупилумаба к АСИТ. Надо отметить, что пациенты, включенные в протокол, не отличались тяжелым течением ринита. В то же время авторы отметили, что в группе, получавших дупилумаб, пациенты быстрее достигли желаемой дозы и меньше отмечали побочных реакций в ходе проведения АСИТ. Так, у пациентов, получавших комплексное лечение АСИТ и дупилумаб, зарегистрировано меньше нежелательных явлений (7,7%), потребовавших введения адреналина (7,7%), по сравнению с группой получавших только АСИТ (19,2%). Большинство случаев преждевременного исключения из исследования были связаны с выраженными нежелательными явлениями в ходе проведения АСИТ в группе монотерапии. В ходе исследования было зарегистрировано, что дупилумаб в качестве адъюванта к АСИТ приводил к значительному снижению уровня sIgE [10].

В работе M. Kamal также отмечена возможность повышения безопасности АСИТ при дополнительном назначении дупилумаба [27].

В нашем исследовании мы смогли впервые включить в протокол АСИТ ускоренным методом пациентов с ТБА и сопутствующей патологией благодаря предварительному достижению контроля на фоне терапии дупилумабом. Проведение АСИТ на фоне продолжающегося введения дупилумаба позволило снизить риски развития побочных реакций и завершить полный курс лечения согласно намеченному протоколу.

Заключение

В результате проведенного открытого наблюдательного проспективного исследования сочетанного применения иммунобиологического препарата дупилумаб и

АСИТ у пациентов со среднетяжелой и тяжелой атопической БА было показано, что у пациентов назначение дупилумаба способствовало более выраженному и быстрому снижению частоты дневных и ночных приступов, уменьшению потребности в препаратах симптоматической терапии, улучшению легочной функции, а последующее проведение АСИТ позволило сохранить контроль над симптомами БА при отмене ГИБП. Назначение дупилумаба позволило также достичь контроля над сопутствующими заболеваниями (АР, АтД, ПРС), что положительным образом повлияло на пере-

носимость курса АСИТ. В группе пациентов, получавших дупилумаб, в ходе проведения АСИТ не было отмечено развития побочных реакций, что позволило завершить курс лечения, согласно протоколу (в отличие от группы сравнения, где в силу развития системных реакций максимально переносимая доза лечебного аллергена была существенно ниже).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Российское респираторное общество. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Союз педиатров России. М., 2021.
Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma. Russian respiratory society. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists. Union of Pediatricians of Russia. Moscow, 2021. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359>
2. Global Initiative for Asthma (GINA Report). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2021. URL: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
3. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>
Federal State Statistics Service. Healthcare. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>
4. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В. и др. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. Пульмонология. 2018; 28 (3): 341–58.
Avdeev SN, Nenasheva NM, Zhudenkov KV et al. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. *Pulmonologiya*. 2018; 28 (3): 341–58. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358
5. Agache I, Beltran J, Akdis C et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020; 75 (5): 1023–42. DOI: 10.1111/all.14221
6. Kroes JA, Zielhuis SW, van Roon EN et al. Prediction of response to biological treatment with monoclonal antibodies in severe asthma. *Biochem Pharmacol*. 2020; 179: 113978. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.113978
7. Ненашева Н.М. Биологическая терапия тяжелой астмы: новые цели и новые возможности лечения. Медицинский совет. 2019; (15): 50–61.
Nenasheva NM. Biological treatment of severe asthma: new objectives and new treatment options. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019; (15): 50–61. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-15-50-61.
8. Тимошенко Д.О., Павлова К.С., Курбачева О.М. Аллергенспецифическая иммунотерапия и доказательства реальной клинической практики. Российский аллергологический журнал. 2022; 19 (2): 190–200.
Timoshenko D, Pavlova K, Kurbacheva O. Allergen-specific immunotherapy and real-world evidence. *Rus J Allergy*. 2022; 19 (2): 190–200. DOI: 10.36691/RJA1535
9. Massanari M, Nelson H, Casale T et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125 (2): 383–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.022
10. Corren J, Saini SS, Gagnon R et al. Short-Term Subcutaneous Allergy Immunotherapy and Dupilumab are Well Tolerated in Allergic Rhinitis: A Randomized Trial. *J Asthma Allergy*. 2021; 14: 1045–63. DOI: 10.2147/JAA.S318892
11. Инструкция к препарату Дупилумаб. Государственный реестр лекарственных средств.
Instructions for the drug Dupilumab. State register of medicines. URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c183489-6429-4a85-8bbc-1bd642e3874a
12. Порошина Ю.А., Полсачева О.В., Передкова Е.В. Ускоренный метод специфической иммунотерапии поллинозов (Методические рекомендации). М., 1988.
Poroshina YA, Polsacheva OV, Peredkova EV. Accelerated method of specific immunotherapy for hay fever (Methodological recommendations). Moscow, 1988.
13. Rabe KF, Nair P, Brusselle G et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *New Eng J Med*. 2018; 378 (26): 2475–85. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093
14. Курбачева О.М., Дынева М.Е., Ильина Н.И. Дупилумаб: основные аспекты применения при Т2-опосредованных заболеваниях. Медицинский Совет. 2021; (16): 186–96.
Kurbacheva OM, Dyneva ME, Ilyina NI. Dupilumab: basic aspects and applications to T2-mediated diseases. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021; (16): 186–96. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-16-186-196
15. Hamada K, Oishi K, Murata Y et al. Feasibility of Discontinuing Biologics in Severe Asthma: An Algorithmic Approach. *J Asthma Allergy*. 2021; 14: 1463–71. DOI: 10.2147/JAA.S340684
16. Noop A, Johansson SGO, Adedoyin J et al. After 6 years with Xolair; 3-year withdrawal follow-up. *Allergy*. 2010; 65 (1): 56–60. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02144.x
17. Silver J, Bogart M, Molfino NA et al. Factors leading to discontinuation of biologic therapy in patients with severe asthma. *J Asthma*. 2022; 59 (9): 1839–49. DOI: 10.1080/02770903.2021.1971700
18. Zimmermann M, Rind D, Chapman R et al. Economic Evaluation of Dupilumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Cost-Utility Analysis. *J Drugs Dermatol*. 2018; 17 (7): 750–6.
19. Саласюк А.С., Фролов М.Ю., Барыкина И.Н. Дупилумаб при тяжелой неконтролируемой бронхиальной астме – экономические аспекты применения. Качественная Клиническая Практика. 2019; (2): 15–24.
Salasyuk AS, Frolov MYu, Barykina IN. Dupilumab in the treatment of severe non-control bronchial asthma – economic aspects. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clin Pract*. 2019; (2): 15–24. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10069
20. Pfützner W, Schuppe M. Use of biologics in allergen immunotherapy. *Allergol Select*. 2021; (5): 108–18. DOI: 10.5414/ALX02206E
21. Lombardi, Carlo; Canonica et al. Allergen immunotherapy as add-on to biologic agents. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018; 18 (6): 502–8. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000479
22. Kuehr J, Brauburger J, Zielen S et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109 (2): 274–80. DOI: 10.1067/mai.2002.121949
23. Rolinck-Werninghaus C, Hamelmann E, Keil T et al. Omalizumab Rhinitis Study Group. The co-seasonal application of anti-IgE after pre-seasonal specific immunotherapy decreases ocular and nasal symptom scores and rescue medication use in grass pollen allergic children. *Allergy*. 2004; 59 (9): 973–9. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00552.x
24. Casale TB, Busse WW, Kline JN et al. Immune Tolerance Network Group. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy*

- Clin Immunol. 2006; 117 (1): 134–40. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.09.036
25. Schulze J, Rose M, Zielen S. Beekeepers anaphylaxis: successful immunotherapy covered by omalizumab. Allergy. 2007; 62 (8): 963–4. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01388.x
26. Stelmach I, Sztafińska A, Woicka-Kolejwa K et al. Omalizumab in the prevention of anaphylaxis during immunotherapy: a case report. Postepy Dermatol Alergol. 2014; 31 (3): 191–3. DOI: 10.5114/pdia.2014.43192
27. Kamal MA, Franchetti Y, Lai CH et al. Pharmacokinetics and Concentration-Response of Dupilumab in Patients With Seasonal Allergic Rhinitis. J Clin Pharmacol. 2022 May; 62 (5): 689–95. DOI: 10.1002/jcph.2004

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Куличенко Дарья Семеновна – мл. науч. сотр., врач-аллерголог отделения бронхиальной астмы, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. E-mail: darya.mdinaradze@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7375-1759

Павлова Ксения Сергеевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., врач-аллерголог отделения бронхиальной астмы, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. E-mail: ksenimedical@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4164-4094

Курбачева Оксана Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. отделением бронхиальной астмы, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; доц. каф. клин. аллергологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: kurbacheva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3250-0694

Ильина Наталья Ивановна – д-р мед. наук, проф., зам. директора по клинической работе, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; проф. каф. клин. аллергологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»; проф. каф. иммунологии, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: instimmun@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3556-969X

Поступила в редакцию: 01.11.2023

Поступила после рецензирования: 09.11.2023

Принята к публикации: 09.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Dariya S. Kulichenko – Junior Research Associate, Asthma Department, National Research Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia. E-mail: darya.mdinaradze@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7375-1759

Ksenia S. Pavlova – Cand. Sci. (Med.), National Research Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia. E-mail: ksenimedical@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4164-4094

Oksana M. Kurbacheva – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Head of the Asthma Department, National Research Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Assoc. Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: kurbacheva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3250-0694

Natalia I. Pina – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Deputy Director for Clinical Affairs, Chief Physician, National Research Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: instimmun@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3556-969X

Received: 01.11.2023

Revised: 09.11.2023

Accepted: 09.11.2023



Персонализированный подход к выбору и проведению генно-инженерной иммунобиологической терапии у пациентов с бронхиальной астмой и полипозным риносинуситом: разбор клинического случая

К.С. Павлова¹✉, Д.О. Тимошенко¹, М.А. Родионова¹, О.М. Курбачева^{1,2}, Н.И. Ильина^{1,2,3}

¹ ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия;

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉ ksenimedical@gmail.com

Аннотация

Бронхиальная астма (БА) и полипозный риносинусит (ПРС) являются сопутствующими заболеваниями, имеющими в своей основе общие патогенетические механизмы и оказывающими взаимное влияние на течение этих нозологий. Современной стратегией в лечении тяжелых форм БА и ПРС является применение генно-инженерных иммунобиологических препаратов (ГИБП) – моноклональных антител, блокирующих различные звенья Т2-воспаления, лежащего в основе развития данных заболеваний. Несмотря на то что ГИБП, применяемые в лечении БА и ПРС, обладают высокой эффективностью и безопасностью, они не являются универсальными и имеют некоторые ограничения, связанные с их механизмом действия. В связи с этим выбор ГИБП должен быть персонализированным с учетом всех фенотипических особенностей пациента. Также важным условием для эффективного и безопасного проведения терапии ГИБП является динамическое наблюдение за состоянием пациента с регулярным мониторингом клинических и лабораторных показателей. Важность данных аспектов была проиллюстрирована нами на примере клинического случая.

Ключевые слова: бронхиальная астма, полипозный риносинусит, иммунобиологическая терапия, моноклональные антитела, дупилумаб, меполизумаб, эозинофилия периферической крови, гиперэозинофилия.

Для цитирования: Павлова К.С., Тимошенко Д.О., Родионова М.А. и др. Персонализированный подход к выбору и проведению генно-инженерной иммунобиологической терапии у пациентов с бронхиальной астмой и полипозным риносинуситом: разбор клинического случая. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (8): 24–28. DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00327

Personalized approach to the biologicals selection and therapy in patients with asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps: clinical case analysis

Ksenia S. Pavlova¹✉, Daria O. Timoshenko¹, Mariola A. Rodionova¹, Oksana M. Kurbacheva^{1,2}, Natalia I. Ilina^{1,2,3}

¹ National Research Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉ ksenimedical@gmail.com

Abstract

Asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) are concomitant diseases that are based on common pathogenetic mechanisms and have negative impact on the each other severity. A modern strategy in the severe asthma and CRSwNP treatment is the use of biologicals – monoclonal antibodies that block various pathways of the T2-inflammation, which underlies the development of these diseases. Despite the fact that biologicals used in the asthma and CRSwNP treatment are highly effective and safe, they are not universal and have some limitations associated with their action mechanism. Hence, the biologicals selection should be personalized, taking into account all the patient's phenotypic and endotypic characteristics. Moreover, an important condition for the effective and safe therapy with biologicals is dynamic observation with regular clinical and laboratory assessments. The importance of these aspects was shown by a clinical case.

Key words: asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, biologicals, biologics, monoclonal antibodies, dupilumab, mepolizumab, peripheral blood eosinophilia, hypereosiniphilia.

For citation: Pavlova K.S., Timoshenko D.O., Rodionova M.A. et al. Personalized approach to the biologicals selection and therapy in patients with asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps: clinical case analysis. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (8): 24–28 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00327

Введение

Бронхиальная астма (БА) в сочетании с полипозным риносинуситом (ПРС) представляют собой непростую

клиническую задачу респираторной медицины. БА и ПРС, являясь сопутствующими заболеваниями с общими патогенетическими механизмами, взаимно

вливают на тяжесть течения друг друга. Известно, что ПРС способствует более тяжелому течению БА с большим числом обострений [1]. Более того, ПРС у пациентов с БА является наиболее тяжелой формой из всех риносинуситов как с клинической, так и с терапевтической точки зрения, так как течение заболевания может быть не только агрессивным, но и устойчивым к проводимому лечению [2–6].

В основе патогенеза как БА, так и ПРС лежат общие триггерные факторы и механизмы развития воспаления. Ключевую роль при этом играют цитокины, присутствующие клеткам 2-го типа: Th2 (Т лимфоцитам хелперам 2-го типа) и ILC2 (врожденным лимфоидным клеткам 2-го типа): IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13, в связи с чем данный тип воспаления был назван Т2-воспалением. Глубокое понимание механизмов, лежащих в основе развития БА и ПРС, сделало возможным применение в терапии тяжелых форм генно-инженерных иммунобиологических препаратов (ГИБП) – моноклональных антител, таргетно блокирующих ключевые звенья Т2-воспаления. Использование данной терапевтической стратегии позволяет улучшить контроль над симптомами БА и ПРС, снизить число тяжелых обострений и оперативных вмешательств, предотвратить будущие риски, связанные с осложнениями как самой болезни, так и побочным действием других препаратов, главным образом системных глюкокортикостероидов (сГКС) [7, 8].

На сегодняшний день в терапии тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) уже успешно используют антитела, связывающие иммуноглобулин Е (анти-IgE – омализумаб), антагонисты интерлейкина 5 (анти-IL-5 – меполизумаб, реслизумаб) и его рецептора (анти-IL-5Rα – бенрализумаб), антитела, избирательно связывающиеся с альфа-цепью рецептора интерлейкинов 4 и 13 (анти-IL-4/13Rα – дупилумаб), а также антагонисты тимусного стромального лимфопоэтина (анти-TSLP – тезепелумаб). Указанные ГИБП были также изучены в отношении ПРС, но на сегодняшний день убедительная доказательная база собрана только для дупилумаба, омализумаба и меполизумаба, что позволило выделить ПРС как отдельное показание в инструкциях к данным препаратам [9].

Разные ГИБП, используемые в лечении сопутствующих БА и ПРС, блокируют определенные звенья Т2-воспаления, поэтому для достижения наилучших результатов назначение и выбор таргетного препарата должны быть целенаправленными и фенотип-ориентированными с учетом всех клинических особенностей пациента, лабораторных и инструментальных биомаркеров, а также молекулярных механизмов действия ГИБП [9, 10]. Такой прецизионный подход не только способствует достижению высокой эффективности терапии, но и ее безопасности, минимизируя риски развития нежелательных эффектов. Также на фоне проведения генно-инженерной иммунобиологической терапии (ГИБТ) важно внимательное динамическое наблюдение за состоянием пациента с целью контроля эффективности и безопасности лечения.

Описанный далее клинический случай демонстрирует необходимость мониторинга за клиническими и лабораторными показателями у пациентов, получающих терапию ГИБП.

Клинический случай

Пациент Т., 42 лет, обратился с жалобами на приступы затрудненного дыхания, одышку при незначительной физической нагрузке, свистящее дыхание, сухой кашель, заложенность носа, обильное отделяемое из носа, отсутствие обоняния.

Анамнез заболевания. Считает себя больным с 2013 г., когда после смены места жительства отметил появление заложенности носа, ринореею, постепенное снижение обоняния до полного отсутствия, сухой кашель, свистящее дыхание, слабость, головную боль. Поскольку аналогичные симптомы «аллергии» отметили все члены семьи, проживающие в квартире, пациент провел замеры содержания токсичных веществ, выявлено превышение ПДК в 6 раз. Пациент самостоятельно проводил ремонтные работы, используя токсичные вещества, растворяющие старую краску, обладающие интенсивным запахом. Обращался к токсикологу, эндокринологу, выявлен аутоиммунный тиреоидит с исходом в гипотиреоз, назначен левотироксин (получает до настоящего времени в дозе 50 мкг/сут). В последующем обратился к оториноларингологу, выявлен ПРС. В 2015 г. проведена радикальная полисинусотомия. С этого времени постоянно получал интраназальные ГКС в высоких дозах с неполным эффектом. В 2017 г. отметил появление слабости, боли внизу живота, многократного жидкого стула с примесью крови, проведено стационарное обследование и лечение в гастроэнтерологическом отделении, выставлен диагноз: «Язвенный колит. Синдром Жильбера. Дисахаридазная недостаточность». С этого времени постоянно принимает месалазин (5-АСК). В последующем неоднократно проходил курсы стационарного лечения в связи с атаками.

В 2020 г. был консультирован пульмонологом, диагностирована БА. Течение БА характеризовалось эозинофильным типом воспаления, с недостаточным контролем на фоне ингаляционной терапии вилантерол/флутиказона фуоат (22/184 мкг/сут). Сенсибилизации к респираторным и пищевым аллергенам у пациента выявлено не было. Наибольшее негативное влияние на качество жизни пациента оказывали симптомы ПРС (SNOT-22 – 78 баллов): несмотря на постоянное применение интраназальных ГКС в высоких дозах, после перенесенной радикальной полисинусотомии в 2015 г. был отмечен стремительный (на 2–е сутки) рецидив роста полипов с заполнением всех пазух в течение последующих 6 мес. Пациент наблюдался оториноларингологами и с учетом тяжелого торпидного течения ПРС была инициирована ГИБТ препаратом дупилумаб 300 мг 1 раз в 2 нед.

Исходно при общеклиническом обследовании выявлялась умеренная эозинофилия периферической крови 670 кл/мкл. В течение 1-й недели после инициации терапии дупилумабом пациент сообщил о выра-

Динамика изменения гематологических параметров на фоне терапии дупилумабом и меполизумабом
Dynamic changes of hematological parameters associated with the dupilumab and mepolizumab therapy.



женном улучшении в отношении симптомов БА и ПРС (снижение выраженности одышки, появление обоняния, улучшение носового дыхания). Однако после 3-й инъекции (42-й день от начала терапии) пациент отметил появление болей в эпигастрии и мезогастррии, тяжесть в правом подреберье, слабость и увеличение шейных лимфоузлов. При обследовании был выявлен лейкоцитоз ($20,33 \times 10^9/\text{л}$), экстремально высокий уровень эозинофилов периферической крови (59,7%, $12\ 140$ кл/мкл, см. рисунок), повышение уровня базофилов (2,6%; 530 кл/мкл при норме не более 80 кл/мкл). Несмотря на изменения в самочувствии пациента и отклонения в анализах, терапия дупилумабом была продолжена. После 4-й инъекции эозинофилия периферической крови достигла значений 81,4%, $31\ 600$ кл/мкл (лейкоциты – $38,84 \times 10^9/\text{л}$, базофилы 2,5%, 370 кл/мкл), усилились вышеописанные симптомы диспепсии, интоксикации. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение печеночных трансаминаз (аланинаминотрансфераза – 306 Ед/л), прямого билирубина (33 мкмоль/л), С-реактивного белка ($30,8$ мг/л, при норме менее 5 мг/л). Пациент был консультирован гепатологом, вышеописанные лабораторные изменения были расценены как лекарственный гепатит, терапия дупилумабом была приостановлена, назначены гепатопротекторы. Постепенно пациент отметил улучшение общего самочувствия, уменьшение размеров шейных лимфоузлов, снижение выраженности диспепсических симптомов. Через 3 мес наблюдалась нормализация уровня, снижение эозинофилии крови до 36,4%, $3\ 280$ кл/мкл (при общем уровне лейкоцитов $9 \times 10^9/\text{л}$), в связи с чем терапия дупилумабом была возобновлена. Через 2 нед вновь выявлен лейкоцитоз, гиперэозинофилия и повышение уровня печеночных трансаминаз (лейкоциты $15 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы – 56%; $8\ 950$ кл/мкл, аланинаминотрансфераза – 157 Ед/л, билирубин прямой –

37 мкмоль/л). Терапия дупилумабом была остановлена, отмечено постепенное (в течение 5 мес) самостоятельное снижение уровня эозинофилов до 500 кл/мкл (лейкоциты $7,3 \times 10^9/\text{л}$). Пациент консультирован ревматологом, исключен эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (p-ANCA, c-ANCA – не обнаружены). Консультирован инфекционистом, не получено данных за наличие паразитарной инвазии.

Пациент обратился в клинику Института иммунологии для определения дальнейшей тактики ведения. На момент обращения отсутствовал контроль над симптомами БА – персистировали приступы затрудненного дыхания, одышка, отмечалось снижение функциональных показателей внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за секунду – 58,5%), Asthma Control Test – 10 баллов. Также недостаточным был контроль над симптомами ПРС – отмечалось затруднение носового дыхания, обильное слизистое отделяемое из носа, снижение обоняния (SNOT-22 – 64 балла). С учетом отсутствия контроля над симптомами БА и тяжелым течением ПРС, а также лейкомоидной гиперэозинофильной реакцией при применении дупилумаба, пациенту была назначена анти-IL-5-терапия препаратом меполизумаб 100 мг 1 раз в 4 нед.

На фоне проводимой ГИБТ в течение первых 2 мес был достигнут хороший контроль над симптомами БА – отсутствовали приступы затрудненного дыхания, одышка (Asthma Control Test – 23 балла). В отношении ПРС несколько улучшилось носовое дыхание, обоняние (чувствует только резкие запахи), SNOT-22 – 35 баллов. В настоящее время пациент получает ГИБТ препаратом меполизумаб в течение 9 мес, уровень эозинофилии периферической крови снизился до 120 кл/мкл в течение первого месяца терапии и не превышает эти значения по настоящее время. На фоне применения меполизумаба нежелательные явления не были зафиксированы.

Поскольку в отличие от дупилумаба для меполизумаба менее характерна деградация полипозной ткани, при эндоскопическом и КТ-исследовании у пациента не отмечено значительного уменьшения объема полипозной ткани. Пациент был консультирован оториноларингологом, планируется проведение повторного оперативного лечения.

Обсуждение

Несмотря на то что дупилумаб демонстрирует выдающиеся эффекты как в достижении контроля над симптомами БА, так и в отношении деградации полипозной ткани при ПРС, использование данного препарата имеет некоторые ограничения, основанные на его механизме действия [11]. Блокирование пути передачи сигналов IL-4/IL-13 дупилумабом снижает концентрации цитокинов и хемокинов воспаления 2-го типа, предотвращает их последующие действия, в том числе гиперплазию бокаловидных клеток, гиперреактивность гладкомышечных клеток дыхательных путей, рекрутинг эозинофилов и последующее эозинофильное воспаление [12, 13]. Поскольку дупилумаб блокирует ключевые реакции, способствующие миграции эозинофилов в органы-мишени, его применение может приводить к повышению числа эозинофилов в периферической крови. В связи с этим данный лабораторный показатель должен учитываться при назначении дупилумаба (согласно международным рекомендациям экспертов ЕААСИ по биологической терапии БА, исходный уровень эозинофилов периферической крови должен быть не выше 1500 кл/мкл [14]). При этом не существует рекомендаций ни в мировой литературе, ни в руководствах относительно максимального уровня эозинофилии периферической крови, являющегося критическим для отмены терапии дупилумабом и пересмотра ГИБП.

Хотя исходный уровень эозинофилии периферической крови у описанного нами пациента не превышал 1500 кл/мкл, применение дупилумаба в его случае способствовало росту эозинофилии до экстремальных значений в течение первых месяцев терапии, что привело к развитию гиперэозинофильной лейкомоидной реакции с яркой клинической манифестацией. Представленный клинический пример наглядно демонстрирует тот факт, что эозинофилия периферической крови нуждается не только в оценке на этапе выбора ГИБП, но и в динамическом контроле на фоне проведения анти-IL-4/13Ra-терапии.

У части пациентов, получающих дупилумаб, число эозинофилов в крови увеличивается и стабилизируется на уровне <2500 кл/мкл в течение первых месяцев терапии и эти лабораторные отклонения не приводят к развитию каких-либо клинических симптомов [15]. Стремительный и безостановочный рост эозинофилии, в свою очередь, должен быть воспринят каксторажающий признак, особенно при наличии других жалоб. В случае описанного нами пациента рост эозинофилии сопровождался выраженным ухудшением общего само-

чувствия, появлением симптомов интоксикации, диспепсии, лимфаденопатии. Совокупность указанных факторов, несомненно, должна была стать причиной пересмотра терапии на более ранних сроках, несмотря на высокую эффективность терапии в отношении симптомов БА и ПРС.

Выбор альтернативного ГИБП в данном случае – меполизумаба – был обусловлен антиэозинофильной направленностью его действия. Являясь анти-IL5-препаратом, меполизумаб подавляет эозинофильное воспаление посредством блокировки таких процессов, как миграция эозинофилов в кровь, созревание и формирование в них гранул с медиаторами воспаления, инфильтрация эозинофилов в легких и перемещение в очаг воспаления, выживаемость эозинофилов в тканях [16]. С учетом выраженности эозинофильного ответа на фоне терапии дупилумабом, назначение анти-IL5-терапии описанному пациенту привело к значительному улучшению – достигнут полный контроль над симптомами БА, отмечается некоторое улучшение носового дыхания и обоняния. Учитывая недостаточный эффект меполизумаба на симптомы ПРС, незначительное уменьшение объема полипозной ткани, пациенту было рекомендовано проведение повторной полисинусотомии. В связи с тем, что эозинофилы и IL-5 играют ключевую роль в патогенезе ПРС, можно ожидать, что продолжение терапии меполизумабом в данной ситуации позволит снизить риск повторного рецидива роста полипов после хирургического лечения [17].

Заключение

ГИБП является эффективным и перспективным методом лечения для пациентов с тяжелым течением БА и ПРС, позволяющим не только достичь контроля над симптомами, но и предотвратить будущие риски, связанные с осложнениями самой болезни и побочными эффектами cГКС-терапии. Выбор ГИБП, в свою очередь, должен осуществляться с учетом фенотипических и эндотипических особенностей заболевания, а также понимания роли ведущих специфических биологических факторов, лежащих в основе патогенеза воспалительного ответа БА и ПРС [9, 14]. Глубокое понимание этих факторов и механизмов действия ГИБП обеспечивает не только рациональный подход к выбору препарата, но и безопасность проведения терапии, минимизируя риски развития нежелательных эффектов. Используемые в настоящее время ГИБП хоть и обладают высокой эффективностью и безопасностью, не являются универсальными и имеют некоторые ограничения, которые должны учитываться как при инициации терапии, так и при ее дальнейшем проведении. Более того, у ГИБП, применяемых в лечении T2-ассоциированных заболеваний, есть преимущественная направленность действия в отношении различных нозологий. В связи с вышесказанным актуальным становится изучение сочетанного и последовательного применения ГИБП, влияющих на различные звенья патогенеза T2-воспаления. Однако для возможности внедрения

данной стратегии в клиническую практику требуется проведение масштабных клинических исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Fokkens W, Lund V, Bachert C et al. EUFORA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019; 74: 2312–9. DOI: 10.1111/all.1387
- Soler Z, Mace J, Litvack J et al. Chronic rhinosinusitis, race, and ethnicity. *Am J Rhinol Allergy*. 2012; 26 (2): 110–6. DOI: 10.2500/AJRA.2012.26.3741
- Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128 (4): 693–707. DOI: 10.1016/J.JACI.2011.08.004
- Khalmuratova R, Park JW, Shin HW. Immune Cell Responses and Mucosal Barrier Disruptions in Chronic Rhinosinusitis. *Immune Netw*. 2017; 17 (1): 60–7. DOI: 10.4110/IN.2017.17.1.60
- Курбачева О.М., Дынева М.Е., Шиловский И.П. и др. Особенности молекулярных механизмов патогенеза бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом. *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 7–19. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-7-19
- Курбачева О.М., Дынева М.Е., Шиловский И.П. et al. Pathogenetic molecular mechanisms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with asthma. *Pulmonologiya*. 2021; 31 (1): 7–19. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-7-19 (in Russian).
- Савлевич Е.Л., Курбачева О.М., Егоров В.И. и др. Уровень экспрессии генов цитокинов при разных фенотипах полипозного риносинусита. *Вестник оториноларингологии*. 2019; 84 (6): 42–7. DOI: 10.17116/otorino20198406142
- Savlevich EL, Kurbacheva OM, Egorov VI et al. Gene expression levels of cytokines in different phenotypes of CRSwNP. *Vestn Otorinolaringol*. 2019; 84 (6): 42–7. DOI: 10.17116/otorino20198406142 (in Russian).
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> [Accessed: November 17, 2023].
- Шиловский И.П., Ерошкина Д.В., Бабахин А.А., Хайтов М.Р. Антицитокиновая терапия бронхиальной астмы. Молекулярная биология. 2017; 51 (1): 3–17. DOI: 10.7868/So026898416060197
- Shilovskiy IP, Eroshkina DV, Babakhin AA, Khaitov MR. Anticytokine therapy of allergic asthma. *Mol Biol*. 2017; 51 (1): 3–17. DOI: 10.7868/So026898416060197 (in Russian).
- Agache I, Song Y, Alonso-Coello P et al. Efficacy and safety of treatment with biologics for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review for the EAACI guidelines. *Allergy*. 2021; 76 (8): 2337–53. DOI: 10.1111/ALL.14809
- Agache I, Beltran J, Akdis C et al. Efficacy and safety of treatment with biologics (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologics in severe asthma. *Allergy*. 2020; 75 (5): 1023–42. DOI: 10.1111/ALL.14221
- Bachert C, Han J, Desrosiers M et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019; 394 (10209): 1638–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1
- Дынева М.Е., Аминова Г.Э., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Дупилумаб: новые возможности в терапии бронхиальной астмы и полипозного риносинусита. *Российский Аллергологический Журнал*. 2021; 18 (1): 18–31. DOI: 10.36691/RJA1408
- Dyneva ME, Aminova GE, Kurbacheva O, Il'ina NI. Dupilumab: new opportunities for the treatment of asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Russian Journal of Allergy*. 2021; 18 (1): 18–31. DOI: 10.36691/RJA1408 (in Russian).
- Курбачева О.М., Дынева М.Е., Ильина Н.И. Дупилумаб: основные аспекты применения при T2-опосредованных заболеваниях. *Медицинский совет*. 2021; (16): 186–96. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-16-186-196
- Kurbacheva OM, Dyneva ME, Iilina NI. Dupilumab: basic aspects and applications to T2-mediated diseases. *Medical Council*. 2021; (16): 186–96. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-16-186-196 (in Russian).
- Agache I, Akdis C, Akdis M et al. EAACI Biologics Guidelines – Recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021; 76 (1): 14–44. DOI: 10.1111/ALL.14425
- Olaguibel JM, Sastre J, Rodríguez JM, Del Pozo V. Eosinophilia Induced by Blocking the IL-4/IL-13 Pathway: Potential Mechanisms and Clinical Outcomes. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022; 32 (3): 165–80. DOI: 10.18176/jiaci.0823
- Хайтов М.Р., Шиловский И.П. Антицитокиновая терапия аллергических заболеваний: молекулярно-иммунологические механизмы и клинические основы. М.: Медиа Сфера, 2021.
- Khaitov MR, Shilovskiy IP. Anticytokinovaya terapiya allergicheskikh zabolovaniy: molekulyarno-immunologicheskie mekhanizmy i klinicheskie osnovy. Moscow: Media Sfera, 2021 (in Russian).
- Han J, Bachert C, Fokkens W et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021; 9 (10): 1141–53. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00097-7

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Павлова Ксения Сергеевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., врач-аллерголог отд-ния бронхиальной астмы, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. E-mail: ksenimedical@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4164-4094

Тимошенко Дарья Олеговна – аспирант, мл. науч. сотр. отд-ния бронхиальной астмы, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. E-mail: d.o.timoshenko@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7585-1390

Родионова Мариола Александровна – врач-аллерголог отд-ния бронхиальной астмы, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. E-mail: galitskaya.mariola@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2686-024X

Курбачева Оксана Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием бронхиальной астмы, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; доц. каф. клин. аллергологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: kurbacheva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3250-0694

Ильина Наталья Ивановна – д-р мед. наук, проф., зам. директора по клинической работе, глав. врач ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; проф. каф. клин. аллергологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»; проф. каф. иммунологии, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: instimmun@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3556-969X

Поступила в редакцию: 01.11.2023

Поступила после рецензирования: 07.11.2023

Принята к публикации: 09.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ksenia S. Pavlova – Cand. Sci. (Med.), National Research Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia. E-mail: ksenimedical@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4164-4094

Daria O. Timoshenko – Post-graduate student, National Research Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; E-mail: d.o.timoshenko@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7585-1390

Mariola A. Rodionova – Allergist, National Research Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia. E-mail: galitskaya.mariola@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2686-024X

Oksana M. Kurbacheva – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Head of the Asthma Department, National Research Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: kurbacheva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3250-0694

Natalia I. Iilina – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Deputy Director for Clinical Affairs, Chief Physician, National Research Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: instimmun@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3556-969X

Received: 01.11.2023

Revised: 07.11.2023

Accepted: 09.11.2023



Бронхиальная астма и спорт

И.И. Исакова ✉

ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия
✉ i.isakova@list.ru

Аннотация

Бронхиальная астма является широко распространенным заболеванием дыхательной системы, оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов, включая спортсменов высших достижений. Основными целями лечения бронхиальной астмы является достижение контроля над симптомами, предупреждение обострений и профилактика развития осложнений. В статье рассмотрены подходы к ведению, выбору тактики лечения пациентов с бронхиальной астмой, занимающих спортом профессионально.

Ключевые слова: бронхиальная астма, спорт, фармакотерапия.

Для цитирования: Исакова И.И. Бронхиальная астма и спорт. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (8): 29–32.

DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00328

Current trends in the treatment of bronchial asthma

Irina I. Isakova ✉

National Research Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia
✉ i.isakova@list.ru

Abstract

Bronchial asthma is a widespread disease of the respiratory system and has a significant impact on the quality of life of patients, including elite athletes. The main objectives of the treatment of asthma is to achieve symptom control, prevent exacerbations and prevent the development of complications. The article describes approaches to the management and choice of treatment tactics for patients with asthma who play sports professionally.

Key words: bronchial asthma, inflammation, pharmacotherapy.

For citation: Isakova I.I. Current trends in the treatment of bronchial asthma. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (8): 29–32 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00328

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое воспалительное заболевание органов дыхания, обусловленное измененной реактивностью бронхов, важнейшим клиническим проявлением которого является приступ экспираторного удушья, вследствие бронхоспазма, гиперсекреции, отека слизистой оболочки бронхов [1]. Заболеваемость БА в разных странах составляет от 1 до 8% населения (в России – 6,9%) [2]. БА остается актуальной проблемой современной медицины с социальным аспектом, поскольку заболеваемость и распространенность этого заболевания продолжает расти среди всех групп населения, включая спортсменов высших достижений [3]. Тренировки высокой интенсивности в неблагоприятных условиях окружающей среды (холодный воздух, влажность, аллергены) могут повышать риск развития БА у спортсменов. БА у высококвалифицированных атлетов в значительной степени не диагностируется, что может быть результатом неверной интерпретации симптомов, вызванных физической нагрузкой, плохой осведомленности спортсменов, тренеров и медицинского персонала о влиянии астмы на спортивные результаты.

Факторы риска развития бронхиальной астмы

Выделяют внутренние факторы, влияющие на развитие и проявления БА, такие как: генетическая предрасположенность к атопии, анамнестические указания на наличие заболеваний, в основе которых лежит IgE-за-

висимое воспаление (атопический дерматит, аллергический ринит и другие), наличие БА у родственников по крови, а также факторы окружающей среды (контакт с причинно-значимыми аллергенами, инфекционные агенты, воздействие пыли, аэрозолей, контакт с холодным воздухом). Кроме непосредственных факторов, влияющих на возникновение данного заболевания, существуют пусковые механизмы, провоцирующие обострение БА. Приступ затрудненного дыхания может возникнуть из-за воздействия холодного воздуха, сильных эмоциональных переживаний, чрезмерных физических нагрузок. Бронхоспазм обычно возникает через 5–10 мин после прекращения физической нагрузки. У спортсменов, страдающих аллергическим ринитом, бронхоспазм, индуцированный физической нагрузкой, наблюдается в 35–45% случаев, а у фигуристов, хоккеистов и лыжников достигает 35 и даже 50% [4].

Высококвалифицированные спортсмены, особенно те, кто занимается циклическими видами спорта, подвергаются повышенному риску травматизации эпителия дыхательных путей, вследствие обезвоживания и физического напряжения, связанных с гиперпноэ, возникающим из-за усиления возбуждения дыхательного центра при физической нагрузке.

При усиленном потоке воздуха в течение длительного времени происходит значительное обезвоживание и охлаждение слизистой оболочки дыхательных путей. Это обезвоживание сопровождается высвобождением

медиаторов воспаления, что в конечном итоге приводит к сужению дыхательных путей у тех спортсменов, которые либо предрасположены к БА, либо у спортсменов с недиагностированной астмой. Тем не менее важно признать, что все спортсмены, есть ли у них астма или нет, находятся в зоне риска повреждения эпителия дыхательных путей. Во время высокоинтенсивного уровня физических нагрузок гиперпноэ может приводить к повреждению эпителия дыхательных путей и увеличению трансмурального градиента давления, т.е. увеличение физической нагрузки может привести к обезвоживанию эпителиальных клеток и их повреждению. Кроме того, повторное растяжение и сжатие эпителиальных клеток дыхательных путей при высоких потоках воздуха может негативно повлиять на функционирование эпителиальных клеток. Хотя эпителий дыхательных путей имеет способность к быстрому самовосстановлению, повторные травмы приводят к стойким функциональным изменениям [4].

После взаимодействия с аллергенами эпителиальные клетки синтезируют цитокины, вызывающие воспаление, активацию дендритных клеток и привлечение в подслизистый слой эпителия многих типов лейкоцитов. В этих процессах наиболее важны следующие цитокины: тимический стромальный лимфопоэтин (Thymic Stromal Lymphopoietin, TSLP), интерлейкины (ИЛ) ИЛ-25 и ИЛ-33. Экспрессия TSLP повышена при многих аллергических заболеваниях, обусловленных активацией Th2, таких как атопический дерматит и БА, и коррелирует с тяжестью клинических проявлений аллергии. ИЛ-25 (он же ИЛ-17E) является членом семейства ИЛ-17, синтезируется CD4⁺ Т-лимфоцитами хелперами 2-го типа, альвеолярными макрофагами, эозинофилами, базофилами, тучными клетками, многими эпителиальными клетками и взаимодействует с гетеродимерным рецепторным комплексом. ИЛ-25 постоянно синтезируется эпителиальными клетками кожи и легких, но при аллергии его продукция существенно выше, например при БА и у больных полипозным риносинуситом. ИЛ-33 – член семейства ИЛ-1, регулирует аллергическое воспаление путем активации функций нескольких ключевых типов эффекторных клеток, включая эозинофилы, базофилы, тучные клетки, ILC2 и Th2. Роль ИЛ-33 в защитных реакциях заключается в активации иммунного ответа против гельминтов, а роль в патологии – в усилении проявлений аллергии. Широкие геномные исследования, проведенные на людях, показали, что гены ИЛ-33 и IL1RL1 ассоциированы с заболеваемостью БА и эозинофильным эзофагитом, а уровень ИЛ-33 повышен у больных БА, атопическим дерматитом и при анафилактическом шоке.

Таким образом, роль TSLP, ИЛ-25 и ИЛ-33 может заключаться в индукции воспалительной реакции, опосредуемой Th2 и ILC2, приводящей к активации эозинофилов, базофилов, тучных клеток, синтезу гистамина и других низкомолекулярных медиаторов тканевого воспаления, которое при нормальном развитии, безусловно, выполняет защитные функции. Эти цитокины

служат не просто эпителиальными аларминами, участвующими в ответе эпителия на воздействие различных веществ и регенерацию при повреждении, но стимулируют развитие именно аллергического воспаления в барьерных тканях. Будучи похожими по способности усиливать аллергическое тканевое воспаление, TSLP, ИЛ-25 и ИЛ-33 после контакта с аллергенами имеют разную кинетику экспрессии и, видимо, несколько разные функции на различных стадиях его формирования в зависимости от дозы, времени экспозиции и типа аллергена [5].

Фармакотерапия бронхиальной астмы

Целью терапии БА является достижение и поддержание контроля симптомов, а также минимизация рисков обострений фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов терапии. Согласно международным (Global Initiative for Asthma – GINA, «Глобальная стратегия по лечению и профилактике бронхиальной астмы», 2023 г.) и Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению БА, основными группами лекарственных средств для лечения БА являются: ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и их комбинации с длительно действующими агонистами β_2 -адренорецепторов (ДДБА), антилейкотриеновые препараты, м-холинолитики длительного действия. При тяжелом течении БА, дополнительно к ингаляционной терапии возможно назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – моноклональных антител. В настоящее время в нашей стране доступны к использованию следующие ГИБП: омализумаб, реслизумаб, меполизумаб, бенрализумаб, дупилумаб [1, 2].

ИГКС способны обеспечивать контроль над симптомами и снижение потенциальных рисков (включая риск летальных исходов) у больных с любой степенью тяжести БА. Применение ИГКС в лечении бронхиальной астмы имеет обширную доказательную базу. Как лечебные, так и нежелательные эффекты ИГКС являются дозозависимыми, при этом 90% терапевтического эффекта ИГКС достигается при назначении этих препаратов в низких и средних дозах [6]. Если у больных, получавших β_2 -агонистов короткого действия (КДБА), нет обострений и ночных пробуждений, но при этом симптомы БА возникали чаще двух раз в месяц, рекомендуется перейти на прием фиксированной комбинации малых доз ИГКС/КДБА или ИГКС/ДДБА в режиме «по потребности». Больных с историей обострений и тяжелой симптоматикой (симптомы практически каждый день, частая потребность в ингаляциях для купирования симптомов, ночные симптомы) необходимо перевести на регулярный прием низких доз ИГКС или комбинации ИГКС/КДБА. Если у больного, который получал постоянно ИГКС или комбинацию ИГКС/КДБА, спустя 2–3 мес сохраняется хороший контроль над заболеванием, его можно перевести на прием фиксированной комбинации ИГКС/КДБА только при возникновении симптомов. Если атопиче-

ская БА контролируется на фоне поддерживающей терапии, не выявлено противопоказаний, может быть рассмотрена возможность проведения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). В результате АСИТ ожидается клинический эффект в отношении симптомов БА, улучшение качества жизни, уменьшение специфической бронхиальной гиперреактивности.

Если у пациента, который в течение 2–3 мес принимал ИГКС или фиксированную комбинацию ИГКС/КДБА, отмечается неконтролируемое течение астмы, то объем терапии должен быть увеличен: больному следует назначить фиксированную комбинацию низких или средних доз ИГКС и ДДБА. Назначение ИГКС/формотерола как для базисной терапии, так и для купирования симптомов обеспечивает лучшую защиту от обострений и контроль над симптомами. Комбинированные ингаляционные препараты, содержащие ИГКС и ДДБА, имеют определенные преимущества, поскольку ИГКС потенцируют действие ДДБА и препятствуют снижению чувствительности β_2 -рецепторов. Только при хорошем контроле астмы в течение трех месяцев возможен переход с одной ступени на другую.

Антилейкотриеновые препараты разделяют на антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) и ингибиторы синтеза лейкотриенов. АЛТР быстро и эффективно подавляют патологические воспалительные процессы в стенке бронхов. Механизм действия препаратов данной группы заключается в быстром устранении базального тонуса дыхательных путей, который поддерживается лейкотриенами вследствие хронической активации 5-липосигеназной ферментной системы. Действие АЛТР не дублирует противовоспалительные эффекты ИГКС, а реализуется через подавление совсем других механизмов развития воспаления [7].

КДБА быстро устраняют симптомы БА, однако действие этих препаратов ограничено по времени и, кроме того, они не способны воздействовать на воспаление дыхательных путей и не предупреждают развитие у больного обострений [8]. Монотерапия бронхолитическими препаратами более не рекомендуется [2].

При выборе терапии для профессиональных спортсменов с диагнозом БА рекомендовано использовать разрешенные к применению лекарственные препараты. Есть список препаратов, которые WADA и РУСАДА запрещают к применению у профессиональных спортсменов [9].

Для того чтобы спортсмен мог использовать необходимые ему препараты, требуется разрешение на терапевтическое использование. В случае если спортсмену требуется препарат, не входящий в перечень условно-разрешенных, врач спортивной команды направляет письменное заявление во врачебную спортивную комиссию с просьбой разрешить применение препарата данным спортсменом с обоснованием, указанием дозы препарата и длительности применения. По решению комиссии спортсмен получает разрешение на терапевтическое использование нужного ему лекарственного средства.

Несмотря на доступность научно доказанных рекомендаций по лечению БА, таких как Федеральные клинические рекомендации, врачи часто испытывают затруднение с постановкой диагноза и назначением терапии у спортсменов высших достижений, в связи с этим считаем целесообразным привести клиническое наблюдение для лучшего раскрытия проблематики.

Пациент Е., 26 лет, обратился с жалобами на приступы затрудненного дыхания, кашель с трудноотделяемой слизистой мокротой, одышку, возникающие при физической нагрузке, заложенность носа, слизистые выделения из носа, чиханье, жжение в полости носа, покраснение глаз, слезотечение, зуд век.

Из анамнеза известно, что в раннем детском периоде наблюдался у педиатра по месту жительства с частыми респираторными заболеваниями. По рекомендации лечащего врача, в возрасте пяти лет, мальчику рекомендованы регулярные физические нагрузки. На фоне регулярных занятий спортом отметил улучшение самочувствия, рос и развивался согласно возрастным нормам. В августе 2022 г., во время подготовки к соревнованиям в городе Санкт-Петербурге отметил появление приступов затрудненного дыхания, кашель с трудноотделяемой слизистой мокротой, одышку при физической нагрузке, заложенность носа, слизистые выделения из носа, чиханье, жжение в полости носа, покраснение глаз, слезотечение, зуд век. По рекомендации врача спортивной команды обратился к терапевту. При общеклиническом обследовании результаты общего анализа крови в пределах нормы, при исследовании функции внешнего дыхания объемные и скоростные показатели в пределах нормы. На основании жалоб, анамнеза, полученных результатов обследования выставлен предположительный диагноз: «аллергический ринит?», в связи с чем рекомендована консультация оториноларинголога, аллерголога, для уточнения диагноза и выбора дальнейшего лечения. В сентябре 2022 г. пациент консультирован оториноларингологом, при передней риноскопии и эндоскопическом исследовании выявлен отек носовых раковин, серый цвет слизистой оболочки, большое количество пенистого секрета. При осмотре аллергологом: состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки нормальной окраски, гиперемия, отек век. Носовое дыхание затруднено с обеих сторон. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, единичные сухие хрипы. Частота дыхания – 17 в минуту. SpO₂ – 98%. По другим органам – без патологии.

Проведено углубленное аллергологическое обследование, в клиническом анализе крови выявлен высокий уровень эозинофилов – 9,8%, уровень общего IgE повышен до 720 МЕ/мл, специфические IgE к домашней пыли h1 – 2,47 kUA/I, домашней пыли h2 – 1,30 kUA/I, клещам бытовым dx4 – 3,50 kUA/I, *Cladosporium herbarum* m2 – 0,22 kUA/I, *Alternaria alternata* m6 – 0,19 kUA/I, *Penicillium notatum* m1 0,27 kUA/I. При исследовании функции внешнего дыхания: FVC – 5,58 (98,0%), FEV1%F – 82,35%, FEV1 – 4,60 (96,7%),

MEF 75 – 8,73 (97,8%), MEF 50 – 4,79 (81,2%), MEF 25 – 2,24 (79,0%). Объемные и скоростные показатели внешнего дыхания в пределах нормы. FVC – 6,18 (108%), FEV1%F – 84,55%, FEV 1 – 5,23 (110%), MEF 75 – 9,59 (107%), MEF 50 – 7,66 (130%), MEF 25 – 2,67 (94,1%). Бронходилатационная проба с Сальбутамолом 400 мкг положительная, прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – 630 мл, 13,6% от исходных показателей.

Таким образом, на основании жалоб (приступы затрудненного дыхания, кашель с трудноотделяемой слизистой мокротой, одышка при физической нагрузке, заложенность носа, слизистые выделения из носа, чиханье, жжение в полости носа, покраснение глаз, слезотечение, зуд век), данных анамнеза, результатов клинико-лабораторного обследования, положительного теста с Сальбутамолом выставлен диагноз: бронхиальная астма, впервые выявленная.

Учитывая молодой возраст пациента, активный образ жизни, необходимо было подобрать современный, безопасный препарат, с быстрым началом действия, оказывающий действие на все симптомы. Препаратом выбора стал Симбикорт Турбухалер (будесонид/формотерол) в дозировке 160/4,5 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день. Препарат не требует разрешения на терапевтическое использование, в случае если не превышена максимальная доставляемая доза 54 мкг в течение 24 ч. В дальнейшем, по достижении контроля над симптомами БА рекомендовано проведение АСИТ. Данный клинический случай демонстрирует, что дебют заболевания был вызван резким изменением климатических условий, увеличением количества бытовых аллергенов

в воздухе. Назначение препарата Симбикорт позволило начать терапию в острой фазе, достигнуть купирования симптомов болезни и продолжить тренировки в обычном режиме.

Содержащиеся в препарате Симбикорт действующие вещества будесонид и формотерол оказывают бронхолитический и лечебный эффект, что очень важно для контроля астмы. Симбикорт показан при астме любой степени тяжести, от легкой до тяжелой, его легко дозировать, можно применять как для купирования приступа удушья, так и для курсовой терапии. Есть похожие препараты, комбинация салметерола с флутиказоном, но приступ затрудненного дыхания такой препарат купировать не сможет. При приступе возникает необходимость применения других препаратов, например сальбутамола, т.е. он тоже должен быть под рукой. Более того, если пациент использует сальбутамол более четырех раз в сутки в течение трех дней, ему необходимо срочно обратиться к врачу для корректировки терапии. Все это требует усилий со стороны врача и пациента, причем довольно срочных. В то же время препарат Симбикорт позволяет провести курсовую терапию и затем остается препаратом, который применяется по потребности.

Часто быстрая диагностика позволяет начать своевременную, адекватную терапию с использованием эффективных и безопасных антигистаминных препаратов, что существенно снижает риск развития тяжелых форм болезни и позволяет избежать возможных осложнений.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2023. URL: www.ginasthma.com.
- Chuchalin AG, Khahtaeв N, Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD*. 2014; (9): 963–74.
- Бронхиальная астма. Федеральные клинические рекомендации. РРО. РААКИ. Союз педиатров России. М., 2021. Bronchial asthma. Federal clinical guidelines. BY. RAAKI. The Union of Pediatricians of Russia. Moscow, 2021 (in Russian).
- Епифанов А.В., Епифанов В.А. Спортивная медицина. 3-е издание, перераб. и доп. Москва: GEOTAR-Media, 2023. Epifanov AV, Epifanov VA. Sports medicine. 3rd edition, reprint. and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2023 (in Russian).
- Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021; 5 (1): 32–7. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37
- Simbirtsev AS. Cytokines in the immunopathogenesis of allergy. *Russ Med J. Medical review*. 2021; 5 (1): 32–7. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37 (in Russian).
- Powell H, Cibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust*. 2003; 178: 223–5.
- Paggiaro P, Bacci E. Montelukast in asthma: a review of its efficacy and place in therapy. *Therapeut Advanc Chronic Dis*. 2010; (2): 47–58. DOI: 10.1177/2040622310383343
- Cazzola M, Page CP, Rogliani P, Matera MG. β_2 -agonist therapy in lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187: 690–6.
- Всемирный антидопинговый кодекс Международного стандарта. Запрещенный список 2023 года. URL: https://цспавс.рф/images/documents/doping/2023_Prohibited_List_RUS.pdf The World Anti-Doping Code is an international standard. The banned list of 2023. URL: https://цспавс.рф/images/documents/doping/2023_Prohibited_List_RUS.pdf (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Исакова Ирина Игоревна – канд. мед. наук, врач аллерголог-иммунолог отделения бронхиальной астмы, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. E-mail: i.isakova@list.ru; ORCID: 0000-0003-4973-8930

Поступила в редакцию: 07.10.2023

Поступила после рецензирования: 14.10.2023

Принята к публикации: 16.10.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Irina I. Isakova – Cand. Sci. (Med.), National Research Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia. E-mail: i.isakova@list.ru; ORCID: 0000-0003-4973-8930.

Received: 07.10.2023

Revised: 14.10.2023

Accepted: 16.10.2023



Коморбидный больной хронической обструктивной болезнью легких

Л.И. Дворецкий✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
✉dvoretski@mail.ru

Аннотация

В статье обсуждается проблема коморбидности больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Приводятся данные о распространенности различных коморбидных состояний, клиническом и прогностическом значении, а также ведении данной категории пациентов. Наиболее частыми коморбидностями при ХОБЛ являются сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь, анемии, метаболический синдром, тревожно-депрессивные состояния.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидность, коморбидные состояния, коморбидный больной.

Для цитирования: Дворецкий Л.И. Коморбидный больной хронической обструктивной болезнью легких. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (8): 33–40. DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00329

Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease patient

Leonid I. Dvoretsky✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
✉dvoretski@mail.ru

Abstract

The paper discusses the issue of comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The data on the prevalence of various comorbidities, clinical and prognostic value, as well as on management of this category of patients are provided. Comorbidities that are most prevalent in individuals with COPD are as follows: cardiovascular diseases, osteoporosis, gastroesophageal reflux disease, anemia, metabolic syndrome, depression and anxiety disorders.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), comorbidity, comorbid conditions, patient with comorbidity.

For citation: Dvoretsky L.I. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease patient. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (8): 33–40 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00329

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из распространенных заболеваний человека, приобретающее все большую социальную значимость. ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,8 млн человек, что составляет 4,8% всех причин смерти [1]. По данным Минздрава России, 2,4 млн человек страдают ХОБЛ. В действительности, по данным эпидемиологических исследований Российского респираторного общества, – около 11 млн, включая недиагностированные случаи [2].

Одной из важных особенностей ХОБЛ является наличие конкурирующей внелегочной патологии, обозначаемой как «коморбидность» или «полиморбидность». Коморбидность определяется как наличие одновременно нескольких заболеваний, связанных единым патогенетическим механизмом, а полиморбидность – как наличие множественных заболеваний, возможно, не связанных между собой [3]. Понятие «коморбидность» (лат. *co* – вместе, *morbus* – болезнь) было предложено в 1970 г. Alvan Feinstein, выдающимся американским врачом, исследователем и эпидемиологом, который вкладывал в этот термин представление о наличии дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и всегда отличается от него. Профессор А. Feinstein продемонстрировал явление ко-

морбидности на примере больных острой ревматической лихорадкой, обнаружив худший прогноз у пациентов, страдающих одновременно несколькими заболеваниями [4].

Эпидемиология и бремя коморбидности при ХОБЛ

Коморбидное состояние при ХОБЛ следует рассматривать как наличие конкурирующего заболевания, встречающегося чаще, чем в популяции, имеющего патогенетическую связь с ХОБЛ, влияющего на течение основного заболевания и прогноз больных ХОБЛ [5]. В последней версии Российских клинических рекомендаций коморбидность при ХОБЛ озвучивается следующим образом: «Характерной чертой ХОБЛ является наличие системных эффектов, основными из которых являются системное воспаление, кахексия, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, сердечно-сосудистые события, анемия, депрессия и др. Механизмы, лежащие в основе данных системных проявлений, достаточно многообразны и пока недостаточно изучены. Известно, что среди них важное место занимают гипоксемия, курение, малоподвижный образ жизни, системное воспаление и др.» [2].

По некоторым данным, 86–98% больных ХОБЛ являются «обладателями» по меньшей мере одной коморбидной патологии [6]. В одном из исследований, в кото-

ром коморбидность отсутствовала только у 28% больных ХОБЛ, показана отчетливая зависимость числа коморбидных состояний от тяжести ХОБЛ по критериям ABCD. Так, если у больных А и В стадий одна коморбидность регистрировалась приблизительно с одинаковой частотой в 30% случаев, то у больных в стадии D число коморбидностей достигало 6 и выше в 70% [7].

Заслуживают внимания результаты патологоанатомических вскрытий 3239 больных с основным диагнозом ХОБЛ, у которых выявлены следующие коморбидные состояния: артериальная гипертензия с поражением органов-мишеней (85%), выраженный коронарный атеросклероз (64%), признаки перенесенного ишемического инсульта (19%), тромбоэмболия легочной артерии (21%), ожирение (39%), злокачественные новообразования разных локализаций (27%), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (34%), снижение минеральной плотности костной ткани (67%) [8].

Среди больных ХОБЛ (объем форсированного выдоха за 1 с – ОФВ₁ 51%±17 от должного, 59% мужчины, средний возраст 64±7 лет) у 97,7% диагностирована одна, а у 54% – четыре и более коморбидных состояний. Было выделено пять кластеров коморбидности: наименее выраженная, кардиоваскулярная, кахектическая, метаболическая, психологическая. При исследовании маркеров воспаления при метаболическом кластере выявлено повышение уровня фактора некроза опухоли, а при кардиоваскулярном кластере – интерлейкина (ИЛ)-6 [9].

Механизмы развития коморбидности при ХОБЛ

В основе ХОБЛ лежит длительно протекающий воспалительный процесс, касающийся всех структур легочной ткани (bronхи, бронхиолы, альвеолы, легочные сосуды), однако в ряде случаев при наличии дополнительных факторов локальное воспаление приобретает системный характер. При этом возникает эндотелиальная дисфункция, активация плазменных факторов и клеток крови, микроциркуляторные расстройства с поражением различных органов и систем. Таким образом, формируются различные фенотипы ХОБЛ с признаками внелегочного системного воспаления (потеря массы тела, остеопороз, хроническая болезнь почек и др.) [10].

Сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз и другие коморбидные состояния при ХОБЛ связаны с наличием хронического системного воспаления [11].

ХОБЛ и сердечно-сосудистая патология

В 60–70-х годах XX в. господствовала концепция об антагонизме между атеросклерозом с его различными проявлениями и хроническими неспецифическими заболеваниями легких, что практически исключало сочетание этих двух заболеваний. Согласно современным данным, заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе атеросклеротического происхождения, являются наиболее частой коморбидностью у больных ХОБЛ [12]. Снижение функции легких (ОФВ₁) является

столь же сильным фактором риска сердечно-сосудистой смертности, как и основные факторы сердечно-сосудистого риска. По данным исследования The Lung Health Study (5887 курильщиков в возрасте 35–60 лет с умеренной степенью бронхиальной обструкции), установлено, что при уменьшении ОФВ₁ на 10% происходил рост показателя общей смертности на 14%, сердечно-сосудистой смертности – на 28%, риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) увеличивался на 20% [13]. Наиболее частой коморбидностью при ХОБЛ является ИБС, оказывающая существенное влияние на течение ХОБЛ и прогноз заболевания [14]. По данным длительного 15-летнего мониторинга больных ХОБЛ с наличием коморбидной ИБС, отмечена более выраженная одышка, большая частота обострений ХОБЛ и меньшая выживаемость по сравнению с группой больных ХОБЛ в отсутствие ИБС. При этом риск смерти от ИБС был выше у больных старше 60 лет, с прогрессирующим снижением показателей ОФВ₁, высоким курительным индексом (более 30 пачко-лет), частотой обострений более двух в год. Неблагоприятным прогностическим фактором был высокий индекс коморбидности Чарльстона [15]. Истоки формирования кардиальной коморбидности у больных ХОБЛ могут быть обнаружены в виде различных признаков, еще до ее клинической манифестации. Так, в одном из исследований больных ХОБЛ с различной степенью тяжести были выявлены следующие изменения показателей сердечно-сосудистой системы: легочная гипертензия (28%), аномальная продольная деформация левого (20%) и правого (17%) желудочков. Предикторами кардиальной дисфункции у больных ХОБЛ были возраст, мужской пол, наличие сахарного диабета и дислипидемии. Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) была независимым предиктором снижения фракции выброса левого желудочка, гипоксемия и гиперкапния являлись предикторами дисфункции правого и левого желудочка, а мозговой натрийуретический пептид – независимым предиктором показателя изменений диастолической и систолической площади правого желудочка. Подчеркивается, что эхокардиография позволяет оценить функциональные показатели у больных ХОБЛ даже при отсутствии указаний на заболевание сердца, а показатели ОФВ₁, содержание газов в артериальной крови и уровень мозгового натрийуретического пептида являются дополнительными информативными признаками функционального состояния сердца у больных ХОБЛ [16]. Одним из признанных механизмов коморбидности ХОБЛ и ИБС является наличие системного воспаления, о чем свидетельствуют данные о повышенном риске инфаркта миокарда среди больных ХОБЛ с высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ), наличием бронхиальной обструкции и сочетанием этих двух факторов [17].

Остеопороз

Одной из распространенных коморбидностей при ХОБЛ является остеопороз (ОП), наличие которого по-

вышает риск возникновения переломов (позвонки, шейка бедра), что с одной стороны ухудшает качество жизни пациентов, а с другой – оказывает негативное влияние на течение ХОБЛ (снижение функциональных способностей легких, реабилитационные проблемы и др.). У 80% больных ХОБЛ ОП не диагностируется, а пациенты не получают соответствующего лечения [18]. В одном из обзоров, посвященном распространенности и факторам риска ОП при ХОБЛ, охватывающим 8753 пациента в 58 исследованиях, глобальная распространенность ОП составила 38% [19]. По данным мета-анализа, включавшего 3815 больных ХОБЛ, показана более высокая распространенность ОП (66%) и остеопении (65%) среди больных ХОБЛ по сравнению с группой здоровых лиц (14% и 18% соответственно) [20]. В другом исследовании [21] ОП и остеопения диагностировались у больных ХОБЛ в 46,2% и 38,6% случаев соответственно. При этом частота переломов позвонков зависела как от выраженности бронхиальной обструкции (от 2,9% до 37,1% по мере нарастания выраженности обструкции), так и от тяжести ХОБЛ (от 2,9% до 43,2% по мере нарастания тяжести заболевания). Низкая минеральная плотность костей (МПК) была выявлена у 58% всех больных ХОБЛ, причем чаще встречалась при более тяжелом течении заболевания, достигая 84% у лиц с очень тяжелым течением ХОБЛ [22]. Наличие ХОБЛ повышает в три раза риск развития ОП [23], который выше среди женщин, особенно при сопутствующем дефиците витамина D. Примечательно, что ОП диагностируется среди больных ХОБЛ даже при отсутствии выраженной бронхиальной обструкции [24].

Выявленная связь между выраженностью эмфиземы (рентгенологические признаки) у больных ХОБЛ и низкими показателями МПК позволяет предполагать общие механизмы снижения массы легочной и костной тканей [25, 26]. В развитии ОП у больных ХОБЛ придается значение общим факторам (пол, возраст, курение, низкая двигательная активность, снижение массы тела и саркопения), а также факторам, связанным с наличием ХОБЛ (системное воспаление, дефицит витамина D, лечение глюкокортикоидами, гипоксия, гиперкапния) [27].

Анемия

Первые сообщения о наличии анемии у больных ХОБЛ появились относительно недавно, около 20 лет назад, что оказалось несколько неожиданным для исследователей, ожидавших обнаружить у пациентов с дыхательной недостаточностью эритроцитоз. Впоследствии было показано, что анемия является более частым изменением со стороны эритроидного ростка костного мозга у больных ХОБЛ, по сравнению с эритроцитозом, и регистрируется у 15–30% больных [28–31]. По данным анализа 7337 пациентов, обследованных в клинике Charité в Берлине с 1996 по 2003 г., распространенность анемии при ХОБЛ составляла 23,1%, что было сопоставимо с таковой при хронической сер-

дечной недостаточности (23,3%), но не превышало более высокую частоту анемии при хронической почечной недостаточности и злокачественных опухолях. Высокая распространенность анемии среди госпитализированных больных ХОБЛ дала основание считать, что анемия может вносить вклад в ограничение физической активности и усилении диспноэ у данной категории пациентов [32]. При наличии анемии при ХОБЛ одышка была более выраженной (по шкале MRC), уменьшалось расстояние в 6-минутном шаговом тесте, сокращалась выживаемость (49 мес против 74 мес), по сравнению с пациентами без анемии. Установлено, что уровень гемоглобина тесно связан с выраженностью диспноэ и снижением толерантности к нагрузке у больных ХОБЛ, а следовательно, он является важным вкладом в функциональную активность и качество жизни пациентов с ХОБЛ [33].

Заслуживает внимания исследование о связи между летальностью больных ХОБЛ и уровнем гемоглобина у них [34]. Его участниками стали больные, получавшие длительную кислородотерапию под эгидой Французской национальной ассоциации лечения хронической дыхательной недостаточности на дому (ANTADIR). В исследовании ANTADIR было показано, что показатель гематокрита у больных ХОБЛ снижался с возрастом и при нарастании выраженности бронхиальной обструкции. В то же время была выявлена тенденция к повышению гематокрита по мере увеличения индекса массы тела больных и положительная корреляция между гематокритом и напряжением CO₂ в артериальной крови. С помощью множественного регрессионного анализа было установлено, что показатель гематокрита оказался независимым и основным фактором выживаемости больных ХОБЛ. Так, 3-летняя выживаемость пациентов была меньше при более низких показателях гематокрита, в то время как полицитемия ассоциировалась с большей выживаемостью больных (24% пациентов с 3-летней выживаемостью при гематокрите < 35% vs 70% больных при гематокрите > 55%). Кроме того, в исследовании ANTADIR была выявлена обратная зависимость между показателем гематокрита, с одной стороны, и частотой госпитализаций и длительностью пребывания в стационаре – с другой. Примечательно, что в более раннем исследовании [35] показатели гематокрита были достоверно выше у выживших больных (182 пациентов, гематокрит – 42±5%) по сравнению с умершими (25 человек, гематокрит – 39±5%). Результаты двух исследований позволяют полагать, что хроническая анемия усугубляет течение ХОБЛ и ухудшает прогноз больных при различных состояниях, сопровождающихся остро развивающейся тканевой гипоксией, например при острой постгеморрагической анемии.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) представляет одну из коморбидностей у больных ХОБЛ, наблюдающуюся с различной частотой (от 17% до 78%) и с некоторыми региональными (националь-

ными) различиями. По данным корейского исследования [36], частота ГЭРБ среди больных ХОБЛ составила 28%, что значительно превышало популяционную ГЭРБ в Корее (12%). Коморбидность ГЭРБ при ХОБЛ в Японии составляет 26,7% [37], в США – 37% [38], в Иране – 53,6% [39]. В результате 5-летнего мониторинга за больными с впервые установленным диагнозом ХОБЛ (1628 человек) и ГЭРБ (4391 человек) установлено, что число новых диагнозов ХОБЛ у больных ГЭРБ было не выше, чем в контроле, в то время как частота впервые диагностированных случаев ГЭРБ среди больных ХОБЛ превышала таковую в популяции. Диагноз ХОБЛ ассоциировался с курением в настоящем или в прошлом, ранее диагностированной бронхиальной астмой или использованием противоастматических препаратов. Кроме того, диагноз ГЭРБ ассоциировался с ранее диагностированной ИБС [40]. Приведенные результаты свидетельствуют о пусковой патогенетической роли ХОБЛ в формировании коморбидности с ГЭРБ.

Среди основных механизмов коморбидности ХОБЛ и ГЭРБ указывается на гастроэзофагеальную дисфункцию, включающую изменение давления в нижнем пищеводном сфинктере, который обычно является защитным механизмом, предупреждающим ГЭРБ и изменения в моторике пищевода [41]. В некоторых случаях ГЭРБ может быть связана с дисфункцией верхнего пищеводного сфинктера и развитием микроаспираций желудочного содержимого, которое верифицируется при обнаружении пепсина в мокроте [42] и в выдыхаемом воздухе [43]. В развитии ГЭРБ у больных ХОБЛ придается значение персистирующему кашлю, колебаниям внутригрудного и внутрибрюшного давления, возникновению диафрагмальной грыжи. Факторами риска развития ГЭРБ у больных ХОБЛ могут быть курение, а также использование бронхорасширяющих препаратов, особенно теофиллина.

В крупном популяционном исследовании (свыше 7 млн пациентов) выявлена значительно большая распространенность ГЭРБ у лиц с наличием ХОБЛ, чем в популяции. Это позволило авторам считать ХОБЛ одним из факторов риска развития ГЭРБ. Кроме того, в этом исследовании были получены убедительные данные о более частом развитии в коморбидных ситуациях таких осложнений ГЭРБ, как неэрозивный и эрозивный эзофагит, пищеводные стриктуры, пищевод Баррета без дисплазии, пищевод Баррета с дисплазией, рак пищевода по сравнению с больными ГЭРБ в отсутствие ХОБЛ [41]. Таким образом, ГЭРБ в коморбидности с ХОБЛ характеризуется повышенной склонностью к различным, в том числе и тяжелым осложнениям, что требует особого внимания (своевременная диагностика, адекватное лечение и др.) к больным этой группы коморбидности. Наличие ГЭРБ является фактором повышенного риска обострений ХОБЛ, а также госпитализаций как в общесоматические отделения, так и в отделения реанимации и интенсивной терапии [36, 44].

При анализе двух групп больных ХОБЛ – с наличием и отсутствием ГЭРБ (40% и 60% соответственно) установлено, что среди больных ХОБЛ с наличием ГЭРБ отмечена высокая частота обострений ХОБЛ, снижение функциональных респираторных показателей, более выраженная бронхиальная обструкция и незначительно более высокий индекс массы тела по сравнению с группой больных с отсутствием ГЭРБ [45].

Заболевания почек

Нарушение функции почек оказалось единственной коморбидностью, ассоциированной со смертностью от всех причин и от ХОБЛ среди 155 больных ХОБЛ, у которых причинами смерти у 66% была легочная патология, а у 16% – сердечно-сосудистые заболевания [46]. По данным метаанализа 9 исследований [47], у больных ХОБЛ отмечено значительное увеличение распространенности хронической болезни почек (отношение шансов 2,20; при 95% доверительном интервале 1,83–2,65). В одном исследовании, касающегося анализа функции почек у больных ХОБЛ, выявлены значительно более выраженные функциональные нарушения почек по сравнению с контрольной группой, а также больший процент лиц с латентной хронической почечной недостаточностью. Были выявлены корреляции показателей креатинина с функциональными респираторными показателями (ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, пиковая скорость выдоха), частотой обострений ХОБЛ и госпитализацией больных. Установлена также значительная корреляция показателей скорости клубочковой фильтрации с клиническими и спирометрическими данными. С учетом высокой частоты латентной почечной недостаточности у больных ХОБЛ необходимо с целью ранней диагностики использовать показатели скорости клубочковой фильтрации [48].

Метаболический синдром

Метаболический синдром (МС) представляет собой группу факторов (абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, повышенный уровень глюкозы в крови натощак, инсулинорезистентность), которые предрасполагают пациентов к развитию системного воспаления. Распространенность МС при ХОБЛ достигает 30–60% [49, 50]. Патфизиологические аспекты МС у пациентов с ХОБЛ все чаще привлекают внимание исследователей: изучается роль системного субклинического воспаления, воспаления жировой ткани, низкой физической активности у пациентов с сочетанной патологией [51].

Клинико-патогенетические особенности коморбидности ХОБЛ и МС тесно связаны с выраженностью хронического «метаболического» воспаления, индуцируемого элементами жировой ткани. Функциональные и биохимические нарушения, регистрируемые при МС (инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия), рассматриваются как факторы, способствующие дисфункции компонентов врожденного и адаптационного иммунитета. В одном исследовании проведено

изучение параметров системного воспаления при ХОБЛ в сочетании с МС и без него. Пациенты с ХОБЛ были подразделены на 3 степени тяжести (GOLD, 2008). Было отмечено повышение уровней ИЛ-6 и ИЛ-8, фактора некроза опухоли- α и неспецифических параметров воспаления – фибриногена и СРБ – во всех группах обследованных, однако более значимое повышение исследуемых параметров было зарегистрировано при сочетанной патологии. Таким образом, присоединение МС к ХОБЛ приводит к более высокому содержанию провоспалительных цитокинов и усилению системного воспаления [52]. По данным перекрестного исследования, распространенность МС у больных ХОБЛ стабильного течения в Непале составила 38,6% с наибольшим показателем (36,8%) при II стадии ХОБЛ. Средний показатель СРБ был значительно выше при ХОБЛ в сочетании с МС по сравнению с больными ХОБЛ без коморбидности [53].

В одном крупном 8-летнем исследовании наличие МС ассоциировалось с высокой смертностью больных ХОБЛ, однако влияние различных компонентов МС оказывало неоднозначное влияние на смертность больных ХОБЛ за 5-летний срок. Так, при сахарном диабете 2-го типа и артериальной гипертензии риск смертности повышался, в то время как при наличии ожирения он даже снижался [54].

Тревога и депрессия

Частым коморбидным состоянием у больных ХОБЛ являются расстройства психического здоровья, особенно тревога и депрессия. Механизмы взаимодействия тревоги, депрессии и ХОБЛ, являющегося сложным и многофакторным процессом, изучены недостаточно, а указанные коморбидности часто недооцениваются и поздно распознаются. Обсуждается возможная роль системного воспаления, курения, гипоксии, оксидативного стресса. Диагностика тревоги и депрессии у пациентов с ХОБЛ является сложной задачей для врача общей практики, поскольку нет единого мнения о соответствующих скрининговых методах или оценочных шкалах, которые можно было бы использовать у данной популяции пациентов.

Имеющиеся данные о более частой депрессии у больных ХОБЛ по сравнению с пациентами с ИБС, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, артритами [55] позволяют предполагать особенности коморбидной депрессии у больных ХОБЛ, что необходимо учитывать при составлении соответствующих диагностических опросников. Между тем имеются многочисленные доказательства, что при наличии коморбидных психических состояний у больных ХОБЛ происходят ухудшение качества жизни пациентов, снижение толерантности к нагрузкам, более частые обострения ХОБЛ, увеличение частоты и длительности госпитализаций, более высокая летальность, низкая приверженность к прекращению курения, лекарственному лечению и легочной реабилитации [56, 57]. Эти коморбидные психические состояния у боль-

ных ХОБЛ нарушают качество жизни пациентов, увеличивают количество обострений ХОБЛ, а следовательно, обращений к врачу и затрат на медицинскую помощь, являются причиной функциональной инвалидности и предикторами повышенной смертности [58]. Тревога и депрессия у больных ХОБЛ часто своевременно не распознаются, и больные не получают соответствующего лечения. Трудности диагностики психических расстройств отчасти обусловлены схожестью симптоматики у больных ХОБЛ (слабость, повышенная утомляемость, потеря массы тела, дыхательные расстройства, социальная изоляция). Кроме того, распространенность психических расстройств при ХОБЛ трудно поддается оценке в связи с разнообразной популяцией больных (стабильное течение, тройная бронхолитическая терапия, длительная низкочастотная оксигенация), различной степенью тяжести ХОБЛ, а также отсутствием адекватных опросников для больных ХОБЛ. Результаты скрининга коморбидной депрессии при ХОБЛ свидетельствует о широком диапазоне показателей ее распространенности (17–75%) [59].

В обзоре, включавшем 41 исследование, обсуждались основные темы, связанные с тревогой у больных ХОБЛ: начальные события, внутренние поддерживающие факторы, внешние поддерживающие факторы, поведенческие поддерживающие факторы. На основании выявленных тем была разработана концептуальная модель тревоги, связанной с ХОБЛ с точки зрения пациента. С целью особого выделения тревожного состояния, подчеркивающего особенности данной коморбидности у больных ХОБЛ, введено понятие «ХОБЛ-ассоциированная тревога», отражающее специфичность. Концептуальная модель ХОБЛ-ассоциированной тревоги может стать основой для улучшения выявления и управления тревогой у больных ХОБЛ. Необходима разработка опросника тревожности, специфичного для ХОБЛ и содержащего актуальные вопросы для данной категории пациентов [60].

Ведение коморбидного больного ХОБЛ

Наличие коморбидности не должно влиять на тактику лечения ХОБЛ, а коморбидную патологию следует лечить согласно существующим стандартам [5].

Сердечно-сосудистые заболевания. Основные принципы лечения сердечно-сосудистой коморбидности у больных ХОБЛ включают своевременную диагностику ключевой коморбидной патологии; контроль артериальной гипертензии, дислипидемии; антиангинальная терапия; применение по показаниям антикоагулянтов, антиагрегантов. Важным является осторожность и контроль над выявлением побочных явлений лекарственной терапии. Результаты современных исследований свидетельствуют о возможности назначения больным ИБС в сочетании с ХОБЛ β -адреноблокаторов, которые раньше считались противопоказанными больным ИБС в сочетании с обструктивными заболеваниями легких. Более того, показано снижение летальности при назначении β -адреноблокаторов боль-

ным ИБС без сопутствующей ХОБЛ, а также среди коморбидных больных ИБС и ХОБЛ [61]. Результаты метаанализа 9 исследований о применении статинов у больных ХОБЛ свидетельствуют об улучшении легочных функций (ОФВ₁, ФЖЕЛ), повышении толерантности к физической нагрузке, снижении числа обострений ХОБЛ, потребности в искусственной вентиляции легких при обострениях, летальности от ХОБЛ и всех причин [62].

Остеопороз. Исследование МПК необходимо проводить всем больным ХОБЛ, особенно при наличии факторов риска: крайне тяжелое течение заболевания, выраженная бронхообструкция, дефицит витамина D в сыворотке крови, длительная терапия системными глюкокортикоидами, низкий индекс массы тела. Необходимо исследовать МПК с целью выявления ОП. Рекомендовано определять уровень витамина D сыворотки крови всем пациентам с ХОБЛ и при необходимости проводить его коррекцию.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Лечение ГЭРБ должно проводиться в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями, в которых существенное место занимают ингибиторы протонной помпы. Эти препараты уменьшают риск обострений и развитие пневмонии у больных ХОБЛ [63].

Метаболический синдром. Необходима коррекция всех компонентов МС (артериальная гипертония, дислипидемия, сахарный диабет) в соответствии с клиническими рекомендациями.

Анемия. Только трансфузия эритроцитов у больных ХОБЛ с наличием анемии улучшает толерантность к физической нагрузке. Препараты железа неэффективны, их кишечная абсорбция нарушена, и они могут лишь усиливать у больных ХОБЛ дисбаланс оксидантов–антиоксидантов.

Тревожно-депрессивный синдром. Имеются ограниченные данные об эффективных стратегиях медикаментозных и немедикаментозных методах лечения тревоги и депрессии у больных ХОБЛ. Наибольшую пользу могут принести комплексные психологические методы, включающие коррекцию образа жизни, легочную реабилитацию, назначение противотревожных препаратов и антидепрессантов. Необходимо помнить об ухудшении респираторного статуса при применении трициклических антидепрессантов и бензодиазепинов. Препаратами выбора могут быть небензодиазепиновые анксиолитики (зопиклон, золпидем, залеплон). Ведение подобных больных желательнее с участием психиатра.

Поражение почек. С целью раннего выявления почечной коморбидности необходим тщательный контроль показателей клубочковой фильтрации, использование по строгим показаниям нефротоксичных антибиотиков, контрастных препаратов при лучевых исследованиях.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

- World Health Organization. Evidence-informed policy-making. 2016. URL: <http://www.who.int/evidence>
- Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2023. Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical recommendations. Ministry of Health of Russia. Moscow, 2023 (in Russian).
- Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 154 (6): 4–9. Lazebnik LB, Konev YuV. Historical features and semantic difficulties of using terms denoting the multiplicity of diseases in one patient. Experimental and clinical gastroenterology. 2018; 154 (6): 4–9 (in Russian).
- Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. J Chronic Diseases. 1970; 23 (7): 455–68.
- GOLD-2023. URL: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2023/02/23/13993003.00239-2023>
- Putcha N, Drummond MB, Wise RA, Hansel NN. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management. Semin Respir Crit Care Med. 2015; 36 (4): 575–91. DOI: 10.1055/s-0035-1556063
- Raherison C, Ouaalaya E-H, Bernady A et al. Comorbidities and COPD severity in a clinic-based cohort. BMC Pulm Med. 2018; 18 (1): 117. DOI: 10.1186/s12890-018-0684-7
- Верткин А.Л. Коморбидный пациент. М., 2015. Vertkin A.L. Comorbid patient. Moscow, 2015 (in Russian).
- Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187 (7): 728–35. DOI: 10.1164/rccm.201209-1665OC. PMID: 23392440
- Верткин А.Л., Скотников А.С., Тихоновская Е.Ю. и др. Коморбидность при ХОБЛ. Роль хронического воспаления. Русский медицинский журнал. 2014; (11): 811–94. Vertkin AL, Skotnikov AS, Tikhonovskaya EYu et al. Comorbidity in COPD. The role of chronic inflammation. Russ Med J. 2014; (11): 811–94 (in Russian).
- Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJ. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. Chest. 2000; 118: 656–64.
- Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? Eur Respir Rev. 2018; 27 (149): 180057. DOI: 10.1183/16000617.0057-2018
- Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J; Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166 (3): 333–9. DOI: 10.1164/rccm.2110093
- Papaporfyriou A, Bartziokas K, Gompelmann D et al. Cardiovascular Diseases in COPD: From Diagnosis and Prevalence to Therapy. Life (Basel). 2023; 13 (6): 1299. DOI: 10.3390/life13061299
- Kotlyarov S. Analysis of the Comorbid Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J Pers Med. 2023; 13 (7): 1179. DOI: 10.3390/jpm13071179
- Rehab A Mohammed, Layla A Mohamed, Eman M Abdelsalam et al. Assessment of Cardiac Dysfunction in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Cross-Sectional Study Cureus. 2023; 15 (5): e39629. DOI: 10.7759/cureus.39629
- Sin DD, Man SF. Why Are Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Increased Risk of Cardiovascular Diseases? The Potential Role of Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Circulation. 2003; 107: 1514–9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000056767.69054.B3

18. Graat-Verboom L, van den Borne BE, Smeenk FW et al. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures. *J Bone Miner Res.* 2011; 26 (3): 561–8.
19. Chen Y et al. Prevalence and risk factors for osteoporosis in individuals with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2019; 156 (6): 1092–110.
20. Bitar AN, Syed Sulaiman SA, Ali IAH et al. Osteoporosis among patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of prevalence, severity, and therapeutic outcomes. *J Pharm Bioallied Sci.* 2019; 11 (4): 310–20.
21. Баранова И.А., Сулейманова А.К. Остеопороз и низкоэнергетические переломы у пациентов пульмонологического профиля: фокус на хроническую обструктивную болезнь легких. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (19): 52–7.
Baranova IA, Suleymanova AK. Osteoporosis and low-energy fractures in patients with pulmonological profile: focus on chronic obstructive pulmonary disease. *Effective pharmacotherapy.* 2020; 16 (19): 52–7 (in Russian).
22. Jaramillo JD, Wilson C, Stinson DS et al. Reduced bone density and vertebral fractures in smokers. Men and COPD patients at increased risk. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12 (5): 648–56.
23. Morden NE, Sullivan SD, Bartle B, Lee TA. Skeletal health in men with chronic lung disease: rates of testing, treatment, and fractures. *Osteoporos Int.* 2011; 22 (6): 1855–62.
24. Graat-Verboom L, Smeenk FW, van den Borne BE et al. Progression of osteoporosis in patients with COPD: a 3-year follow up study. *Respir Med.* 2012; 106 (6): 861–70.
25. Bon J, Fuhrman CR, Weissfeld JL et al. Radiographic emphysema predicts low bone mineral density in a tobacco-exposed cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183 (7): 885–90. DOI: 10.1164/rccm.201004-0666OC
26. Romme EA, Murchison JT, Edwards LD et al. CT-measured bone attenuation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: relation to clinical features and outcomes. *J Bone Miner Res.* 2013; 28 (6): 1369–77.
27. Yujuan Li, Hongchang Gao, Lei Zhao, Jinrui Wang. Osteoporosis in COPD patients: Risk factors and pulmonary rehabilitation. *Clin Respirator J.* 2022; 17 (10): 837. DOI: 10.1111/crj.13514
28. Attaran D, Khajedalouee M, Ahmadi F et al. Anemia in COPD patients and its relation to serum levels of erythro poietin. *Tanaffos* 2009; 8 (2): 11–6.
29. Fidan A, Tokmak M, Kiral N et al. Anemia in COPD and related factors. *Chest.* 2010; 138: 457A.
30. Ergan B, Ergün R. Impact of anemia on short-term survival in severe COPD exacerbations: a cohort study. *Int J Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2016; 11 (1): 1775–83.
31. Lomholt FK, Laulund AS, Bjarnason NH et al. Meta-analysis of routine blood tests as predictors of mortality in COPD. *Eur Clin Respir J.* 2014; (1): 24110. DOI: 10.3402/ecrj.v1.24110
32. John M, Lange A, Hoernig S et al. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol.* 2006; 111: 365–70.
33. Krishnan G, Grant BJ, Muti PC et al. Association between anemia and quality of life in a population sample of individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med.* 2006; 6: 23.
34. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T; the ANTADIR observatory group. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving longterm oxygen therapy. *Chest* 2005; 128: 1201–8.
35. Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The bodymass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1005–12.
36. Kim J, Lee J, Kim Y et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study. *BMC Pulmonary Medicine.* 2013; 13: 51. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/13/51>
37. Takada K, Matsumoto S, Kojima E et al. Prospective evaluation of the relationship between acute exacerbations of COPD and gastroesophageal reflux disease diagnosed by questionnaire. *Respir Med.* 2011; 105 (10): 1531–6.
38. Rascon-Aguilar IE, Pamer M, Wludyka P et al. Role of gastroesophageal reflux symptoms in exacerbations of COPD. *Chest* 2006; 130 (4): 1096–101.
39. Rogha M, Behraves B, Pourmoghaddas Z: Association of gastroesophageal reflux disease symptoms with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2010; 19 (3): 253–6.
40. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Martín-Merino E et al. Relationship between gastroesophageal reflux disease and COPD in UK primary care. *Chest.* 2008; 134 (6): 1223–30. DOI: 10.1378/chest.08-0902
41. Wang X, Wright Z, Wang J et al. Elucidating the Link: Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Complex Interplay of Gastroesophageal Reflux Disease and Reflux-Related Complications. *Medicina.* 2023; 59: 1270. DOI: 10.3390/medicina59071270
42. Lee AL, Button BM, Denehy L et al. Proximal and distal gastro-oesophageal reflux in chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Respirology.* 2014; 19 (2): 211–7. DOI: 10.1111/resp.12182
43. Timms C, Thomas PS, Yates DH. Detection of gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in patients with obstructive lung disease using exhaled breath profiling. *J Breath Res.* 2012; 6 (1): 016003. DOI: 10.1088/1752-7155/6/1/016003
44. Sakae TM, Pizzichini MM, Teixeira PJ et al. Exacerbations of COPD and symptoms of gastroesophageal reflux: a systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol.* 2013; 39 (3): 259–71. DOI: 10.1590/S1806-37132013000300002
45. Hafiz M, Yunus F, Suryamin M et al. Prevalence and Risk Factors of GERD among Stable COPD Patients. *J Respir.* 2023; 9: 1–6.
46. Eliasson G, Janson Ch, Johansson G et al. Comorbid conditions as predictors of mortality in severe COPD – an eight-year follow-up cohort study. *Eur Clin Respirator J.* 2023; 10 (1): 2181291. DOI: 10.1080/20018525.2023.2181291
47. Gaddam S, Gunukula SK, Lohr JW, Arora P. Prevalence of chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2016; 16 (1): 158. DOI: 10.1186/s12890-016-0315-0
48. AbdelHalim HA, AboElNaga HH. Is Renal Impairment an Anticipated COPD Comorbidity? *Respir Care.* 2016; 61 (9): 1201–6. DOI: 10.4187/respcare.04516
49. Park B, Park M, Chang J, Kim S et al. Chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome: A nationwide survey in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012; 16: 694–700. DOI: 10.5588/ijtld.11.0180
50. Lin WY, Yao CA, Wang HC et al. Impaired lung function is associated with obesity and metabolic syndrome in adults. *Obesity (Silver Spring).* 2006; 14: 1654–61.
51. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Лабжания Н.Б. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома: патофизиологические и клинические особенности. Терапевтический архив. 2017; 89 (1): 123–7.
Budnevsky AV, Ovsyannikov ES, Labzhania NB. Combination of chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome: pathophysiological and clinical features. *Therapeutic Archive.* 2017; 89 (1): 123–7 (in Russian).
52. Воронкова О.В., Саприна Т.В., Букреева Е.Б., Зима А.П. Этиопатогенетические параллели и нерешенные вопросы патогенеза коморбидности хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома (обзор литературы). Ожирение и метаболизм. 2020; 17 (30): 292.
Voronkova OV, Saprina TV, Bukreeva EB, Zima AP. Etiopathogenetic parallels and unresolved issues of the pathogenesis of comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome (literature review). *Obesity and Metabolism.* 2020; 17 (30): 292 (in Russian).
53. Baniya S. Prevalence of metabolic syndrome (MetS) in stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients and status of c-reactive protein among COPD patients with and without MetS visiting Tribhuvan University Teaching Hospital, Nepal. *Eur Respir J.* 2021 58: PA3640. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA3640
54. Karsanji U, Evans RA, Quint JK et al. Mortality associated with metabolic syndrome in people with COPD managed in primary care. *ERJ Open Res.* 2022; 8 (4): 00211-2022. DOI: 10.1183/23120541.00211-2022
55. Schane RE, Walter LC, Dinno A et al. Prevalence and risk factors for depressive symptoms in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *J Gen Intern Med.* 2008; 23 (11): 1757–62.
56. Jennings JH, Digiovine B, Obeid D, Frank C. The association between depressive symptoms and acute exacerbations of COPD. *Lung.* 2009; 187 (2): 128–35. DOI: 10.1007/s00408-009-9135-9
57. Martínez-Gestoso S, García-Sanz MT, Carreira JM et al. Impact of anxiety and depression on the prognosis of copd exacerbations. *BMC Pulm Med.* 2022; 22, 169. DOI: 10.1186/s12890-022-01934-y

58. Mathews AM. The Functional and Psychosocial Consequences of COPD. *Respir Care*. 2023; 68 (7): 914–26. DOI: 10.4187/respcare.10542
59. Harrison SL, Greening NJ, Williams JEA et al. Have we underestimated the efficacy of pulmonary rehabilitation in improving mood? *Respir Med*. 2012; 106 (6): 838–44. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.12.003
60. Christiansen CF, Løkke A, Bregnballe V et al. COPD-Related Anxiety: A Systematic Review of Patient Perspectives. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023; 18: 1031–46.
61. Rezaei SS, Rinner C, Ratajczak P et al. Use of beta-blocker is associated with lower mortality in patients with coronary artery disease with or without COPD. *Clin Respir J*. 2018; 12: 2627–34. DOI: 10.1111/crj.12968
62. Janda S, Park K, FitzGerald JM et al. Statins in COPD: a systematic review. *Chest*. 2009; 136 (3): 734–43. DOI: 10.1378/chest.09-0194
63. Kang J, Lee R, Lee SW. Effects of gastroesophageal reflux disease treatment with proton pump inhibitors on the risk of acute exacerbation and pneumonia in patients with COPD. *Respir Res*. 2023; 24 (1): 75. DOI: 10.1186/s12931-023-02345-1

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Дворецкий Леонид Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Поступила в редакцию: 17.10.2023

Поступила после рецензирования: 20.10.2023

Принята к публикации: 02.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Leonid I. Dvoretzky – D. Sci. (Med.), Full Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Received: 17.10.2023

Revised: 20.10.2023

Accepted: 02.11.2023



Комплексный подход к терапии острых респираторных вирусных инфекций

Е.Н. Попова¹✉, Л.А. Пономарева¹, А.А. Чинова², А.И. Андрианов³

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

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

✉ elai2@yandex.ru

Аннотация

По данным Всемирной организации здравоохранения, около 70–85% от всех случаев инфекционных заболеваний в мире приходится на острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). Широкое распространение ОРВИ, гриппа и COVID-19 требует поиска новых методов профилактики, лечения и контроля эпидемий. При этом наблюдается значительный экономический ущерб из-за высокого уровня заболеваемости и временной нетрудоспособности. ОРВИ – это группа неоднородных инфекционных заболеваний органов дыхания, вызываемых большим количеством различных вирусов, включая грипп, парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус, коронавирус и многие другие. Симптомы при различных ОРВИ схожи и включают лихорадку, кашель, боли в груди, головные боли, мышечные боли, слабость, потерю обоняния и другие. Особенности диагностического поиска и лечебной тактики при сезонных ОРВИ, а также обоснованность профилактических мероприятий – предмет обсуждения настоящей статьи. На основании данных метаанализов и систематических обзоров последних лет определено значение включения цинка, селена, витамина С, витамина А, витамина Е для комплексной профилактики и лечения бронхолегочных заболеваний у взрослых.

Ключевые слова: цинк, селен, бета-каротин, витамин С, витамин Е, витамин А, острые респираторные заболевания, вирус гриппа, парагрипп.

Для цитирования: Попова Е.Н., Пономарева Л.А., Чинова А.А., Андрианов А.И. Комплексный подход к терапии острых респираторных вирусных инфекций. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (8): 42–45. DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00330

Multifaceted approach to treatment of acute respiratory viral infections

Elena N. Popova¹✉, Liubov A. Ponomareva¹, Alina A. Chinova², Aleksandr I. Andrianov³

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

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³ People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

✉ elai2@yandex.ru

Abstract

According to the World Health Organization, acute respiratory viral infections (ARVIs) account for 70–85% of all cases of infectious diseases in the world. High prevalence rates of ARVIs, influenza and COVID-19 require the search for new methods to prevent, treat, and control epidemics. Furthermore, there are significant economic losses due to high incidence and temporary disability rates. ARVIs constitute a heterogenous group of the infectious respiratory tract disorders caused by numerous viruses, such as influenza virus, parainfluenza virus, respiratory syncytial virus, adenovirus, coronavirus, and many other viruses. Symptoms of various ARVIs have much in common and include fever, cough, chest pain, headache, myalgia, asthenia, anosmia, etc. The paper discusses the features of diagnostic search and treatment tactics in seasonal ARVIs, as well as feasibility of preventive measures. The data of meta-analyses and systematic reviews are used to explore the role and potential of zinc, selenium, vitamin C, vitamin A, and vitamin E for prevention and treatment of bronchopulmonary diseases in adults.

Key words: zinc, selenium, beta-carotene, vitamin C, vitamin E, vitamin A, acute respiratory infections, influenza virus, parainfluenza.

For citation: Popova E.N., Ponomareva L.A., Chinova A.A., Andrianov A.I. Multifaceted approach to treatment of acute respiratory viral infections. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (8): 42–45 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00330

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают значительную долю среди инфекционных заболеваний как у взрослых, так и у детей. Клиническая картина варьируется от легкой формы до тяжелого течения с осложнениями (например, вирусная пневмония и тяжелый острый респираторный синдром). В большинстве случаев ОРВИ заканчиваются самопроизвольным выздоровлением, однако высокая заболеваемость приводит к значительным расходам на здравоохранение и широким экономическим затратам [1–4].

Применение микроэлементов и витаминов в терапии и для профилактики заболеваний регулярно привлекает внимание. Как в странах с высоким, так и в странах с низким уровнем дохода наблюдается рост использования и продаж биологически активных добавок, содержащих микроэлементы и витамины [2, 5–7].

Работа врожденного и приобретенного иммунитета зависит от множества факторов, в частности от образа жизни, питания и окружающей среды. Витамины и микроэлементы отнесены к группе иммунонутриентов, поскольку выполняют широкий спектр функций для иммунной системы. Считается, что именно пищевые факторы определяют корректный ответ иммунной системы при инфекциях, а их дополнительное поступление становится необходимым для поддержания оптимального уровня врожденного и приобретенного иммунитета и, следовательно, патогенетически обосновано для профилактики и лечения ОРВИ [1, 3, 5, 8, 9].

Селен, Se – один из ключевых микроэлементов, участвующий в регуляции звеньев иммунитета. Потребность в микроэлементе легко обеспечивается за счет широкого спектра пищевых источников, включая зерновые, овощи, морепродукты, мясо, молочные про-

дукты и орехи, потому что селен необходим практически в следовых количествах [8, 10].

Селен стимулирует образование антител и активность Т-хелперов наряду с цитотоксическими Т- и НК-клетками. Он также участвует в стимуляции миграции фагоцитов и непосредственно фагоцитозе. Выработка простагландинов PGI₂, PGE₂ и PGF_{2a} была ниже в эндотелиальных клетках с дефицитом селена [8, 11, 12].

В исследовании М. Вае и Н. Ким сообщается, что у пациентов, заболевших COVID-19, наблюдается дефицит Se в крови, наряду с низкими концентрациями переносчика Se (Селенопротеина Р) и низкой ферментативной активностью секретируемого GPx3 (глутатион-пероксидаза-3) [7]. Примечательно, что дефицит этих трех биомаркеров был достаточно значимым по сравнению со здоровыми взрослыми европейцами. Тот факт, что дефицит Se был более выраженным у пациентов, не болевших COVID-19, по сравнению с теми, кто переболел COVID-19, что может свидетельствовать об участии микроэлемента в реакциях борьбы с вирусом и успешном выздоровлении [13].

Цинк, Zn – микроэлемент, играющий важную роль во многих физиологических процессах в организме человека [14, 15]. Цинк определяет активность фермента NADPH-оксидазы нейтрофильных гранулоцитов. Исследования *in vivo* показали, что дефицит Zn вызывает снижение адгезии и хемотаксиса моноцитов и нейтрофильных гранулоцитов, а также нарушение созревания и активности макрофагов, естественных киллеров (НК)-клеток [16]. Являясь кофактором фермента супероксиддисмутазы, подавляющего окислительный стресс, он оказывает важное влияние на формирование, созревание и функцию Т-лимфоцитов. Zn входит в состав гормона тимулина, который вырабатывается клетками тимуса и способствует созреванию пре-Т-лимфоцитов в Т-лимфоцитов. При дефиците микроэлемента снижается созревание Т-клеток в тимусе, что приводит к атрофии тимуса и снижению количества пре-Т-лимфоцитов в экспериментах у животных. Дефицит Zn может привести к снижению способности к пролиферации Т-лимфоцитов или выработке цитокинов, а также к снижению созревания В-лимфоцитов и к снижению гуморального звена иммунитета [8, 17, 18].

По данным метаанализа [19], прием цинка в дозе 75 мг/сут значительно сокращал продолжительность простудных заболеваний. В группе исследования прием 45 мг Zn-глюконата в день в течение 12 мес был связан со снижением частоты вирусных заболеваний у пациентов в возрасте 55–87 лет. При этом происходило увеличение концентрации Zn в плазме и снижение образования фактора некроза опухоли-α и маркеров окислительного стресса [20]. Результаты *in vitro* также свидетельствуют о том, что катионы Zn ингибируют РНК-полимеразу коронавируса SARS (РНК-зависимую РНК-полимеразу), уменьшая репликацию вируса [21]. Существуют противоречивые результаты, показывающие, что высокие дозы Zn 100–300 мг в день ухудшают иммунный ответ. В связи с чем, Deuster ссылается на допустимый верхний предел

содержания Zn, составляющий 40 мг/сут, что, однако, требует дальнейшего изучения [22].

При лечении ОРВИ цинк сокращает продолжительность симптомов и уменьшает их тяжесть на 3-й день, но не влияет на общую тяжесть симптомов в течение дня [18]. Согласно метаанализу 2022 г., на основе данных наблюдательных исследований и рандомизированных контролируемых исследований, прием добавок цинка был связан с более низким уровнем смертности у пациентов с COVID-19 [15].

Во многих систематических обзорах и метаанализах содержатся данные о том, что прием **витамина С** снижает заболеваемость, длительность или тяжесть ОРВИ при непрерывном регулярном ежедневном применении или при приеме курсом при первых симптомах простуды [23–25].

Концентрация витамина С в плазме и лейкоцитах быстро снижается во время инфекций и стресса. При добавлении витамина С улучшаются компоненты иммунной системы человека: антимикробная активность и активность естественных клеток-киллеров, пролиферация лимфоцитов, хемотаксис и гиперчувствительность замедленного типа [9, 26]. Аскорбиновая кислота способствует поддержанию окислительно-восстановительной целостности клеток и тем самым защищает их от активных форм кислорода, образующихся во время респираторного выброса и при воспалительной реакции. Суточные дозы витамина С варьируются в зависимости от пола и возраста: 90 мг/сут – для взрослых мужчин и 75 мг/сут – для взрослых женщин. Адекватное потребление витамина С и цинка облегчает симптомы и сокращает продолжительность инфекций дыхательных путей, включая обычную простуду [14, 24, 25].

Метаболиты **витамина А** также участвуют в работе иммунной системы. Ретиноевая кислота усиливает цитотоксичность и пролиферацию Т-клеток, последняя, вероятно, опосредована, по крайней мере частично, усилением секреции интерлейкина (ИЛ)-2 и передачи сигналов в Т-клетках. Так мыши с гиповитаминозом А имеют дефекты в активности Т-клеток. Кроме того, ретиноевая кислота ингибирует апоптоз В-лимфоцитов [27–29].

В дыхательных путях при дефиците витамина А увеличивается количество поврежденных эпителиоцитов, что ухудшает прогноз и выздоровление, иногда приводя к плоскоклеточной метаплазии в альвеолах и дыхательных путях после воздействий различных патогенов, в том числе вирусов [30].

Витамин Е – жирорастворимый антиоксидант, основными пищевыми источниками которого являются растительные масла и орехи. При приеме витамина Е в ряде работ сообщалось об увеличении пролиферации лимфоцитов, уровней иммуноглобулина, реакции антител, активности естественных киллеров (НК) и продукции ИЛ-2 [31].

Многие исследования подтвердили, что иммуностимулирующее действие витамина Е повышает устойчивость к инфекциям, при этом выраженность эффекта была довольно умеренной и чаще ассоциировалась с

эффектами в группе исследования [29]. Предполагаемые механизмы активации иммунитета – снижение продукции PGE₂ путем ингибирования активности COX₂, опосредованное снижением продукции NO; активация наивных Т-клеток и модуляция равновесия Th1/Th2. При применении витамина Е наблюдались увеличение активности NK и изменения в функции дендритов, такие как снижение продукции ИЛ-12, что нуждается в дальнейшем изучении [26, 31–33].

По данным доклинических и ряда недавно завершённых клинических исследований, прием витамина Е связан со снижением риска заражения вирусными инфекциями, особенно инфекциями верхних дыхательных путей, в том числе у пожилых людей [33].

Анализ публикаций показывает, что биологически активные добавки (Zn, Se, витамин С, витамин Е, бета-каротин) с микроэлементами могут быть умеренно эффективны в профилактике и улучшении клинического течения ОРВИ, включая инфекцию SARS-CoV-2. Неясно, является ли величина воздействия этих микроэлементов клинически значимой. Достаточное количество цинка, селена и витаминов С, Е, А необходимо для формирования устойчивости к вирусным инфекциям, улучшения иммунной функции и уменьшения клинических проявлений ОРВИ. Однако эффектив-

ность и безопасность микронутриентов, предоставляемых в тех диапазонах доз, при которых их действие наиболее выражено, необходимо проверить в рандомизированных исследованиях среди пациентов с COVID-19 и другими респираторными инфекциями.

Один из примеров продукта для профилактики ОРВИ – комбинированный витаминно-минеральный комплекс Селцинк Плюс® (PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic). Одна таблетка препарата содержит: Se – 50 мкг; Zn – 8 мг; бета-каротин – 4,8 мг; витамина Е – 23,5 мг; витамина С – 200 мг. Клинические эффекты Селцинк Плюс® обусловлены свойствами входящих в состав препарата микроэлементов: Se и Zn, а также витаминов А, С и Е, обладающих антиоксидантной активностью. В составе комплексной терапии при сезонных ОРВИ и гриппе перспективно применение нового продукта в линейке Селцинк® компании PRO.MED.CS Praha a. s. – Селцинк Ультра Флю®. Особенность Селцинк Ультра Флю®, выпущенного на российский рынок в декабре 2022 г., – увеличенное содержание цинка и витамина С: в составе 1 таблетки Se – 50 мкг; Zn – 20 мг; витамин С – 225 мг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России. М., 2021. URL: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/KP%20OP-VI.pdf>
2. Hunter J, Arentz S, Goldenberg J et al. Zinc for the prevention or treatment of acute viral respiratory tract infections in adults: a rapid systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2021; 11 (11): e047474. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-047474
3. Abioye AI, Bromage S, Fawzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health*. 2021; 6 (1): e003176. DOI: 10.1136/bmjgh-2020-003176
4. Mousa HA. Prevention and Treatment of Influenza, Influenza-Like Illness, and Common Cold by Herbal, Complementary, and Natural Therapies. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2017; 22 (1): 166–74. DOI: 10.1177/2156587216641831
5. Vlieg-Boerstra B, de Jong N, Meyer R, Agostoni C et al. Nutrient supplementation for prevention of viral respiratory tract infections in healthy subjects: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2022; 77 (5): 1373–88. DOI: 10.1111/all.15136
6. de Faria Coelho-Ravagnani C, Corgosinho FC, Sanches FFZ et al. Dietary recommendations during the COVID-19 pandemic. *Nutr Rev*. 2021; 79 (4): 382–93. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa067
7. Bae M, Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Molecules*. 2020; 25 (22): 5346. DOI: 10.3390/molecules25225346
8. Weyh C, Krüger K, Peeling P, Castell L. The Role of Minerals in the Optimal Functioning of the Immune System. *Nutrients*. 2022; 14 (3): 644. DOI: 10.3390/nu14030644
9. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas*. 2021; 143: 1–9. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.08.003
10. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2012; 16 (7): 705–43. DOI: 10.1089/ars.2011.4145
11. Mehdi Y, Hornick JL, Istasse L, Dufresne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules*. 2013; 18 (3): 3292–311. DOI: 10.3390/molecules18033292
12. Bermano G, Méplán C, Mercier DK, Hesketh JE. Selenium and viral infection: are there lessons for COVID-19? *Br J Nutr*. 2021; 125 (6): 618–27. DOI: 10.1017/S0007114520003128
13. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients*. 2020; 12 (7): 2098. DOI: 10.3390/nu12072098
14. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020; 12 (1): 236. DOI: 10.3390/nu12010236
15. Tabatabaeizadeh SA. Zinc supplementation and COVID-19 mortality: a meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2022; 27 (1): 70. DOI: 10.1186/s40001-022-00694-z
16. Arthur JR, McKenzie RC, Beckett GJ. Selenium in the immune system. *J Nutr*. 2003; 133 (5 Suppl. 1): 1457S–9S. DOI: 10.1093/jn/133.5.1457S
17. Saper RB, Rash R. Zinc: an essential micronutrient. *Am Fam Physician*. 2009; 79 (9): 768–72.
18. Kim B, Lee WW. Regulatory Role of Zinc in Immune Cell Signaling. *Mol Cells*. 2021; 44 (5): 335–41. DOI: 10.14348/molcells.2021.0061
19. Hemilä H. Zinc lozenges may shorten the duration of colds: a systematic review. *Open Respir Med J*. 2011; 5: 51–8. DOI: 10.2174/1874306401105010051
20. Prasad AS, Beck FW, Bao B et al. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85 (3): 837–44. DOI: 10.1093/ajcn/85.3.837
21. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC et al. Zn (2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010; 6 (11): e1001176. DOI: 10.1371/journal.ppat.1001176
22. Maijō M, Clements SJ, Ivory K et al. Nutrition, diet and immunosenescence. *Mech Ageing Dev*. 2014; 136–7: 116–28. DOI: 10.1016/j.mad.2013.12.003
23. Попова Е.Н., Пономарева Л.А., Чинова А.А. Патогенетические комплексы в лечении пациентов с респираторными вирусными инфекциями. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 3 (2): 25–32. Попова ЕН, Пonomareva LA, Chernova AA. Pathogenetic complexes in the treatment of patients with respiratory viral infections. Clinical review for general practice. 2022; 3 (2): 25–32. (in Russian).
24. Keya TA, Leela A, Fernandez K et al. Effect of Vitamin C Supplements on Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*. 2022; 17 (3): 205–15. DOI: 10.2174/2772432817666211230100723
25. Cerullo G, Negro M, Parimbelli M et al. The Long History of Vitamin C: From Prevention of the Common Cold to Potential Aid in the Treatment of COVID-19. *Front Immunol*. 2020; 11: 574029. DOI: 10.3389/fimmu.2020.574029
26. Jovic TH, Ali SR, Ibrahim N et al. Could Vitamins Help in the Fight Against COVID-19? *Nutrients*. 2020; 12 (9): 2550. DOI: 10.3390/nu12092550
27. Bendich A. Beta-carotene and the immune response. *Proc Nutr Soc*. 1991; 50 (2): 263–74. DOI: 10.1079/pns19910036

28. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8 (9): 685–98. DOI: 10.1038/nri2378
29. Oliveira LM, Teixeira FME, Sato MN. Impact of Retinoic Acid on Immune Cells and Inflammatory Diseases. *Mediators Inflamm.* 2018; 2018: 3067126. DOI: 10.1155/2018/3067126
30. Stephensen CB, Lietz G. Vitamin A in resistance to and recovery from infection: relevance to SARS-CoV2. *Br J Nutr.* 2021; 126 (11): 1663–72. DOI: 10.1017/S0007114521000246
31. Lee GY, Han SN. The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients.* 2018; 10 (11): 1614. DOI: 10.3390/nu10111614
32. Литвицкий П.Ф., Синельникова Т.Г. Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы. *Вопросы современной педиатрии.* 2009; 8 (1): 52–9. Litvitsky PF, Sinelnikova TG. Innate immunity: mechanisms of realization and pathological syndromes. *Issues of Modern Pediatrics.* 2009; 8 (1): 52–9 (in Russian).
33. Meydani SN, Han SN, Hamer DH. Vitamin E and respiratory infection in the elderly. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1031: 214–22. DOI: 10.1196/annals.1331.021
34. Pecora F, Persico F, Argentiero A et al. The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections. *Nutrients.* 2020; 12 (10): 3198. DOI: 10.3390/nu12103198
35. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Adv Nutr.* 2019; 10 (4): 696–710. DOI: 10.1093/advances/nmz013
36. Lewis ED, Meydani SN, Wu D. Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life.* 2019; 71 (4): 487–94. DOI: 10.1002/iub.1976
37. Li R, Wu K, Li Y et al. Revealing the targets and mechanisms of vitamin A in the treatment of COVID-19. *Aging (Albany NY).* 2020; 12 (15): 15784–96. DOI: 10.18632/aging.103888

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Попова Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: elai2@yandex.ru

Пономарева Любовь Андреевна – студент, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: liubaronomareva18@yandex.ru

Чинова Алина Александровна – ординатор, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Андрианов Александр Игоревич – ординатор, каф. терапии и полиморбидной патологии им. М.С. Вовси, ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0009-0005-4463-8844

Поступила в редакцию: 09.10.2023

Поступила после рецензирования: 17.10.2023

Принята к публикации: 19.10.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena N. Popova – Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: elai2@yandex.ru

Liubov A. Ponomareva – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: liubaronomareva18@yandex.ru

Alina A. Chinova – Medical Resident, Pirogov Russian National Research Medical University

Aleksandr I. Andrianov – Medical Resident, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0009-0005-4463-8844

Received: 09.10.2023

Revised: 17.10.2023

Accepted: 19.10.2023



Сложность диагностики туберкулеза в учреждениях общей лечебной сети

Е.В. Корж^{1,2}✉, Н.А. Подчос², А.Ф. Завгородний², С.А. Искевич²

¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия;

²Республиканская клиническая туберкулезная больница, Донецк, Россия

✉Korzhi191061@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Анализ причин ошибочного вынесения диагноза туберкулез (ТБ) на догоспитальном этапе и определение путей повышения точности диагностики.

Материалы и методы. Проанализированы 147 медицинских карт стационарных больных, находившихся в Республиканской клинической туберкулезной больнице г. Донецка, которым активный ТБ был исключен. Выделяли группы: 89 ВИЧ-негативных (1-я группа) и 58 ВИЧ-инфицированных (2-я группа). Выполняли лабораторное, лучевое и инструментальное обследование, исследование мокроты методом микроскопии, молекулярно-генетического анализа GeenXpertMTB/Rif, посева на жидкую среду Миддлбрук и твердую среду Левенштейна–Йенсена. Статистический анализ проводили с использованием пакета MedStat.

Результаты. Госпитализацию в противотуберкулезное отделение признали обоснованной у 24,7% ВИЧ-негативных и 34,5% ВИЧ-инфицированных больных ввиду схожести клинико-лучевой картины заболевания, а также ложноположительных результатов исследования мокроты на догоспитальном этапе (у 49,1% обследованных ВИЧ-негативных лиц). Этим больным требовалось углубленное обследование, а у 18,0% и 10,3% соответственно – тест-терапия противотуберкулезными препаратами. Наиболее часто за туберкулез легких принимали пневмонию и онкологическую патологию: 31,5% и 25,8% в 1-й группе и 48,4% и 25,8% – во 2-й, в обеих группах наиболее сложной была верификация опухолевых процессов: из 31 онкологического больного противотуберкулезное лечение получали 17 (54,8%) человек, из 7 летальных случаев в 6 диагноз был верифицирован на аутопсии. У иммунокомпетентных больных развитие вторичных форм туберкулеза легких не сопровождается внутригрудной лимфаденопатией: в 1-й группе увеличение лимфоузлов отмечалось у 29 (32,6%) больных, из которых онкологическая патология была установлена у 11 (37,9%), саркоидоз – у 8 (27,6%), пневмония – у 6 (20,7%), интерстициальные заболевания легких – у 2 (6,9%). Из 31 ВИЧ-инфицированного пациента с предполагаемым туберкулезом легких у 8 (25,8%) диагностировали пневмоцистную пневмонию, требующую лечения вне стен противотуберкулезного диспансера. Причинами гипердиагностики туберкулеза центральной нервной системы (ЦНС) у ВИЧ-инфицированных были недостаточный охват нейровизуализацией, генно-молекулярным исследованием ликвора и серодиагностикой крови (ликвора). Важным контраргументом против туберкулезной этиологии поражения ЦНС является отсутствие активного туберкулеза легких и/или других органов: у 77,7% пациентов с предполагаемым туберкулезным менингитом свежих изменений в легких не было.

Заключение. Повышение качества микроскопии мокроты, проведение при наличии показаний антибактериального (противогрибкового) лечения, диагностической фибробронхоскопии, спиральной компьютерной томографии / магнитно-резонансной томографии, консультации узких специалистов позволят снизить частоту ошибочной диагностики туберкулеза и необоснованной госпитализации в противотуберкулезное инфекционное отделение.

Ключевые слова: туберкулез, сложность диагностики, догоспитальный этап.

Для цитирования: Е.В. Корж, Н.А.Подчос, А.Ф. Завгородний, Искевич С.А. Сложность диагностики туберкулеза в учреждениях общей лечебной сети. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (8): 46–53. DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00331

Difficulty of tuberculosis diagnostics in general health care institutions

Elena V. Korzh^{1,2}✉, Nina A. Podchos², Alexandr F. Zavgorodniy², Svetlana A. Iskevich²

¹M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia;

²Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk, Russia

✉Korzhi191061@mail.ru

Abstract

Aim. The aim of the study is to analyze the reasons for the erroneous diagnostics of TB in the general health care institutions and identify ways to improve diagnostics.

Materials and methods. 147 medical cards of inpatients who were in the Donetsk Republican Clinical Tuberculosis Hospital, for whom active TB was excluded were analyzed. Groups were identified: 89 HIV-negative (group 1) and 58 HIV-infected (group 2). Laboratory, radiation and instrumental examinations, sputum examination by microscopy, molecular genetic analysis GeenXpertMTB/Rif, culture on Middelbrook medium and Lowenstein-Jensen medium were performed. Statistical analysis was performed using the MedStat package.

Results and discussions. Hospitalization in the anti-tuberculosis hospital was considered justified in 24.7% of HIV-negative and 34.5% of HIV-infected patients due to the similarity of the clinical and radiological picture of the disease, as well as false-positive results of sputum examination before hospitalization (in 49.1% of examined HIV-negative patients). These patients required in-depth examination, and in 18.0% and 10.3%, respectively, test therapy with anti-tuberculosis drugs. Most often, pneumonia and oncological pathology were mistaken for pulmonary tuberculosis: 31.5% and 25.8% in the 1st group and 48.4% and 25.8% in the 2nd group, in both groups the verification of tumor processes was the most difficult: out of 31 cancer patients, 17 (54.8%) people received anti-tuberculosis treatment, of 7 fatal cases, in 6 the diagnosis was verified by autopsy. Development of secondary forms of pulmonary tuberculosis is not accompanied by hilar lymphadenopathy in immunocompetent patients: in group 1 enlarged lymph nodes were observed in 29 (32.6%) patients, of whom oncological pathology was revealed in 11 (37.9%), sarcoidosis – in 8 (27.6%), pneumonia – in 6 (20.7%), interstitial lung diseases (ILD) – in 2 (6.9%). Of 31 HIV-infected patients with suspected pulmonary tuberculosis, 8 (25.8%) were diagnosed with Pneumocystis pneumonia, requiring treatment outside the TB dispensary. The reasons for the erroneous diagnostics of tuberculous meningitis in HIV-infected people were insufficient coverage of neuroimaging, genetic molecular testing

of cerebrospinal fluid and serodiagnosis of blood (cerebrospinal fluid). An important counterargument against the tuberculous etiology of CNS damage is the absence of active tuberculosis of the lungs and/or other organs: 77.7% of patients with suspected TM had no fresh changes in the lungs.

Conclusion. Improving the quality of sputum microscopy, carrying out, if indicated, antibacterial (antifungal) treatment, diagnostic bronchoscopy, CT/MRT, consultations with specialists can reduce the frequency of erroneous diagnosis of tuberculosis and avoid hospitalization in the anti-tuberculosis infectious diseases department.

Key words: tuberculosis, diagnostic difficulty, general health care institutions.

For citation: Korzh E.V., Podchok N.A., Zavgorodniy A.F., Iskevich S.A. Difficulty of tuberculosis diagnostics in general health care institutions. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (8): 46–53 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00331

Выявление туберкулеза (ТБ) в учреждениях общей лечебной сети иногда бывает достаточно сложной задачей, требующей от врачей определенных навыков в дифференциальной диагностике и проведения комплекса дополнительных исследований. Ошибки в диагнозе приводят, с одной стороны, к необоснованной госпитализации в специализированные противотуберкулезные отделения, повышая риск суперинфекции, с другой – затягивают своевременную верификацию истинной причины заболевания, ухудшая прогноз и усложняя тактику ведения. Настороженность практических врачей в отношении ТБ и повышение уровня знаний по основным положениям фтизиатрии улучшили качество диагностики, однако процент расхождения диагнозов на догоспитальном этапе все еще достаточно велик. По данным литературы, наиболее часто ТБ приходится отличать от пневмонии, рака легкого и его метастазов, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), интерстициальных легочных процессов [1–3]. Основными причинами ошибок в диагностике считаются недостаточно внимательное отношение к анамнезу и клинической картине, неполный объем требуемых обследований, ложноположительные результаты микроскопии мокроты на наличие кислотоустойчивых бактерий (КУБ). В связи с быстрым распространением во всем мире ВИЧ-инфекции врачи практического здравоохранения все чаще стали сталкиваться с многими, хорошо изученными и ранее известными заболеваниями, которые на фоне ВИЧ-инфицирования протекают с отклонениями от привычной клинической картины. В настоящее время можно смело утверждать, что среди всех факторов, вызывающих сложности верификации диагноза и лечения, наибольшее количество «сюрпризов» преподносит именно ВИЧ-инфекция. Особенно это касается лиц с тяжелым угнетением иммунитета, в отношении которых во врачебную практику прочно вошло определение «коморбидность», во многом определяющее прогноз для жизни. Снижение уровня CD-лимфоцитов до 200 кл/мкл и ниже, знаменующее манифестацию многочисленной ВИЧ/СПИД-ассоциированной патологии, в клинических условиях проявляется частым развитием, помимо ТБ, таких заболеваний, как кандидоз, пневмоцистоз, токсоплазмоз, аспергиллез, герпетическая инфекция. В результате врач наблюдает яркую клиническую картину с многогранной симптоматикой, обуславливающей как тяжесть состояния больного, так и сложности в дифференциальной диагностике. Нередки случаи, когда патология с более выраженным и тяжелым течением

маскирует проявления специфического процесса, а схожесть клинико-лучевой картины способствует гипердиагностике ТБ легких.

Цель исследования – анализ причин ошибочного вынесения диагноза ТБ на догоспитальном этапе и определение путей повышения точности диагностики.

Материалы и методы

Проанализированы данные 147 медицинских карт стационарных больных, поступивших на лечение в легочно-туберкулезное отделение Республиканской клинической туберкулезной больницы (РКТБ) г. Донецка в 2014–2023 гг., у которых после дополнительного обследования активный ТБ был исключен. Изучали медицинскую документацию туберкулезно-легочного отделения для взрослых, предназначенного для оказания квалифицированной лечебно-диагностической помощи больным ТБ легких с деструкцией, а также для диагностики и лечения всех случаев туберкулезного менингита (ТМ) в Донецкой Народной Республике. Больные были разделены на группы: 89 ВИЧ-негативных (1-я группа) и 58 ВИЧ-инфицированных (2-я группа). Среди пациентов преобладали мужчины: 58 (65,2%) и 33 (56,9%), ВИЧ-негативные пациенты были достоверно старше: (54,9±2,8 года) и (43,5±1,4 года), $p < 0,001$, медианы койко/дней (к/д) пребывания в стационаре до вынесения заключительного клинического диагноза составили по 13 к/д в обеих группах.

Во 2-й группе длительность наблюдения по поводу ВИЧ-инфицирования у 17 (29,3%) составила менее 1 года, и у 12 (20,7%) ВИЧ-инфекцию выявили в отделении РКТБ. Начали антиретровирусную терапию на догоспитальном этапе 29 (48,3%) человек, из которых 9 (31,0%) на момент госпитализации прервали лечение. Обращало на себя внимание наличие у большинства ВИЧ-инфицированных пациентов выраженного угнетения иммунной системы: из 46 обследованных у 33 (71,7%) содержание CD4-лимфоцитов в крови составляло менее 200 кл/мкл, а у 27 (58,7%) – не превышало 100 кл/мкл.

Всем пациентам проводили рутинное лабораторное обследование, для выявления бактериовыделения выполняли микроскопию мазков мокроты на КУБ, посев на жидкую среду Миддлбрук на аппарате ВАСТЕС 960 MGIT и твердую среду Левенштейна–Йенсена. По показаниям применяли молекулярно-генетический метод GeenXpertMBT/Rif (GeenXpert) для поиска ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) в биологическом материале (мокрота, ликвор), спиральную компьютерную томографию (СКТ) органов грудной клетки (ОГК)

Рис. 1. Удельный вес клинических форм ТБ в предварительных диагнозах ВИЧ-негативных больных при поступлении в РКТБ, %.
Fig. 1. Percentage of clinical TB forms among preliminary diagnoses of HIV-negative patients at admission to RCTH, %.

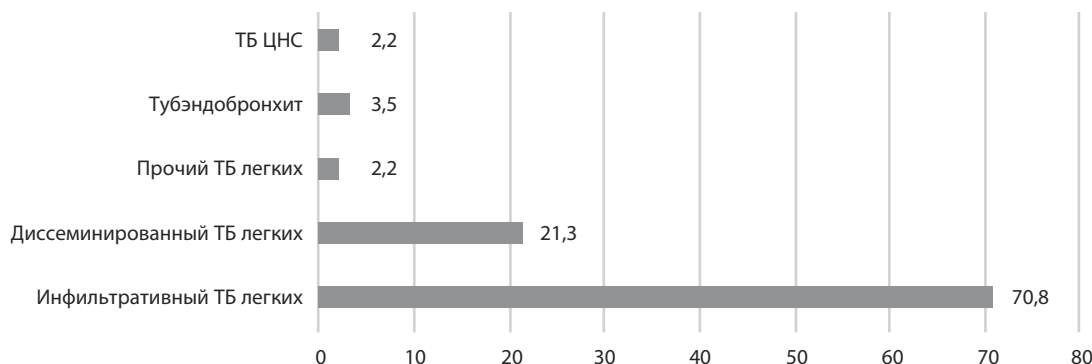
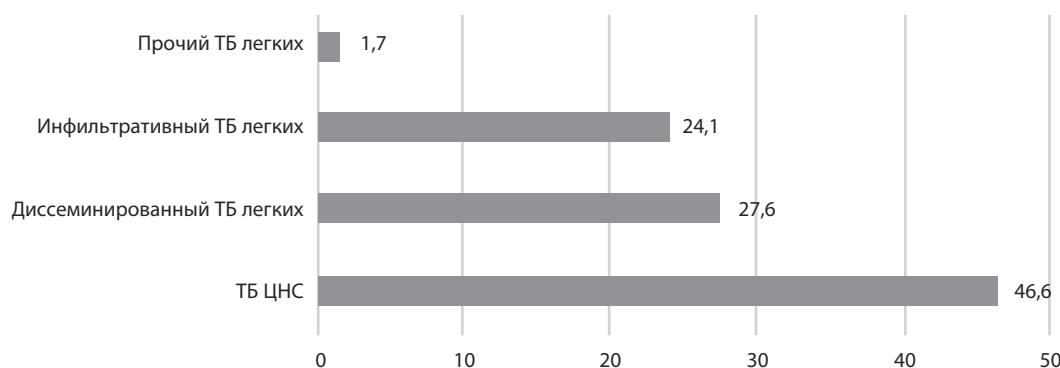


Рис. 2. Удельный вес клинических форм ТБ в предварительных диагнозах ВИЧ-инфицированных больных при поступлении в РКТБ, %.
Fig. 2. Percentage of clinical TB forms among preliminary diagnoses of HIV-positive patients at admission to RCTH, %.



и головного мозга, фибробронхоскопию (ФБС) с изучением бронхолегочных смывов.

Статистический анализ проводили с использованием пакета MedStat [4]. В случае нормального распределения вычисляли средние значения, различия между группами оценивали при помощи критерия Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, данные представляли в виде медианы. Частоту встречаемости признака представляли в процентах, различия определяли с помощью точного метода Фишера.

Результаты исследования

В группе ВИЧ-негативных больных ранее болели ТБ и были эффективно излечены 10 (11,2%) человек, еще 5 (5,6%) на момент поступления в отделение принимали противотуберкулезные препараты от 5 до 150 дней, причиной госпитализации у этих лиц послужило отсутствие убедительных данных за специфическую природу заболевания и положительной динамики на фоне лечения. Среди ВИЧ-инфицированных пациентов активный ТБ в разные сроки был диагностирован у 20 (34,5%) человек (в том числе у 5 – рецидивы), все они успешно закончили полный курс противотуберкулезной химиотерапии и были переведены в категорию диспансерного наблюдения. Различия между группами по частоте перенесенного ранее ТБ были статистически значимыми, $p=0,002$. Все пациенты направлялись на госпитализацию в РКТБ после консультации фтизиатрами поликлинического отделения.

Структура предварительных диагнозов ВИЧ-негативных пациентов представлена на рис. 1.

Большинство ВИЧ-негативных пациентов направляли в отделение с диагнозом ТБ легких – 87 (97,7%) случаев, из которых преобладающими формами были инфильтративный – 63 (72,4%) и диссеминированный – 19 (21,8%), у 3 (3,4%) пациентов подозревали тубэндобронхит, по 1 (1,1%) случаю указывали цирротический и фиброзно-кавернозный ТБ легких. По результатам рентгенографии одновременное увеличение внутригрудных лимфоузлов (ВГЛУ) отмечали у 29 (32,6%) человек, гидроторакс – у 8 (9,3%), расширение границ сердца – у 5 (5,6%). Предварительный диагноз туберкулезного менингита выставляли 2 пациентам.

В силу специализации отделения на диагностике и лечении туберкулезных менингитов в структуре предварительных диагнозов ВИЧ-инфицированных больных 27 (46,6%) случаев занимал предполагаемый ТБ центральной нервной системы (ЦНС), остальные пациенты поступили с диагнозом различных форм ТБ легких (рис. 2).

Из 58 ВИЧ-инфицированных больных ТБ легких предполагали у 31 (53,4%), из них у 16 (51,6%) – диссеминированный, у 14 (45,2%) – инфильтративный, и у 1 (3,2%) – фиброзно-кавернозный. Рентгенологически внутригрудная лимфаденопатия определялась у 22 (37,9%), гидроторакс – у 9 (15,5%), кардиомегалия – у 3 (5,2%).

После поступления в отделение первичный осмотр, анализ клинико-рентгенологической картины и лабо-

раторных данных, полученных на догоспитальном этапе, заставили сомневаться в диагнозе ТБ у 105 (71,4%) больных, невозможность исключить ТБ констатировали у 42 (28,6%), что стало основанием для начала противотуберкулезной химиотерапии. Основными моментами, позволившие усомниться в диагнозе ТБ легких, стали отсутствие соответствующей клинической симптоматики и анамнестических данных, нехарактерная картина при лучевом обследовании и рентгенологическая динамика процесса с течением времени, в том числе после неспецифического лечения на догоспитальном этапе. Основаниями для сомнения в туберкулезной этиологии поражения ЦНС были отсутствие признаков активного ТБ легких и/или ТБ других локализаций, нехарактерные клинико-анамнестические данные и результаты исследования ликвора на догоспитальном этапе.

Мы проанализировали объем исследований, проведенных пациентам в учреждениях общей лечебной сети. Так, в 1-й группе исследование мокроты выполнили у 53 (59,6%) больных, из которых у 49 (92,5%) – методом микроскопии на наличие КУБ и у 4 (7,5%) – методом GeenXpert на выявление ДНК МБТ. У оставшихся 36 пациентов мокроту не исследовали, в том числе у 6 – из-за тяжести состояния и/или отсутствия мокроты. Обращало на себя внимание, что из 53 обследованных пациентов у 26 (49,1%) результаты были положительными, что послужило непосредственной причиной госпитализации их в противотуберкулезное отделение с диагнозом ТБ легких. Диагностическую ФБС выполнили у 12 (13,5%) пациентов, спиральную компьютерную томографию (СКТ) ОГК – у 18 (20,2%). У 2 больных с предполагаемым тубменингитом в одном случае выполнена люмбальная пункция, в другом – магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Лечение предполагаемой пневмонии проводили у 44 (49,4%) больных, при этом в 12 (27,3%) случаях использовали фторхинолоны.

После поступления в отделение первичный осмотр и анализ медицинской документации позволили усомниться в диагнозе ТБ у 67 (75,3%) больных (в том числе у 21 из 25 с положительными результатами исследования мокроты), при этом у 29 (43,3%) была заподозрена пневмония, и назначены антибиотики широкого спектра действия, остальным пациентам проводилась симптоматическая, кардиотропная, бронхолитическая терапия в зависимости от предполагаемого диагноза. У 22 (24,7%), в том числе у одного больного с предполагаемым туберкулезным менингитом, на основании имеющихся данных исключить ТБ не представлялось возможным, им была начата противотуберкулезная химиотерапия препаратами 1-й линии (изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол). В процессе динамического наблюдения и обследования необходимость в дальнейшем проведении тест-терапии ТБ в течение 30–90 дней сохранялась у 16 человек, что составляло 18,0% от всех больных 1-й группы. Бактериологическое исследование мокроты было проведено 79 (88,8%) больным, у

3 пациентов методом микроскопии обнаружено бактериовыделение, не подтвержденное в дальнейшем ростом культуры МБТ. Из этих больных у одного окончательным клиническим диагнозом стал рак легкого, у одного – карциноматоз из опухоли надпочечника, и у одного – ХОБЛ с бронхоэктазиями. В последнем случае КУБ в мокроте были выявлены и на догоспитальном этапе, в условиях РКТБ методом посева они были идентифицированы как нетуберкулезные микобактерии. У 10 человек мокроту не исследовали из-за тяжести состояния и/или отсутствия мокроты. СКТ ОГК выполняли – у 35 (39,3%), ФБС – у 34 (27,0%). Госпитальная летальность в 1-й группе составила 10,1% (9 чел.), в двух случаях правильный диагноз был установлен на вскрытии, пациенты до момента смерти (23 и 11 к/д) получали противотуберкулезные препараты от предполагаемого диссеминированного ТБ легких (заключительный диагноз – карциноматоз из внелегочного источника).

В результате структура заключительных клинических диагнозов в 1-й группе выглядела следующим образом (рис. 3).

Рис. 3. Структура заключительных клинических диагнозов в группе ВИЧ-негативных пациентов, %.

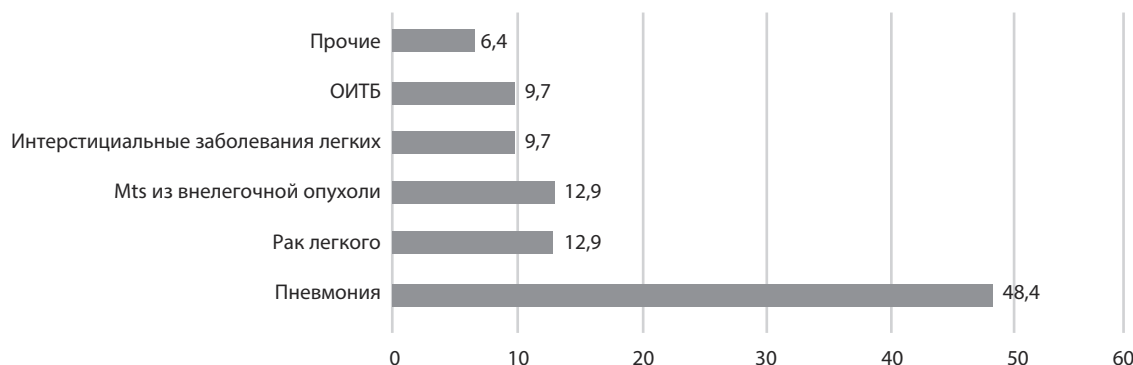
Fig. 3. Structure of definitive clinical diagnoses in the group of HIV-negative patients, %.



Как видно из диаграммы (см. рис. 3), у ВИЧ-негативных лиц наиболее часто за ТБ принимали пневмонию – 28 (31,5%) и онкологическую патологию (рак легкого, метастазы в легкие из опухолей внелегочной локализации) – 23 (25,8%). У 13 (14,6%) пациентов диагностировали интерстициальные заболевания легких (саркоидоз – 8 случаев, интерстициальная пневмония – 4, экзогенный аллергический альвеолит – 1), по 7 (7,8%) случаев составили ХОБЛ и ишемическая болезнь сердца (ИБС) с развитием застойной сердечной недостаточности, у 4 (4,5%) установили остаточные изменения после перенесенного ТБ (ОИТБ). Оставшиеся 7 (8,0%) случаев включали тромбоэмболию легочной артерии, гидроторакс как следствие опухоли средостения, послеоперационный фиброз, врожденную дисплазию соединительной ткани с развитием бронхоэктазий, абсцесс легкого с эмпиемой плевры, а также менингит неясной этиологии и новообразование левой глазной орбиты с метастазами в головной мозг, которые были диагностированы у больных, поступивших с подозрением на туберкулезный менингит.

Рис. 4. Структура заключительных клинических диагнозов в группе ВИЧ-инфицированных пациентов, поступивших с предполагаемым диагнозом ТБ легких, %.

Fig. 4. Structure of definitive clinical diagnoses in the group of HIV-positive patients admitted with a preliminary diagnosis of pulmonary TB, %.



В группе ВИЧ-инфицированных пациентов анализ данных проводили с выделением подгрупп на основании предварительного диагноза: у пациентов с туберкулезом легких и туберкулезом ЦНС. Из 31 ВИЧ-инфицированного больного, направленного в отделение с предполагаемым туберкулезом легких, при обращении в учреждения общей лечебной сети исследование мокроты провели у 15 (48,4%) человек, СКТ ОГК – у 7 (22,6%), диагностическую ФБС не выполнили ни в одном случае. В отличие от ВИЧ-негативных больных, все результаты микроскопии мокроты были отрицательными. Лечение от пневмонии получали 14 (45,2%) больных, при этом у двух пациентов была заподозрена пневмоцистная пневмония, в связи с чем назначали бисептол, однако его дозы были недостаточными.

В отделении после первичного осмотра, изучения результатов проведенных ранее обследований и рентгенологического архива диагноз ТБ вызывал сомнение у 19 (61,3%) пациентов, остальным 12 (38,7%) сочли целесообразным начать противотуберкулезную химиотерапию, которую у 5 (16,1%) человек продолжали с диагностической целью от 30 до 60 дней с последующей оценкой клинико-рентгенологической динамики процесса. Из всех ВИЧ-инфицированных больных, поступивших с предварительным диагнозом ТБ легких, у 14 (45,2%) начали лечение пневмонии (в том числе у 5 – пневмоцистной), и еще у трех больных лечение пневмоцистной пневмонии сочетали с противотуберкулезной химиотерапией. Параллельно проводили бактериологическое исследование мокроты – у 28 (90,3%) человек, выполняли СКТ ОГК – 54,8%, диагностическую ФБС – 12,9%. Госпитальная летальность в данной подгруппе была высокой: 11 (35,5%), при этом у 7 (22,6%) больных окончательный клинический диагноз был верифицирован на вскрытии. В последнем случае четверем больным в течение всего времени наблюдения проводили лечение от предполагаемого туберкулеза. Среди нераспознанных диагнозов преобладала онкологическая патология: в трех случаях выявлен карциноматоз легких, в одном – рак легкого, остальные случаи были представлены тромбозом легочной артерии (ТЭЛА) мелких ветвей, двухсторонней абсцедирующей и пневмоцистной пневмониями.

В итоге окончательные клинические диагнозы распределились следующим образом (рис. 4).

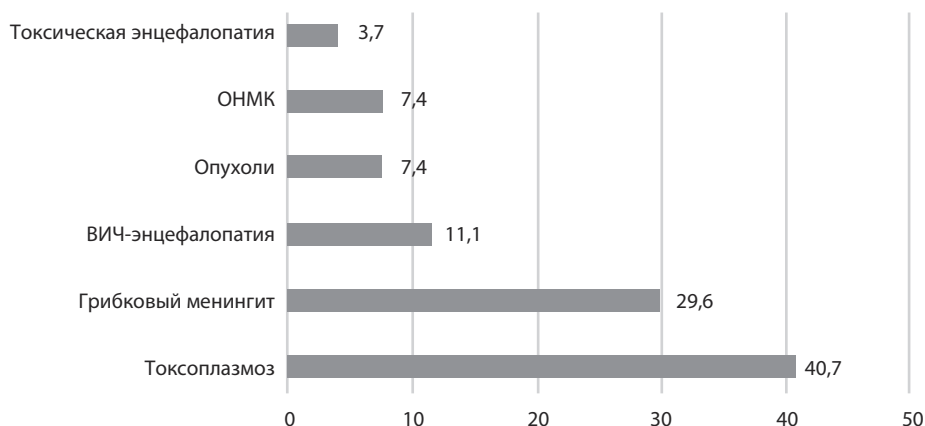
Как и в случае с ВИЧ-негативными пациентами, чаще всего ошибочный диагноз ТБ выставляли больным пневмониями (15 случаев) и онкологической патологией (8 случаев). Из 15 случаев пневмоний 8 составили атипичные (пневмоцистные), в том числе у одного больного диагноз верифицирован на аутопсии.

Из 27 ВИЧ-инфицированных пациентов, поступивших в отделение с подозрением на ТМ, на догоспитальном этапе диагностические люмбальные пункции выполнили у 9 (33,3%), МРТ (СКТ) головного мозга – у 8 (29,6%), даже при наличии в предварительном диагнозе ТБ легких мокрота на КУБ была исследована у 2 (7,4%) человек, что, очевидно, могло быть следствием выраженных неврологических расстройств. Лучевое обследование ОГК было выполнено у 25 (92,6%) пациентов: обзорная рентгенография – у 20 (80,0%), СКТ ОГК – у 5 (20,0%), двое пациентов поступили в отделение без рентгенологических снимков. По данным представленной медицинской документации, у 11 (44,0%) из 25 обследованных больных признаков свежих патологических изменений ОГК не зафиксировали.

После госпитализации в отделение повторное исследование ликвора, анализ результатов проведенного ранее лучевого обследования ОГК и головного мозга позволили у 19 (70,4%) человек воздержаться от назначения противотуберкулезных препаратов, остальным 8 пациентам начали специфическую химиотерапию, при этом продление ее до 2 мес понадобилось в одном случае. Установить заключительный клинический диагноз помогло исключение туберкулезной этиологии менингита, анализ клинической картины, выполнение у 9 (33,3%) человек СКТ (МРТ) головного мозга, неоднократное выявление грибков в ликворе, оценка динамики неврологических симптомов на фоне соответствующего лечения. Помимо вышеуказанных методов важную роль в уточнении природы поражения ЦНС сыграло исключение активного ТБ легких и/или других локализаций, для чего у 11 (40,7%) человек проведено бактериологическое исследование мокроты всеми методами, изучен рентгенологический архив (при его наличии), у 13 (48,1%) выполнены СКТ ОГК и у 3 (11,1%) –

Рис. 5. Структура заключительных клинических диагнозов в группе ВИЧ-инфицированных пациентов, поступивших с предполагаемым диагнозом туберкулезного менингита, %.

Fig. 5. Structure of definitive clinical diagnoses in the group of HIV-positive patients admitted with a preliminary diagnosis of tuberculous meningitis, %.



обзорная рентгенография. По результатам лучевого обследования ОГК в условиях РКТБ у 11 (40,7%) больных картина была расценена как вариант нормы, различные фиброзно-склеротические (ОИТБ, постпневмонический фиброз, плевральные спайки) изменения определялись у 10 (37,0%). Всего у 21 (77,7%) больного с предполагаемым ТМ признаков активного воспалительного процесса в легких не наблюдалось.

Структура заключительных диагнозов 24 ВИЧ-инфицированных пациентов, госпитализированных с подозрением на ТМ, представлена на рис. 5.

Среди заключительных клинических диагнозов, установленных после обследования в отделении, наиболее часто встречался токсоплазмоз головного мозга – 11 (40,7%), затем следовал грибковый менингит – 8 (29,6%), остальные случаи составили ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия – 3 (11,1%), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и опухоли мозга – по 2 (7,4%) случая, токсическая энцефалопатия на фоне бактериального сепсиса (3,7%). Госпитальная летальность в данной подгруппе составила 22,2% (6 случаев), у одного пациента, находившегося в отделении 2 к/д и получавшего противотуберкулезную химиотерапию по поводу предполагаемого ТМ, на аутопсии была выявлена глиобластома, признаков активного ТБ не обнаружено.

Таким образом, как у ВИЧ-негативных, так и ВИЧ-инфицированных больных наиболее часто за ТБ легких принимали пневмонию и онкологическую патологию. Основными причинами гипердиагностики ТБ легких на догоспитальном этапе, общими для обеих групп, являлось недостаточно внимательное отношение к данным анамнеза и клинической картине заболевания, неполное выполнение требуемого объема обследований, в частности диагностической ФБС, СКТ ОГК, консультаций узких специалистов, игнорирование лечения предполагаемой пневмонии и контрольного лучевого обследования.

В отношении ВИЧ-неинфицированных больных важным фактором, давшим основание для вынесения диагноза ТБ и госпитализации в специализированное отде-

ление, стали положительные результаты исследования мокроты, выполненные в лабораториях общей лечебной сети: из 53 образцов мокроты в 26 (49,1%) случаях было обнаружено бактериовыделение (22 – методом микроскопии и 4 – методом GeenXpert), т.е. каждый второй обследованный пациент с исключенным впоследствии ТБ поступал в отделение из-за бактериовыделения, которое не было подтверждено при обследовании в условиях противотуберкулезного диспансера. Пересмотр в референс-лаборатории РКТБ 16 образцов мокроты с положительным результатом бактериоскопии, выполненной в общей лечебной сети, показал, что у 5 пациентов КУБ в препаратах отсутствовали, в 4 случаях были представлены микобактериями, по внешним признакам и расположению в препарате не типичными для туберкулезных, и в 7 случаях были обнаружены однократно в малом количестве – не более 2–4 на 300 полей зрения. Высокий процент положительных результатов микроскопии мы объясняли возможным попаданием в препарат нетуберкулезных микобактерий или МБТ из старых очагов, расположенных в зоне деструкции легочной ткани, например, при раке легкого (МБТ «выхода»). Из 26 положительных результатов в 10 (38,5%) случаях КУБ были обнаружены в бронхолегочных смывах, полученных во время диагностической ФБС, что, по нашему мнению, могло быть следствием контаминации биологического материала даже при самой тщательной обработке фибробронхоскопов. Особенно часто КУБ обнаруживали у больных с заключительным диагнозом ХОБЛ – у 5 из 7 пациентов, что позволило расценивать это как результат колонизации легких нетуберкулезными микобактериями.

Ситуации, когда в первые дни исключить ТБ не представлялось возможным, и пациентам была начата противотуберкулезная химиотерапия, чаще наблюдались среди ВИЧ-инфицированных больных: 20 (34,5%) против 22 (24,7%), однако различия не были статистически значимыми: $p=0,278$, необходимость в продлении тест-терапии до 30–90 дней возникала соответственно у 16 (18,0%) и 6 (10,3%) больных, что также достоверно между группами не различалось, $p=0,291$.

Можно сказать, что госпитализация таких пациентов в РКТБ была обоснованной, поскольку даже в условиях специализированного отделения для окончательного исключения диагноза ТБ потребовалось дополнительное бактериологическое обследование всеми доступными методами, а в некоторых случаях и проведение противотуберкулезной тест-терапии.

В отношении ВИЧ-инфицированных пациентов основными факторами, способствующими гипердиагностике ТБ легких на догоспитальном этапе, являлись чрезмерная настороженность врачей общей лечебной сети, недостаточный анализ клинико-рентгенологической картины заболевания и неполный объем лечебно-диагностических мероприятий, предусмотренных протоколами. Это проявлялось направлением пациентов к фтизиатру при первом упоминании о перенесенном ранее ТБ, выявлении каких-либо изменений на рентгенограммах ОГК, а также игнорированием предварительного неспецифического лечения при наличии показаний. Из 31 ВИЧ-инфицированного пациента с предполагаемым ТБ легких у 8 (25,8%) диагностировали пневмоцистную пневмонию, имеющую достаточно характерную клинико-рентгенологическую картину и подтвержденную в нашем отделении полным рассасыванием изменений в легких после лечения бисептолом (5 человек) и на аутопсии (3 человека). Это свидетельствует о необходимости повышения качества первичной диагностики, что позволит проводить необходимые в данном случае лечебные мероприятия вне стен противотуберкулезного стационара.

Среди главных причин гипердиагностики туберкулезного менингита/менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированных пациентов можно отметить недостаточный охват нейровизуализацией, генно-молекулярным исследованием ликвора и серодиагностикой крови (ликвора) на антитела к наиболее часто встречающимся нетуберкулезным оппортунистическим инфекциям, способным поражать ЦНС (токсоплазмоз, криптококкоз, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр). Очевидно, что невыполнение этих исследований связано, прежде всего, с недостаточным материально-техническим ресурсом. Из доступных возможностей следует отметить, что ТМ у ВИЧ-инфицированных лиц, особенно на стадии глубокой иммуносупрессии, является отражением генерализации туберкулезной инфекции и практически у всех больных протекает с поражением легких и/или других органов. Наблюдение за нашими пациентами показало, что частота изолированного туберкулеза ЦНС у ВИЧ-инфицированных лиц не превышает 3,0–3,7%. В связи с этим верификация туберкулезной этиологии менингита требует проведения лучевого обследования ОГК и предполагает наличие специфического поражения органов дыхания. Из 27 ВИЧ-инфицированных пациентов, поступивших в отделение с предварительным диагнозом ТМ, обследование в отделении не выявило свежих воспалительных изменений в легких у 77,7% больных.

Наиболее сложными в плане дифференциальной диагностики в обеих группах оказались случаи онкологической патологии, особенно метастатической: из 31 такого пациента противотуберкулезное лечение получали 17 (54,8%) человек, а из 7 летальных случаев в 6 правильный диагноз был установлен на вскрытии, до момента смерти больные принимали противотуберкулезные препараты. Из этих 6 случаев 5 составил карциноматоз легких из опухолей внелегочной локализации.

Следует обратить внимание, что у иммунокомпетентных больных развитие вторичных форм ТБ легких не сопровождается внутригрудной лимфаденопатией, ее наличие всегда требует уточнения диагноза. Так, в 1-й группе увеличение ВГЛУ отмечалось у 29 (32,6%) больных, из которых онкологическая патология была установлена у 11 (37,9%), саркоидоз – у 8 (27,6%), пневмония – у 6 (20,7%), интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – у 2 (6,9%), а также ХОБЛ с бронхоэктазиями и абсцесс легкого.

В отличие от ВИЧ-негативных, у ВИЧ-инфицированных лиц туберкулез ВГЛУ является распространенным явлением, однако возникает при развитии глубокой иммуносупрессии и уменьшении количества CD4 менее 200 кл/мкл. В наших исследованиях во 2-й группе из 22 лиц с увеличением ВГЛУ большинство составили лица с пневмониями – 8 (36,4%), онкологической патологией – 7 (31,9%), грибковыми заболеваниями – 4 (18,2%), ИЗЛ – 2 (9,1%), а также ТЭЛА мелких ветвей. ВИЧ-инфицированные пациенты были более тяжелым контингентом в клиническом и диагностическом плане, что, соответственно, сопровождалось достоверно ($p=0,007$) более высокими показателями летальности. Глубокая иммуносупрессия, ТБ в анамнезе, превалирование диссеминированных процессов, увеличение ВГЛУ – все это значительно усложняло дифференциальную диагностику, из-за чего у 34,5% больных исключить ТБ не представлялось возможным, и было принято решение начать им противотуберкулезную химиотерапию.

Заключение

Таким образом, из всех пациентов, у которых после поступления в РКТБ активный ТБ был исключен, госпитализацию можно было признать обоснованной у 24,7% ВИЧ-негативных и 34,5% ВИЧ-инфицированных больных ввиду схожести клинико-лучевой картины заболевания, а также наличия ложноположительных результатов исследования мокроты на догоспитальном этапе (у 49,1% обследованных ВИЧ-негативных лиц). Все вышеперечисленное обуславливало необходимость уточнения диагноза и требовало проведения углубленного дополнительного обследования, в том числе тест-терапии противотуберкулезными препаратами у 18,0% и 10,3% больных соответственно. Наиболее часто за ТБ легких принимали пневмонию и онкологическую патологию: 31,5% и 25,8% в 1-й группе и 48,4% и 25,8% – во 2-й соответственно, в обеих группах наиболее сложными в плане дифференциальной диагностики были

опухолевые процессы: из всех онкологических больных (31 человек) противотуберкулезную химиотерапию получали 17 (54,8%) человек, а из 7 летальных случаев в 6 диагнозов был верифицирован на аутопсии, до момента смерти больные принимали противотуберкулезные препараты. У иммунокомпетентных больных развитие вторичных форм ТБ легких не сопровождается внутригрудной лимфаденопатией, ее наличие всегда требует уточнения диагноза. В 1-й группе увеличение ВГЛУ отмечалось у 29 (32,6%) больных, из которых онкологическая патология была установлена у 11 (37,9%), саркоидоз – у 8 (27,6%), пневмония – у 6 (20,7%), ИЗЛ – у 2 (6,9%), а также ХОБЛ с бронхоэктазиями и абсцесс легкого. Из 31 ВИЧ-инфицированного пациента с предварительным диагнозом ТБ легких у 8 (25,8%) диагностировали атипичную (пневмоцистную) пневмонию, имеющую достаточно характерную клинику-рентгенологическую картину и требующую проведения соответствующего лечения вне стен противотуберкулезного диспансера.

Причинами гипердиагностики туберкулеза ЦНС у ВИЧ-инфицированных лиц можно считать чрезмерную настороженность практических врачей при появлении у ВИЧ-инфицированного пациента неврологических

расстройств, а из объективных причин – недостаточный охват нейровизуализацией, генно-молекулярным исследованием ликвора и серодиагностикой крови (ликвора). ТМ у ВИЧ-инфицированных больных является, как правило, одним из проявлений гематогенной генерализации туберкулезной инфекции, поэтому серьезным контраргументом против туберкулезной этиологии поражения ЦНС является отсутствие активного ТБ легких и/или других органов: лучевое обследование ОГК пациентов с предполагаемым ТМ не выявило свежих изменений в легких у 77,7%.

Повышение качества микроскопического исследования мокроты, проведение при наличии показаний антибактериального (противогрибкового) лечения, диагностической ФБС, СКТ/МРТ, консультации узких специалистов, а также совершенствование знаний в области дифференциальной диагностики туберкулеза позволит существенно снизить частоту ошибочной диагностики туберкулеза на догоспитальном этапе и необоснованной госпитализации в противотуберкулезное инфекционное отделение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Корж Е.В., Подчос Н.А., Завгородний А.Ф. Анализ случаев гипердиагностики ТБ у пациентов стационарного туберкулезного отделения. Университетская клиника. 2019; 31 (2): 87–90. DOI: 10.26435/uc.voi2(31).213
2. Корж Е.В., Подчос Н.А., Завгородний А.Ф. Analysis of cases of overdiagnosis of TB in patients of the inpatient tuberculosis department. University clinic. 2019; 31 (2): 87–90. DOI: 10.26435/uc.voi2(31).213 (in Russian).
3. Лаушкина Ж.А., Краснов В.А. Особенности нетуберкулезных заболеваний легких, выявляемых во фтизиатрических стационарах. Туберкулез и болезни легких. 2016; 94 (7): 38–42. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-7-38-42
4. Laushkina JA, Krasnov VA. Features of non-tuberculosis lung diseases detected in phthisiological hospitals. Tuberculosis and lung diseases. 2016; 94 (7): 38–42. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-7-38-42 (in Russian).
5. Лаушкина Ж.А., Филимонов П.И. Оценка факторов, ассоциированных с длительностью периода дифференциальной диагностики ТБ легких. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2011; 78 (2): 58–60. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17011104>
6. Laushkina ZhA, Filimonov PI. Assessment of factors associated with the duration of the period of differential diagnosis of pulmonary TB. Bulletin of the All-Russian Scientific Research Center of the Russian Academy of Sciences. 2011; 78 (2): 58–60. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17011104> (in Russian).
7. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк: Папакица Е.К., 2006.
8. Lyakh YuE, Guryanov VG, Khomenko VN, Panchenko OA. Fundamentals of computer biostatistics. Analysis of information in biology, medicine and pharmacy by the statistical package MedStat. Donetsk: Papakitsa E.K., 2006 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Корж Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького», врач-фтизиатр туберкулезно-легочного отделения для взрослых №1, Республиканская клиническая туберкулезная больница. E-mail: Korzh191061@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0571-9666

Подчос Нина Анатольевна – зав. туберкулезно-легочным отделением для взрослых №1, Республиканская клиническая туберкулезная больница. E-mail: trushinanina@rambler.ru

Завгородний Александр Федорович – врач-фтизиатр туберкулезно-легочного отделения для взрослых №1, Республиканская клиническая туберкулезная больница. E-mail: zavgorodnii-a_sf@mail.ru

Искевич Светлана Александровна – врач-невролог, Республиканская клиническая туберкулезная больница

Поступила в редакцию: 02.11.2023

Поступила после рецензирования: 08.11.2023

Принята к публикации: 01.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena V. Korzh – Dr. Sci. (Med.), Prof., M. Gorky Donetsk State Medical University; phthisiologist, Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk. E-mail: Korzh191061@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0571-9666

Nina A. Podchos – Head of Department No. 1, Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk. E-mail: trushinanina@rambler.ru

Alexandr F. Zavgorodnii – Phthisiologist, Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk. E-mail: zavgorodnii-a_sf@mail.ru

Svetlana A. Iskevich – Neurologist, Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk

Received: 02.11.2023

Revised: 08.11.2023

Accepted: 01.11.2023



Клинический случай

Ревматоидные узелки в легких: сложности диагностики и терапии

А.В. Сарапулова^{1,2}, О.В. Теплякова^{1,2}, С.Е. Шай¹¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;²ООО МО «Новая больница», Екатеринбург, Россия✉ anastasya_pap@inbox.ru

Аннотация

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой самое частое системное заболевание соединительной ткани, и для него типично поражение легких, которое может носить разнообразный характер. Ревматоидные узелки (РУ) легких являются одним из наиболее частых таких проявлений и могут быть потенциально опасны развитием осложнений, таких как пневмоторакс. Кроме того, РУ часто требуют дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, представленными очагово-фокусными образованиями в легких. В статье представлены два клинических случая, связанных с развитием и осложнением течения РУ. Первый случай описывает развитие рецидивирующего пневмоторакса у пациента с длительным анамнезом РА и факторами риска развития поражения легких. Второй случай представляет собой атипичный вариант дебюта РА с одновременным вовлечением суставов и формированием узелков в легких. Демонстрируются результаты визуализации РУ. Обсуждаются представленные данные.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ревматоидные узелки, пневмоторакс, поражение легких.

Для цитирования: Сарапулова А.В., Теплякова О.В., Шай С.Е. Ревматоидные узелки в легких: сложности диагностики и терапии. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (8): 54–59. DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00340

Clinical Case

Rheumatoid nodules in the lungs: difficulties of diagnosis and therapy

Anastasia V. Sarapulova^{1,2}, Olga V. Teplyakova^{1,2}, Semyon E. Shai¹¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;²Medical Association "New Hospital", Ekaterinburg, Russia✉ anastasya_pap@inbox.ru

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common systemic connective tissue disease and typically presents pulmonary involvement, which can be of various types. Rheumatoid nodules (RN) of the lungs are one of the most common such lesions and can be potentially dangerous for the development of complications such as pneumothorax. In addition, RN often requires differential diagnosis with other diseases represented by focal formations in the lungs. The article presents two clinical cases related to the development and complication of RN. The first case describes the development of recurrent pneumothorax in a patient with a long history of RA and risk factors for the development of lung disease. The second case is a atypical variant of the onset of RA with simultaneous involvement of the joints and the formation of nodules in the lungs. The results of RN visualization are demonstrated. The presented data are discussed.

Key words: rheumatoid arthritis, rheumatoid nodules, pneumothorax, lung damage.

For citation: Sarapulova A.V., Teplyakova O.V., Shai S.E. Rheumatoid nodules in the lungs: difficulties of diagnosis and therapy. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (8): 54–59 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00340

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов. Одним из наиболее частых внесуставных проявлений РА является поражение легких, протекающее в виде интерстициального заболевания, плеврита, облитерирующего бронхоолита, ревматоидных узелков, бронхоэктазов, синдрома Каплана, легочного кровотечения. Кроме того, длительная терапия стероидами и иммуносупрессивными препаратами создает предрасполагающие условия для развития инфекционных осложнений [1–4].

Факторами риска поражения легких считаются мужской пол, средний возраст, курение, эрозивный артрит, высокие титры ревматоидного фактора и антител к

циклическому цитруллинированному пептиду, наличие подкожных ревматоидных узелков, другие системные проявления РА [5].

Ревматоидные узелки (РУ), по данным рентгенографии легких, являются достаточно редким признаком РА, но при проведении биопсии частота их обнаружения резко увеличивается и достигает 32%. В отличие от самого РА, узелки в легких чаще встречаются у мужчин и могут развиваться как вследствие самого заболевания, так и вследствие базисной противоревматической и генно-инженерной терапии [5–13].

Обычно наличие РУ в легких не представляет значительной опасности для пациента, вызывая в большей степени затруднения при проведении дифференциальной диагностики с туберкулезным или опухолевым поражением. Однако в некоторых случаях они могут

осложняться развитием плеврального выпота, пневмонии или гидропневмоторакса [5, 14]. Также сложности в диагностике могут быть связаны с появлением РУ до дебюта суставного синдрома [15, 16].

Целью работы является совершенствование практических знаний и повышение осведомленности врачей о нетипичных проявлениях РА и связанных с этим вопросах междисциплинарного взаимодействия, демонстрируемых на примере двух клинических случаев развития РУ в легких.

Клинический случай 1

Пациент, 66 лет, впервые обратился на прием ревматолога в МО «Новая больница» г. Екатеринбурга в 2021 г. с жалобами на боли воспалительного характера в пястно-фаланговых, лучезапястных, плечевых суставах, утреннюю скованность длительностью до нескольких часов.

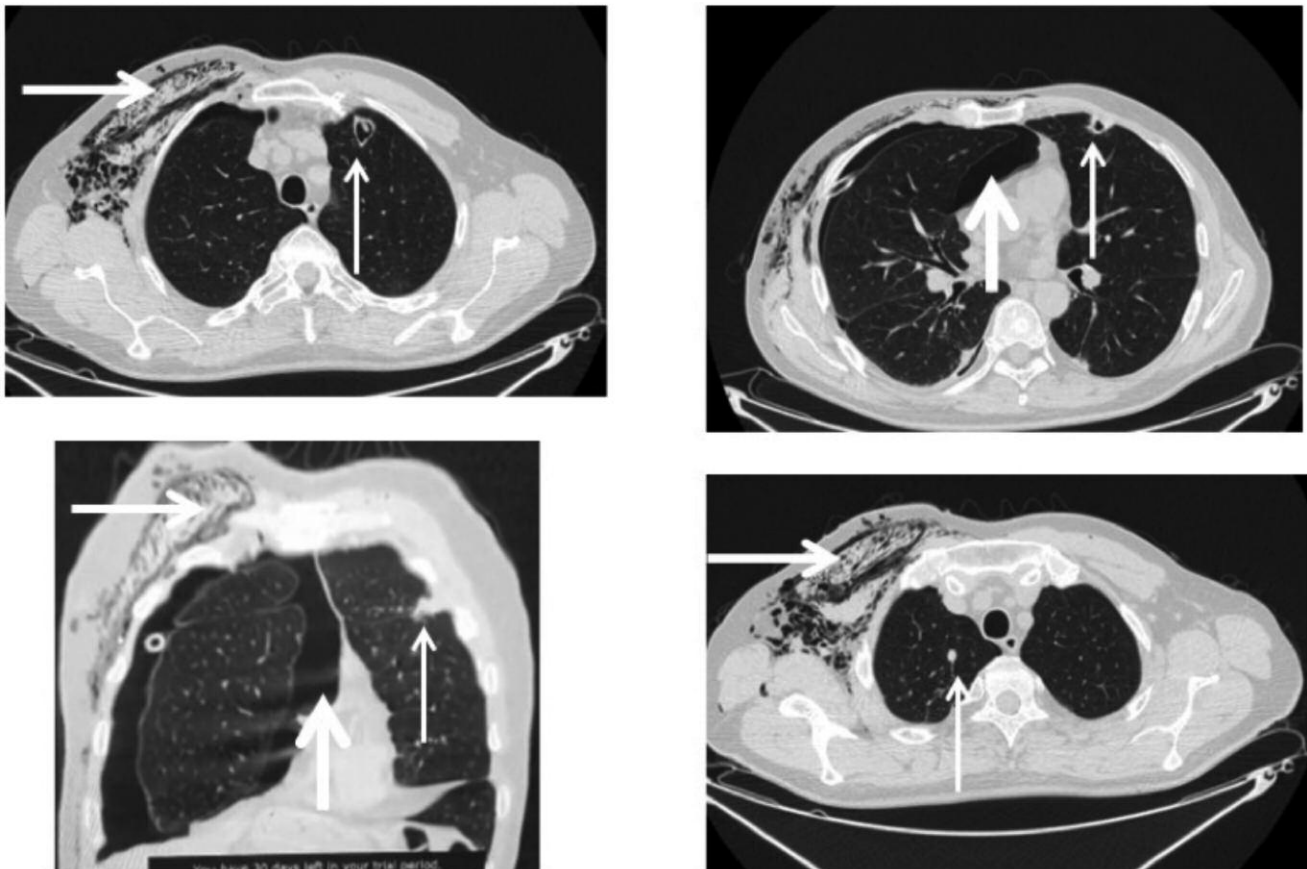
Суставной синдром беспокоил с 2017 г., в 2019 г. верифицирован РА, назначен метотрексат 10 мг/нед, с постепенным увеличением дозы до 20 мг/нед. В январе 2021 г. переведен на терапию лефлуномидом из-за развития частых респираторных вирусных инфекций, в последующем в терапию добавлен сульфасалазин 2,0 г/сут, комбинацию из которых пациент принимал до середины 2022 г. Дважды за указанный период – в апреле и октябре 2021 г. – по назначению врача при об-

острениях принимал метилпреднизолон 4–6 мг/сут с постепенным снижением до отмены. К апрелю 2022 г. сохранялись минимально выраженные боли в проксимальных межфаланговых суставах кистей, при объективизации активность заболевания соответствовала низкой степени (индекс DAS28=2,98).

09.06.2022 – впервые, без провоцирующих факторов у пациента резко развилась одышка и боль в грудной клетке, при осмотре – отсутствие голосового дрожания, ослабление дыхания в правой половине грудной клетки, подозрение на спонтанный пневмоторакс. На обзорной рентгенографии органов грудной клетки легкое коллабировано на 1/5 объема. Пациент госпитализирован в терапевтическое отделение по месту жительства, установлен дренаж, явления пневмоторакса разрешились. Через 5 дней после удаления дренажа – рецидив пневмоторакса, госпитализирован в ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер». Выполнена компьютерная томография (КТ): в С6-9-10 сегментах правого легкого определяются субплевральные фокусы до 20 мм в диаметре, часть из них с деструкциями и формированием бронхоплеврального свища в С6 (рис. 1). Слева также определялись подобные фокусы в С3-4-6. Изменения расценены как туберкулезное поражение легких, начата противотуберкулезная терапия (комбинированная терапия изониазидом и рифампицином).

Рис. 1. Правосторонний пневмоторакс. Эмфизема мягких тканей справа. Мультифокусное поражение легких. Изменения S2 справа (первично расценены как метатуберкулезные). Белые узкие стрелки – очагово-фокусные изменения в легких (ревматоидные узелки, расположенные как в паренхиме легкого, так и субплеврально), белые утолщенные стрелки – пневмоторакс, белые горизонтальные стрелки – подкожная эмфизема.

Fig. 1. Right pneumothorax. Soft tissue emphysema on the right. Multifocal lung disease. Metatuberculous changes in S2 on the right.



В связи с отсутствием динамики по данным КТ, 21.07.2022 проведена открытая торакобиопсия легкого. Заключение: малоактивные кальцинированные фиброзно-казеозные туберкулезные очаги, изменения в плевре соответствуют поражению при РА. Таким образом, на биопсии были описаны оба процесса; при исследовании плевральной жидкости ДНК микобактерии туберкулеза не обнаружены. Тем не менее пациент продолжал прием противотуберкулезной терапии в том же режиме до августа 2022 г., когда у него развилась новая коронавирусная инфекция. Далее пролечен в инфекционном отделении ГКБ № 40 и переведен обратно в ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер», где 12.09.2022 проведена повторная торакобиопсия. Заключение: множественные ревматоидные узелки с распадом в плевре и подлежащей легочной ткани, фибринозный плеврит при РА в стадии организации. Также в протоколе патоморфологического исследования биопсийного материала описано наличие мицелия грибов рода *Aspergillus* в центре одного очага, представленного некротическими массами; расценено как вероятная колонизация области распада в ревматоидном узелке.

В связи с выявленными изменениями противотуберкулезная терапия прекращена, диагноз пересмотрен в пользу РА с поражением легких, осложненный развитием спонтанного рецидивирующего пневмоторакса. Пациент выписан для долечивания по месту жительства. Выявленный аспергиллез в дальнейшем в диагнозе не фигурировал, противогрибковая терапия не проводилась.

В течение осени 2022 г. пациент повторно перенес новую коронавирусную инфекцию и бактериальную пневмонию, что сопровождалось прогрессированием дыхательной недостаточности.

В связи с тем что при появлении подозрения на туберкулез пациенту была отменена базисная противоревматическая терапия, суставной синдром усилился, пациент переведен на симптоматическую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), а после снятия диагноза туберкулез – на малые дозы глюкокортикоидов (4–8 мг метилпреднизолона). На данной терапии оставался до декабря 2022 г.; планируемая госпитализация в ревматологическое отделение для подбора базисной терапии (рассматривалось возможное назначение генно-инженерных препаратов) не состоялась из-за развития бактериальной пневмонии. Пневмония подтверждена рентгенологически, в течение 10 дней – прием левофлоксацина.

В январе 2023 г. пациенту однократно проводилось внутрисуставное введение глюкокортикоидов – с положительным эффектом; также вновь планировалась госпитализация в ревматологическое отделение, но при рентгенологическом обследовании легких выявлена пневмония, госпитализирован в терапевтическое отделение по месту жительства, получал комбинированную антибактериальную терапию – цефтриаксон и азитромицин.

Во время госпитализации по данному поводу развился пневмоторакс слева, в связи с чем пациент пере-

веден в ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер», где находился до своей смерти 12.05.2023.

В динамике наблюдалось прогрессирующее ухудшение функции легких; тяжесть состояния определялась наличием двухстороннего ригидного пневмоторакса, полным коллапсом правого легкого и постепенным развитием коллапса левого легкого. Хирургическое лечение не проводилось ввиду тяжелого общего состояния больного, выраженных явлений астении и белково-энергетической недостаточности, риска присоединения инфекционных осложнений.

Клинический случай 2

Пациентка, 57 лет, впервые обратилась на прием ревматолога в МО «Новая больница» в мае 2023 г. с жалобами на боли воспалительного характера в суставах кистей, коленных и голеностопных суставах, утреннюю скованность до 1 ч, субфебрилитет до 37,3 °С.

Анамнез заболевания: 20.02.2023 без провоцирующего фактора и жалоб со стороны органов дыхания – эпизод кровохарканья (трижды за сутки), на рентгенографии легких – без патологии, по данным КТ – шаровидное образование С6 справа с распадом неясной этиологии. Через два дня – дебют суставного синдрома – развитие синовита коленных и голеностопных суставов (ранее суставного синдрома не отмечала). Осмотрена ревматологом: данных, подтверждающих ревматологическую патологию, нет, рекомендовано дообследование у фтизиатра.

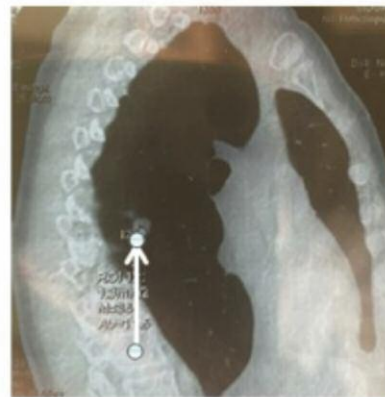
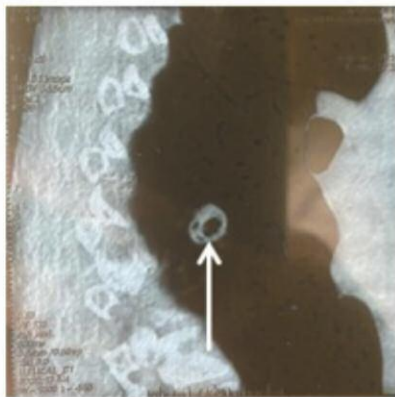
В связи с наличием в анамнезе злокачественного новообразования молочной железы в 2009 г. (состояние после мастэктомии, лучевой терапии) осмотрена онкологом: данных, подтверждающих специфический процесс, нет. При осмотре фтизиатром данных за туберкулез не выявлено.

В течение месяца получала антибактериальную терапию по месту жительства (амоксциллина клавуланат, далее – левофлоксацин) – без клинического эффекта: сохранялась слабость, повышение температуры. Суставной синдром беспокоил незначительно и контролировался пациенткой самостоятельно приемом НПВП. В общем анализе крови наблюдалось повышение СОЭ до 34–45 мм/ч. При проведении КТ (23.03.2023) – без значимой динамики, в связи с чем повторно осмотрена фтизиатром, проведены лабораторные исследования: диаскин-тест, МБТ-анализ мокроты и ДНК-анализ к микобактерии туберкулеза отрицательные. Тем не менее образования в легких расценены как туберкулез, начата терапия по I режиму (изониазид, рифампицин, пиразинамид). Биопсия легких не проводилась ввиду отказа пациентки.

На контрольной компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) от 17.05.2023 (рис. 2) – увеличение размеров очага в С6 справа и полости распада в нем, отмечалось сохранение высокой лабораторной активности (СОЭ на уровне 59 мм/ч) и постепенное прогрессирование суставного синдрома с вовлечением в процесс мелких суставов кистей, в связи с чем паци-

Рис. 2. Шаровидное образование С6 правого легкого с распадом, уменьшение размера образования и полости в нем с мая 2023 г. (уменьшение с 15×10 до 9×5 мм). Кальцинаты легких. Слева – КТ ОГК от 17.05.2023, справа – от 25.09.2023. Белые стрелки – очаговые изменения в легких.

Fig. 2. Cavitary spherical C6 lesion in the right lung, lesion and cavity size reduction since May 2023 (reduction from 15×10 to 9×5 mm). Pulmonary calcification. Left – chest CT of 17.05.23, right – chest CT of 25.09.23. White arrows – focal lung changes.



ентка направлена на повторную консультацию ревматолога. На тот момент находилась на госпитализации в Уральском научно-исследовательском институте фтизиатрии с целью уточнения диагноза; туберкулостатические препараты были отменены до приема ревматолога.

При осмотре: кожа чистая, на разгибательной поверхности предплечий – узелковые образования – подвижные, плотные, безболезненные. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов не выслушивается, частота дыхания – 16. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений – 72 в минуту. Живот при осмотре не вздут, безболезненный при пальпации. Печень 10×9×8 см по Курлову, селезенка 7×5 см.

St. Localis: симметричная экссудация лучезапястных, II–III пястно-фаланговых, II–V плюсне-фаланговых, голеностопных суставов, болезненность при пальпации. Затруднено сжатие кисти в кулак, сгибание в коленных суставах.

Лабораторные данные: в общем анализе крови гемоглобин – 112 г/л, нормоцитоз, нормохромия, лейкоциты – $5,9 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 443×10^9 /л, СОЭ – 59 мм/ч. Гепатиты В и С, ВИЧ – не выявлены.

Оценка пациенткой своего здоровья составила 61 балл из 100 (0 – идеальное здоровье, 100 – полная утрата здоровья).

При дообследовании: ревматоидный фактор (РФ) – 70,83 ед/мл (норма 0–14 ед/мл), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – 97,08 ед/мл (норма менее 17 ед/мл), антинуклеарный фактор – 1 : 320 (норма менее 1 : 160), ядерный гранулярный тип свечения, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) – менее 1 : 40 (норма менее 1 : 40).

Рентгенография кистей и стоп в прямой проекции: определяется околосуставный остеопороз.

По результатам дообследования и по согласованию с пульмонологом (с учетом отсутствия убедительных данных, подтверждающих туберкулез) установлен диагноз: ревматоидный артрит, ранняя стадия, РФ (+), АЦЦП (+), активность высокая (DAS28=5,79), с внесуставными проявлениями (ревматоидные узелки кожи и легких), рентгенологическая стадия I, функциональный класс I.

Диагноз РА установлен на основании критериев EULAR/ACR, активность РА определена исходя из пока-

зателя DAS28: ниже 2,6 – ремиссия заболевания, 2,6–3,2 – низкая активность, 3,2–5,1 – умеренная активность, более 5,1 – высокая активность заболевания [17, 18].

Инициирована комбинированная терапия:

- метотрексат с эскалацией дозы от 10 до 20 мг/нед, фолиевая кислота – 10 мг/нед. Несмотря на то что метотрексат, будучи «золотым стандартом» базисной противоревматической терапии, потенциально обладает способностью инициировать образование узелков, данное осложнение не является распространенным и соотношение «польза/риск» при назначении метотрексата перевешивает возможное развитие очаговых образований легких. Кроме того, второй основной препарат базисной противоревматической терапии – лефлуноמיד – также не лишен данного осложнения и потому не может быть препаратом выбора [6, 11, 20].

- метилпреднизолон 12 мг/сут с постепенным снижением дозы до отмены в течение 3 мес.

В течение 1-го месяца терапии наблюдалось купирование суставного синдрома со снижением индекса активности DAS28 с 5,79 до 3,97, нормализация лабораторных показателей воспалительной активности (СОЭ – 29 мм/ч при измерении по Вестергрену), через 3 мес проведена контрольная КТ легких и выявлено уменьшение размеров очагового образования и полости в нем (см. рис. 2).

По прошествии 5 мес терапии состояние пациентки продолжает оставаться стабильным: суставной синдром не беспокоит, пациентка находится под наблюдением ревматолога и получает терапию метотрексатом.

Обсуждение

Очаговые образования в легких при РА являются нечастым, но потенциально опасным и сложным для дифференциальной диагностики проявлением.

Опасность РУ заключается в возможном развитии пневмоторакса, что было неоднократно описано в литературе [20–23]. Лечение подобных осложнений включает в себя как хирургические методы (дренирование плевральной полости, резекция легкого), так и консервативные мероприятия (подбор базисной терапии с целью стабилизации или разрешения РУ). В качестве такой терапии часто выступает группа генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – тоцилизумаб или ритуксимаб [19, 22]. Такой выбор обусловлен тем, что другие ГИБП, из группы блокаторов фактора некроза опухоли- α – инфликсимаб и этанерцепт – могут потенциально вызывать развитие РУ. Этой же способностью обладают и препараты базисной терапии – метотрексат и лефлуноמיד [6, 10, 11].

К сожалению, в первом описанном случае постоянное рецидивирование пневмоторакса и присоединение бактериальных и вирусных инфекций не позволило начать пациенту терапию ГИБП и замедлить прогрессирование заболевания, что, в конечном итоге, привело к смертельному исходу. В свете развития подобного тяжелого осложнения актуальным представляется вопрос

о влиянии лефлуномида на развитие РУ, которое подкрепляется несколькими соображениями:

- во-первых, пациент регулярно проходил флюорографическое обследование, и до 2022 г. у него не было никаких признаков поражения легких, при этом применение лефлуномида началось за год до выявления узелков – в 2021 г.;

- во-вторых, в литературе имеются сообщения о периферических и/или легочных РУ на фоне приема лефлуномида [6, 11, 20].

Безусловно, в представленном случае невозможно однозначно утверждать, что очаговые образования легких явились следствием применения препарата, так как у пациента имелись и другие признаки – факторы риска развития РУ в легких, такие как эрозивный артрит, мужской пол, наличие подкожных РУ. Однако и исключить подобное развитие событий невозможно, что подчеркивает необходимость регулярного рентгенологического обследования, ставит вопрос о целесообразности переключения пациентов на генно-инженерную биологическую терапию в случае недостаточной эффективности препаратов базисной терапии (в соответствии с клиническими рекомендациями), побуждает к более внимательному наблюдению пациентов из группы риска по развитию РУ [23].

Особенностью второго клинического случая является раннее развитие РУ – параллельно с дебютом суставного синдрома. При этом невыраженная боль в суставах в сочетании с анамнезом (новообразование молочной железы) и данными КТ, в первую очередь, навела на мысль о туберкулезном либо метастатическом процессе. Действительно, с точки зрения прогноза и течения заболевания именно две указанные группы заболеваний требуют немедленной диагностики. Однако не следует забывать о третьей группе патологий, способных вызывать очагово-фокусное поражение легких, а именно – о системных заболеваниях соединительной ткани и системных васкулитах. Для данной группы будет характерна высокая лабораторная активность без признаков бактериальной инфекции, наличие проявлений со стороны других органов и систем (суставы, почки, кожа и т.д.), специфические иммунологические показатели.

В данном случае типичный характер болевого синдрома – симметричное поражение с вовлечением суставов кистей, высокие показатели РФ и АЦЦП, отсутствие эффекта от противотуберкулезной терапии и лабораторных данных, подтверждающих наличие активной инфекции, а также – прогрессирующие в динамике изменения легких позволили верифицировать диагноз РА. Косвенным доказательством правильности установленного диагноза можно считать ответ на терапию, как с точки зрения купирования суставного синдрома, так и с точки зрения регресса очаговых образований в легких.

Заключение

РА представляет собой крайне разнородное заболевание с множеством потенциальных внесуставных про-

явлений, знание которых необходимо не только врачам-ревматологам, но и другим специалистам терапевтического и хирургического профиля.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Esposito AJ, Chu SG, Madan R et al. Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clin Chest Med.* 2019; 40 (3): 545–60.
- Dawson JK, Graham DR, Lynch MP. Lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *CPD Rheumatol.* 2002; 3 (2): 38–42.
- Gauhar UA, Gaffo AL, Alarcón GS. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007; 28 (4): 430–40.
- Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghun G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev.* 2015; 24 (135): 1–16.
- Bluett J, Jani M, Symmons DPM. Practical Management of Respiratory Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2017; 4 (2): 309–2.
- Rosa DJ, Paula EA, Bonfante HLM, et al. Accelerated nodulosis in rheumatoid arthritis during Leflunomide therapy [Article in Portuguese]. *Rev Bras Reumatol.* 2007; 47 (3): 228–231.
- van Ede A, den Broeder A, Wagenaar M, et al. Etanercept-related extensive pulmonary nodulosis in a patient with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007; 34 (7): 1590–2.
- Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 131 (5): 770–7.
- Hull S, Mathews JA. Pulmonary necrobiotic nodules as a presenting feature of rheumatoid arthritis. *Ann Rheumat Dis.* 1982; 41 (1).
- Akiyama N, Toyoshima M, Kono M et al. Methotrexate-induced accelerated pulmonary nodulosis. *Am J Respir Critical Care Med.* 2015; 192 (2): 252–3.
- Yoshikawa GT, Dias GADS, Fujihara S et al. Formation of multiple pulmonary nodules during treatment with leflunomide. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2015; 41 (3): 281–284.
- Kellet CV, Navarrete RA, Bombardieri SG, Manriquez J. Azathioprine-induced accelerated cutaneous and pulmonary nodulosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Anais Brasil Dermatol.* 2015; 90 (1): 162–4.
- Rossella Talotta R, Atzeni F, Batticciotto A. Accelerated subcutaneous nodulosis in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: a case series. *J Med Case Reports.* 2018; (12): 154.
- Sagdeo P, Gattimallanahali Y, Kakade G, Canchi B. Rheumatoid lung nodule. *BMJ Case Reports.* 2015; Oct 29: bcr2015213083.
- Chirila RM, Berianu F, Abril A, Butendieck RR Jr. Extra-articular involvement of rheumatoid arthritis in three seropositive patients in the absence of initial joint involvement. *Immun Inflamm Dis.* 2021; 9 (4): 1613–7.
- Karadag F, Polatli M, Senturk T et al. Cavitory necrobiotic nodule imitating malignant lung disease in a patient without articular manifestations of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2003; 9 (4): 246–52.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (9): 2569–81.
- Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63 (Suppl. 11): S14–36.
- Andres M, Vela P, Romera C. Marked improvement of lung rheumatoid nodules after treatment with tocilizumab. *Rheumatology.* 2012; 51 (6): 1132–4.
- Kim SH, Yoo WH. Recurrent pneumothorax associated with pulmonary nodules after leflunomide therapy in rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2011 Jul; 31 (7): 919–22.
- Wickrematilake G. Complicated Rheumatoid Nodules in Lung. *Case Rep Rheumatol.* 2020; 2020: 6627244.
- Shimomura M, Ishihara S, Iwasaki M. Intractable pneumothorax due to rupture of subpleural rheumatoid nodules: a case report. *Surg Case Rep.* 2018; 4 (1): 89.
- Chaudhry AA, Gul M, Chaudhry AA, Moore W. Case 238: Spontaneous Pneumothorax Secondary to Intrapulmonary Necrobiotic Rheumatoid Nodule. *Radiology.* 2017; 282 (2): 602–8.
- Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2021. Rheumatoid arthritis. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2021 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сарапулова Анастасия Викторовна – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО УГМУ; врач-ревматолог, Центр клинической ревматологии ООО МО «Новая больница». E-mail: anastasya_pap@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-3616-2365

Теплякова Ольга Вячеславовна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики, ФГБОУ ВО УГМУ; руководитель Центра клинической ревматологии ООО МО «Новая больница». ORCID: 0000-0003-2114-0419

Шай Семен Евгеньевич – студент 6-го курса. ФГБОУ ВО УГМУ. ORCID: 0009-0003-1199-6165

Поступила в редакцию: 16.11.2023

Поступила после рецензирования: 22.11.2023

Принята к публикации: 23.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Anastasia V. Sarapulova – Cand. Sci. (Med.), Ural State Medical University; rheumatologist, Center for Clinical Rheumatology, Medical Association "New Hospital". E-mail: anastasya_pap@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-3616-2365

Olga V. Teplyakova – Dr. Sc. (Med.), Prof., Ural State Medical University; Head of the Center for Clinical Rheumatology, Medical Association "New Hospital". ORCID: 0000-0003-2114-0419

Semyon E. Shai – 6th year student, Ural State Medical University. ORCID: 0009-0003-1199-6165

Received: 16.11.2023

Revised: 22.11.2023

Accepted: 23.11.2023



Гидролизированный морской коллаген в комплексной терапии дегенеративно-дистрофических изменений опорно-двигательного аппарата

Д.И. Трухан✉, Д.С. Иванова

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Дегенеративно-дистрофические изменения опорно-двигательного аппарата различной локализации являются одной из самых частых причин обращения пациентов не только к ревматологу, но и к неврологу, врачам первого контакта (терапевту и врачу общей практики), оказывающих первичную медико-санитарную помощь. Лекарственные препараты, модифицирующие симптомы дегенеративно-дистрофических изменений опорно-двигательного аппарата, подразделяются на «быстродействующие» (анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, трамадол) и «медленнодействующие» (хондропротекторы). При рассмотрении «медленнодействующих» препаратов много публикаций посвящено естественным компонентам хрящевого межклеточного вещества – глюкозамину и хондроитина сульфату, в то время как значению коллагена уделяется гораздо меньше внимания. В суставном хряще коллагены обеспечивают большую часть биомеханических свойств внеклеточного матрикса, необходимых для его функционирования. Гидролизаты коллагена продемонстрировали положительные результаты в клинических испытаниях, связанных со здоровьем суставов, такие как уменьшение боли в суставах, повышение подвижности и улучшение структуры суставов. Морской коллаген ближе всех по молекулярной структуре к коллагеновым волокнам человека. К его основным характеристикам можно отнести высокую биологическую активность и биосовместимость, а также низкую антигенность. Рассмотрены возможные эффекты витамина С, витамина D₃, цинка и кальция в комплексном лечении дегенеративно-дистрофических изменений опорно-двигательного аппарата. Биологическая добавка, в состав которой входят витамины, микроэлементы и гидролизированный морской коллаген Promerim®, позволит оптимизировать профилактику и лечение пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями опорно-двигательного аппарата.

Ключевые слова: дегенеративно-дистрофические изменения опорно-двигательного аппарата, остеоартроз, лечение, профилактика, коллаген, гидролизированный морской коллаген Promerim®, витамин С, витамин D₃, цинк, кальций.

Для цитирования: Трухан Д.И., Иванова Д.С. Гидролизированный морской коллаген в комплексной терапии дегенеративно-дистрофических изменений опорно-двигательного аппарата. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (8): 60–67. DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00332

Hydrolyzed marine collagen in complex therapy of degenerative-dystrophic changes in the musculoskeletal system

Dmitry I. Trukhan✉, Darya S. Ivanova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

Degenerative-dystrophic changes in the musculoskeletal system of various localizations are one of the most common reasons for patients to turn not only to a rheumatologist, but also to a neurologist and first-contact doctors (therapist and general practitioner) who provide primary health care. Medicines that modify the symptoms of degenerative-dystrophic changes in the musculoskeletal system are divided into “fast-acting” (analgesics, NSAIDs, tramadol) and “slow-acting” (chondroprotectors). When considering “slow-acting” drugs, many publications are devoted to the natural components of the cartilage intercellular substance – glucosamine and chondroitin sulfate, while much less attention is paid to the importance of collagen. In articular cartilage, collagens provide most of the biomechanical properties of the extracellular matrix necessary for its function. Collagen hydrolysates have demonstrated positive results in clinical trials related to joint health, such as reducing joint pain, increasing mobility, and improving joint structure. Marine collagen is the closest in molecular structure to human collagen fibers. Its main characteristics include high biological activity and biocompatibility, as well as low antigenicity. The possible effects of vitamin C, vitamin D₃, zinc and calcium in the complex treatment of degenerative-dystrophic changes in the musculoskeletal system are considered. A biological supplement containing vitamins, microelements and hydrolyzed marine collagen Promerim® optimizes the prevention and treatment of patients with degenerative changes in the musculoskeletal system.

Key words: degenerative-dystrophic changes in the musculoskeletal system, osteoarthritis, treatment, prevention, collagen, Promerim® hydrolyzed marine collagen, vitamin C, vitamin D₃, Zinc, Calcium.

For citation: Trukhan D.I., Ivanova D.S. Hydrolyzed marine collagen in complex therapy of degenerative-dystrophic changes in the musculoskeletal system. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (8): 60–67 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00332

Дегенеративно-дистрофические изменения опорно-двигательного аппарата различной локализации являются одной из самых частых причин обращения пациентов не только к ревматологу и неврологу, но и к врачам первого контакта (терапевту и врачу общей

практики), оказывающих первичную медико-санитарную помощь [1–3].

Высокая распространенность, многолетнее персистирование боли и воспаления, постепенное и значимое ухудшение качества жизни больных определяют меди-

цинскую и социальную значимость дегенеративно-дистрофических изменений опорно-двигательного аппарата [4–6].

Остеоартроз (остеоартрит). Самая распространенная форма дегенеративно-дистрофических изменений опорно-двигательного аппарата и ведущая причина нетрудоспособности и инвалидности – остеоартроз (остеоартрит), уверенно лидирующий (60%) среди ревматических заболеваний. Остеоартроз традиционно рассматривался как дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, однако в последнее время появляется все больше данных, подтверждающих, что в его патогенезе и прогрессировании определенную роль играет воспаление. Именно поэтому в современной зарубежной и отечественной литературе заболевание принято называть «остеоартритом». Однако, поскольку в настоящее время в качестве базисной терапии остеоартроза (остеоартрита) рассматриваются симптом-модифицирующие препараты замедленного действия, а не нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), мы при описании данной патологии отдаем предпочтение термину «остеоартроз», тем более, что наиболее распространенные формы данной патологии (M16 – Коксартроз; M17 – Гонартроз) сохраняют окончание «-оз», а нет «-ит» [6].

Остеоартроз приводит к снижению качества жизни и значительным финансовым затратам не только для больного, но и для общества в целом [7, 8]. Остеоартроз – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов суставов, в первую очередь – хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и околосуставных мышц [9].

Как правило, остеоартроз манифестирует в возрасте старше 40 лет. Более 20% населения земного шара страдает остеоартрозом [7, 9, 10]. В России остеоартрозом страдают около 25 млн человек [11], и ежегодно впервые регистрируется около 600 тыс. новых случаев остеоартроза. В XXI в. показатели распространенности остеоартроза поднялись на 48%, а ежегодная первичная заболеваемость увеличилась на 20% [7, 12]. Остеоартроз является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности (60%) и инвалидности (11,5%), уступая в этом отношении только ишемической болезни сердца [11].

Клинические признаки коксартроза и гонартроза имеют 40% пациентов старше 65 лет, боль в спине ассоциирована со спондилоартрозом у 65% пациентов старше 55 лет, клинические признаки остеоартроза суставов кистей имеют 20% пациентов старше 55 лет [13].

Актуальность проблемы остеоартроза определяется еще и тем, что многие пациенты с клиническими признаками остеоартроза нуждаются в тщательном и всестороннем обследовании в связи с наличием множественной сопутствующей коморбидной патологии (артериальная гипертензия и ишемическая болезнь

сердца, сахарный диабет 2-го типа, ожирение и др.). Так, около 60% пациентов с остеоартрозом крупных суставов указывают на наличие у них других хронических заболеваний [14–16].

Основной предполагаемый фактор развития болезни – это несоответствие между механической нагрузкой, приходящейся на суставную поверхность хряща, и его физиологическими возможностями адаптивно сопротивляться данной нагрузке. Нарушается равновесие анаболических и катаболических процессов. Возникают нарушения обмена и синтетической активности хондроцитов, физико-химические повреждения матрикса суставного хряща. Продукты распада хондроцитов и коллагена, являясь антигенами, индуцируют воспаление [6].

Высокая частота дегенеративно-дистрофических изменений опорно-двигательного аппарата различной локализации определяет актуальность их первичной и вторичной профилактики и адекватного патогенетического лечения.

Лечение дегенеративно-дистрофических изменений опорно-двигательного аппарата. К целям лечения относятся: уменьшение боли, коррекция функциональной недостаточности суставов, ограничение прогрессирования заболевания и улучшение качества жизни больных. Немедикаментозные подходы включают обучение пациентов, снижение массы тела, изменение образа жизни и профессиональной деятельности, а также различные способы разгрузки пораженных суставов и коррекции биомеханических расстройств. Рекомендуются снижение массы тела путем снижения калорийности и соблюдения диеты. Лечебная физкультура не должна вызывать болей в суставах и проводится без статических нагрузок (сидя, лежа, в бассейне). Физиотерапевтические методы лечения: тепловые, холодные процедуры, гидротерапия, лазеротерапия, магнитотерапия, ультразвуковая терапия, чрескожная электростимуляция нервов. Возможно сочетание физиотерапевтических процедур с использованием лекарственных форм нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для наружного применения [17–20].

Для уменьшения нагрузки на суставы применяют ортопедическую коррекцию (супинаторы, надколенники, ортезы и другие ортопедические приспособления), использование трости [9].

Лекарственные препараты, модифицирующие симптомы дегенеративно-дистрофических изменений опорно-двигательного аппарата, подразделяются на «быстродействующие» (анальгетики, НПВП, трамадол) и «медленнодействующие» (хондропротекторы).

«Простые» анальгетики (например, парацетамол) используются в качестве средств первого ряда выбора для уменьшения боли у пациентов с умеренной непостоянной болью и отсутствии признаков воспаления. Трамадол применяется в течение короткого периода с целью купирования сильной боли, при неэффективности НПВП или парацетамола. НПВП являются наиболее

широко применяемыми в клинической практике лекарственными средствами. Перед назначением НПВП следует оценить сердечно-сосудистые факторы риска и риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Местные формы НПВП, применяемые для лечения дегенеративно-дистрофических изменений опорно-двигательного аппарата, достаточно эффективны и безопасны [6, 21].

Дегенеративно-дистрофические изменения опорно-двигательного аппарата являются одной из основных причин хронической боли у пожилых пациентов. Сам по себе пожилой возраст является фактором риска сопутствующей мультиморбидной патологии, что ограничивает терапию, указанную в клинических рекомендациях, и прежде всего это относится к НПВП. Необходимо помнить, что любые НПВП относятся к препаратам, назначение которых необходимо избегать при наличии у пациента хронической сердечной недостаточности [22]. В таких ситуациях приоритет отдается «медленнодействующим» препаратам, обладающим противовоспалительными свойствами, сопоставимыми с эффектами НПВП [23, 24].

Хондропротекторы. Применение препаратов, потенциально способных модифицировать обменные процессы в хряще, привлекает к себе внимание из-за их безопасности при лечении дегенеративно-дистрофических изменений опорно-двигательного аппарата. Они характеризуются, с одной стороны, сопоставимым с НПВП (хотя и более медленно развивающимся) действием на боль и функциональное состояние суставов, с другой – хондропротективным действием, позволяющим влиять на течение заболевания и его исход, замедляя прогрессирование болезни [6, 9, 25–27].

Отличительной особенностью этих препаратов является время наступления эффекта спустя 4–8 нед от начала лечения [24, 27]. Именно этим можно объяснить тот факт, что часто пациенты с дегенеративно-дистрофическими изменениями опорно-двигательного аппарата, несмотря на рекомендации врача, ограничиваются приемом анальгетиков и НПВП. Вместе с тем, известно, что НПВП, купируя болевой синдром и явления синовита, не задерживают дегенеративно-дистрофических изменений в хряще и кости. Кроме этого, салицилаты, напроксен, диклофенак и индометацин тормозят метаболическую активность хондроцитов и способствуют их преждевременной гибели, снижают синтез протеогликанов, коллагена II типа и гиалуроновой кислоты и усиливают дегенерацию хряща [11].

Еще одним фактором, который влияет на комплаентность пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями опорно-двигательного аппарата, является регистрация большинства хондропротекторов в качестве биологически активных добавок (БАД), что по своей сути абсолютно логично, поскольку они представляют собой нутрицевтики, однако среди пациентов часто имеются предубеждения в отношении БАД [28].

Коллаген. При рассмотрении «медленнодействующих» препаратов много публикаций посвящено есте-

ственным компонентам хрящевого межклеточного вещества – глюкозамину и хондроитина сульфату [24], в то время как значению коллагена уделяется гораздо меньше внимания. В то же время именно коллаген составляет основу соединительной ткани организма (хрящ, сухожилие, кость, дерма и т.п.) и обеспечивает ее прочность и эластичность. Коллаген – самый распространенный белок (гликопротеин, фибриллярный белок) в нашем организме, который играет решающую роль в поддержании структурной целостности различных тканей и органов. Помимо участия в эластичности кожи и здоровье суставов, новые исследования показывают, что коллаген может существенно влиять на лечение сложных заболеваний, особенно тех, которые связаны с повреждением тканей и воспалением. Универсальные функции коллагена, включая регенерацию кожи, улучшение здоровья суставов и повышение прочности костей, делают его потенциально полезным при лечении различных заболеваний [29].

Коллагены выполняют важные механические функции во всем организме, особенно в соединительных тканях. В суставном хряще коллагены обеспечивают большую часть биомеханических свойств внеклеточного матрикса, необходимых для его функционирования. Коллаген играет очень важную роль в поддержании механических свойств суставного хряща и стабильности компонентов внеклеточного матрикса. Многие патогенные факторы течения дегенеративно-дистрофических изменений опорно-двигательного аппарата, такие как механическое повреждение, воспаление и старение, участвуют в необратимой деградации коллагена, приводящей к прогрессирующему разрушению хряща. Деградация коллагена может генерировать новые биохимические маркеры, позволяющие отслеживать прогрессирование заболевания и способствовать разработке лекарств. Кроме того, коллаген также можно использовать в качестве биоматериала с превосходными свойствами, такими как низкая иммуногенность, биоразлагаемость, биосовместимость и гидрофильность [30].

Нативный и гидролизованный коллаген – наиболее изученные типы коллагена для здоровья суставов. Нативный коллаген обладает специфическим иммуноопосредованным механизмом, который требует распознавания его эпитопов для ингибирования воспаления и катаболизма тканей на суставном уровне. Гидролизованный коллаген может содержать биологически активные пептиды, способные достигать тканей суставов и оказывать хондропротекторное действие [31]. Гидролизаты коллагена продемонстрировали положительные результаты в клинических испытаниях, связанных со здоровьем суставов, такие как уменьшение боли в суставах, повышение подвижности и улучшение структуры суставов [32, 33].

Морской коллаген. Морской коллаген – это уникальный белок, который добывают из кожи (эпидермиса), чешуи, костей глубоководных диких рыб и морепродуктов, является экологически чистым продуктом.

Он имеет самую лучшую усвояемость организмом, так как ближе всех по молекулярной структуре к коллагеновым волокнам человека. Морской коллаген считается наиболее полезным, высококачественным и безопасным [34, 35]. По своей структуре близок к человеческому коллагену. Расщепляется быстрее и эффективнее, чем коллаген крупного рогатого скота. В отличие от коллагена животного происхождения, морской коллаген имеет более низкую молекулярную массу, что позволяет ему легче проникать в кожу. Полностью впитывается через стенки кишечника и хорошо усваивается нашим организмом. Вещества, получаемые из морских животных, реже вызывают аллергию [36].

Таким образом, к основным характеристикам морского коллагена можно отнести высокую биологическую активность и биосовместимость, а также низкую антигенность [36, 37]. Кроме того, пептиды, полученные из морского коллагена, могут проявлять выраженную антиоксидантную активность, мощную антигипертензивную активность и противомикробную активность в отношении различных штаммов бактерий [36].

Морской коллаген способен увеличивать минеральную плотность костной ткани, отложение минералов и, что немаловажно, созревание и пролиферацию остеобластов [38], что актуально для лечения и профилактики остеопороза и дегенеративно-дистрофических изменений опорно-двигательного аппарата. Коллаген морского происхождения выделяется еще и тем, что он поступает из различных источников и позволяет избежать проблем, связанных с религией [39].

Пищевая добавка «ОстеоПротектор» содержит запатентованный комплекс пептидов Promerim® из гидролизованного морского коллагена. В доклинических и клинических исследованиях [40–42] «ОстеоПротектор» показал эффективность при дегенеративно-дистрофических изменениях опорно-двигательного аппарата, особенно при болях и скованности, связанных с остеoarтрозом. Promerim® усиливает метаболическую активность суставных хондроцитов, подавляет клеточное старение, не оказывая цитотоксического действия. Особенность комплекса – высокая биологическая активность молекул пептидов, входящих в его состав. Гидролизаты, в отличие от медленных модифицирующих препаратов группы хондроитинсульфатов, начинают работу уже в течение первой недели приема. Около 50% пептидов, входящих в состав комплексов Promerim®, размером менее 1000 Да, что увеличивает абсорбцию и обеспечивает клинический эффект от сверхмалых доз продукта.

В экспериментальном исследовании французские ученые изучали влияние гидролизатов морского коллагена, полученных из кожи (Promerim® 30 и Promerim® 60) и хрящей рыб (Promerim® 40), на фенотип и метаболизм суставных хондроцитов человека [40]. В ходе работы авторы продемонстрировали достаточный профиль безопасности, а также увеличение жизнеспособности и пролиферации суставных хондроцитов с одновременным снижением активности SA-β-галактози-

дазы. В дальнейших работах Promerim® добавляли в культуру клеток с интерлейкином 1β, чтобы оценить действие на ткань при остеоартрите. В результате в присутствии гидролизатов снижался уровень транскриптов протеаз, играющих основную роль в развитии остеоартрита, таких как Htra1 и металлопротеиназа-1. Promerim® подавлял экспрессию белка Htra1. И, напротив, гидролизаты усиливали синтез коллагена I (Promerim® 30, 40 и 60) и коллагена II типа (Promerim® 30 и 40), причем последний – основной компонент внеклеточного матрикса хрящевой ткани [33].

В следующей работе [41] авторы изучали влияние продуктов гидролизованного морского коллагена из кожи (Promerim® 30 и Promerim® 60) и хрящей рыб (Promerimv 40) для анализа фенотипа и метаболизма суставных хондроцитов лошади в культуре клеток. Гидролизаты показали отсутствие цитотоксичности и положительный эффект на метаболическую активность хондроцитов в условиях гипоксии; кроме того, Promerim® 30 также замедлял старение клеток. Особенностью эффекта Promerim® стало увеличение активности при воспалительных состояниях, возможно, за счет снижения синтеза провоспалительных молекул.

В наблюдательном клиническом исследовании эффективности и безопасности Promerim® у пациентов с гонартрозом [42] оценивалась эффективность и переносимость перорального приема гидролизата Promerim® в течение месяца для устранения острой боли и дискомфорта. Пациенты принимали Promerim® в дозе 720 мг в течение первых 15 дней, а затем в дозе 360 мг – следующие 15 дней. Данные проанализированы с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) боли, а также индекса остеоартрита Университетов Западного Онтарио и Макмастера (WOMAC) до и через 1 мес после начала терапии. В исследование вошли 92 пациента (69 женщин и 23 мужчины), средний возраст – 51,5 (40–69) года. До лечения средний балл по ВАШ составлял 5,6±1,1, а после лечения – 2,6±1,7. Средний балл WOMAC пациентов до лечения составлял 46,4±8,2, после – 72,1±14,4. Лечение Promerim® последовательно демонстрировало значительное увеличение показателей WOMAC ($p < 0,001$). Исследователи подтвердили, что прием Promerim® в течение 1 мес значительно и быстро уменьшает боль и скованность при остеоартрите коленного сустава. Продукт продемонстрировал высокий профиль безопасности Promerim® – не было сообщений о нежелательных явлениях, в том числе серьезных, связанных с лечением, что важно при дегенеративно-дистрофических изменениях опорно-двигательного аппарата, требующих длительного лечения.

В целом, результаты экспериментальных и клинических исследований показывают, что использование гидролизатов морского коллагена Promerim® перспективно в качестве дополнительных пищевых добавок в сочетании с современными классическими методами лечения или в качестве профилактической терапии для замедления возникновения дегенеративно-дистрофи-

ческих изменений опорно-двигательного аппарата у людей. Комплекс обладает эффектом в отношении регуляции воспаления и модификации деградации хряща, активации синтетических процессов – синтеза коллагена в хрящевой ткани суставов. Результаты применения Promerim® проявляются в течение первого месяца приема.

На российском фармацевтическом рынке гидролизат Promerim® входит в состав комбинированной биологически активной добавки «ГОЛД'Н АПОТЕКА OsteoПротектор» («GOLD'N AROTNEKA OsteoProtector»). Кроме морского коллагена в состав БАД «OsteoПротектор» входят витамин С, витамин D₃, цинк и кальций, являющиеся важными кофакторами синтеза коллагена.

Витамин С. Витамин С участвует в окислительно-восстановительных реакциях, обладает выраженными антиоксидантными свойствами. Витамин С является активной частью фермента, ответственного за синтез коллагена, участвует в остеогенезе, выработке нейротрансмиттеров, оказывает регенерирующее действие, обеспечивает метаболизм железа, упругость и прочность суставов, кожи и стенок сосудов. Он также ослабляет чрезмерные воспалительные реакции и гиперактивацию иммунных клеток [43, 44].

Среди возможных методов лечения дегенеративно-дистрофических изменений опорно-двигательного аппарата, которые выдвигаются в качестве гипотезы, антиоксидантные добавки (прежде всего витамин С) стали одними из наиболее широко изучаемых за последнее десятилетие из-за их способности ослаблять образование активных форм кислорода (АФК) внутри хондроцитов, что является критическим этапом в патогенезе остеоартрита [45]. В метаанализе китайских ученых потребление витамина С (отношение шансов – ОШ 0,92, 95% доверительный интервал – ДИ 0,29–1,56) снижало риск остеоартрита коленного сустава. Канадские травматологи-ортопеды в своем обзоре отмечают, что потребление витамина С с пищей и добавки с ним могут снизить риск переломов бедра у женщин в постменопаузе. Результаты двух высококачественных исследований поддерживают использование витамина С ежедневно в течение 50 дней в качестве профилактики комплексного регионарного болевого синдрома после перелома запястья, лечившегося консервативно и оперативно. Существуют наблюдательные данные в пользу аналогичного лечения после операций на стопе и голеностопном суставе. Огромный потенциал имеет витамин С в профилактике остеоартрита [47].

Холекальциферол. Еще одним важным компонентом пищевой добавки «OsteoПротектор» является холекальциферол (витамин D₃) 5 мкг (200 МЕ) в одной таблетке. Дефицит витамина D – достаточно распространенное явление, затрагивающее, по некоторым оценкам, до миллиарда жителей Земли [48]. В европейских странах распространенность дефицита витамина D составляет от 13% до 40,4% [49]. Российская Федерация расположена в зоне низкой инсоляции, поэтому практически все население входит в группу риска развития

дефицита витамина D [50]. Холекальциферол обеспечивает нормальный рост и развитие костей, предупреждает развитие остеопороза, рахита, влияет на иммунную функцию и снижает риски осложнения беременности. Положительно влияет на состояние кожи [51]. «OsteoПротектор» может рассматриваться в качестве биологически активной добавки для профилактики дефицита витамина D у лиц, проживающих в зонах низкой инсоляции.

Цинк. Цинк (Zn) – микроэлемент, который участвует в метаболизме и стабилизации клеточных мембран. Статус Zn тесно связан с факторами риска дегенеративно-дистрофических изменений опорно-двигательного аппарата, включая старение, ожирение, сахарный диабет, атеросклероз и иммунную недостаточность, поскольку они являются известными группами риска дефицита цинка [52].

Будучи кофактором более чем 3000 белков человека и сигнальным ионом, Zn влияет на многие пути развития ревматических заболеваний. Как это влияет на дегенеративно-дистрофические изменения опорно-двигательного аппарата, это не только вопрос статуса Zn, но и вопрос мутаций во многих белках, которые поддерживают клеточный гомеостаз Zn, таких как переносчики Zn семейств ZIP (Zrt-/Irt-подобный белок) и ZnT, металлотионеины и многочисленные пути, которые изменяют экспрессию этих белков [53].

Кальций. Кальций является важнейшим структурным компонентом костей и зубов. Также кальций регулирует проницаемость клеточных мембран и инициирует ответы клеток на различные внешние стимулы. Присутствие кальция в клетке или во внеклеточной среде обуславливает дифференцировку клетки, а также сокращение мышц, секрецию и перистальтику. Кальций регулирует активность многих ферментов (включая ферменты систем свертывания крови). Кальций регулирует работу некоторых эндокринных желез, обладает десенсибилизирующим и противовоспалительным эффектом [54].

Таким образом, «OsteoПротектор» является дополнительным источником витаминов и минеральных веществ, входящие в его состав компоненты способствуют поддержанию здорового функционального состояния опорно-двигательного аппарата, подвижности суставов, нормального обмена кальция, необходимого для укрепления костей. Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов БАД, беременность, кормление грудью, аллергические реакции на рыбу и продукты ее переработки.

БАД «OsteoПротектор» рекомендуется принимать взрослым пациентам по 1 таблетке 2 раза в день или по 2 таблетки 1 раз в день непосредственно перед едой. Рекомендуемая продолжительность курса приема 1–2 мес. При необходимости курс можно повторить.

Заключение

Комплексная терапия дегенеративно-дистрофических изменений опорно-двигательного аппарата

должна обязательно включать препараты со структурно-модифицирующими свойствами. Наличие в арсенале терапевта, врача общей практики, ревматолога, невролога и травматолога современной эффективной и безопасной биологически активной добавки к пище «ОстеоПротектор» позволит оптимизировать профи-

лактику и лечение пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями опорно-двигательного аппарата.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература / References

- Zotkin EG, Shkireeva SYu. Особенности ведения пациентов с остеоартрозом в первичном звене здравоохранения. *Русский медицинский журнал*. 2012; 34: 1665–70. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18726200>
- Zotkin EG, Shkireeva SYu. Features of management of patients with osteoarthritis in primary health care. *Russkiy medicinskiy zhurnal = Rus Med J*. 2012; 34: 1665–70. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18726200> (in Russian).
- Rutkowski K, Wyszatycki M, Ejdys K et al. Pain and Its Management in Patients Referred to a Geriatric Outpatient Clinic. *J Pers Med*. 2023; 13 (9): 1366. DOI: 10.3390/jpm13091366
- Vader K, Donnelly C, Lane T et al. Delivering Team-Based Primary Care for the Management of Chronic Low Back Pain: An Interpretive Description Qualitative Study of Healthcare Provider Perspectives. *Can J Pain*. 2023; 7 (1): 2226719. DOI: 10.1080/24740527.2023.2226719
- Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Иголкина Е.В., Насонов Е.Л. Хронические заболевания суставов. *Лечащий врач*. 2013; 5: 84–91. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21816409>
- Chichasova NV, Imametdinova GR, Igolkina EV, Nasonov EL. Chronic joint diseases. *The attending physician*. 2013; 5: 84–91. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21816409> (in Russian).
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Клинышков И.А. Хондропротекторы в комплексной терапии остеоартроза: в фокусе внимания – терафлекс. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология. (Прил.)* 2014; (1): 48–52. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21627597>
- Trukhan DI, Tarasova LV, Klinyshev IA. Chondroprotectors in the complex therapy of osteoarthritis: teraflex is in the focus of attention. *Consilium Medicum. Neurology and rheumatology (Application)* 2014; (1): 48–52. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21627597> (in Russian).
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Викторова И. А. Клиника, диагностика и принципы лечения основных ревматических болезней. СПб.: СпецЛит, 2023. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=53769630>
- Trukhan DI, Filimonov SN, Viktorova IA. Clinic, diagnosis and principles of treatment of major rheumatic diseases. St. Petersburg: SpetsLit, 2023. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=53769630> (in Russian).
- Насонова В.А., Фоломеева О.М., Эрдец Ш.Ф. Ревматические заболевания в Российской Федерации в начале XXI века глазами статистики. *Терапевтический архив*. 2009; 6: 5–10. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12796586>
- Nasonova VA, Folomeeva OM, Erdes ShF. Rheumatic diseases in the Russian Federation at the beginning of the XXI century through the eyes of statistics. *Therapeutic Archive*. 2009; 6: 5–10. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12796586> (in Russian).
- Каратеев А.Е. Болезни костно-мышечной системы в практике 2102 врачей разных специальностей: структура патологии и мнение специалистов об эффективности НПВП (предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2). *Consilium Medicum*. 2013; (9): 95–100. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20734187>
- Karateev AE. Diseases of the musculoskeletal system in the practice of 2102 doctors of different specialties: the structure of pathology and the opinion of specialists on the effectiveness of NSAIDs (preliminary data from the epidemiological study CORONA-2). *Consilium Medicum*. 2013; (9): 95–100. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20734187> (in Russian).
- Российские клинические рекомендации. *Ревматология*. Под ред. акад. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. Russian clinical guidelines. *Rheumatology*. Ed. Acad. E.L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian).
- Олюнин Ю.А. Остеоартроз. Актуальные вопросы диагностики и лечения. *Русский медицинский журнал*. 2012; 7: 385–8. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17833329>
- Olyunin YuA. Osteoarthritis. Current issues of diagnosis and treatment. *Rus Med J*. 2012; 7: 385–8. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17833329> (in Russian).
- Котова О.В. Остеоартроз: вопросы диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. 2013; (9): 45–9. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20734175>
- Kotova OV. Osteoarthritis: issues of diagnosis and treatment. *Consilium Medicum*. 2013; (9): 45–9. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20734175> (in Russian).
- Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации. *Научно-практическая ревматология*. 2007; (4): 4–9. DOI: 10.14412/1995-4484-2007-4-9
- Erdes ShF, Folomeeva OM. Rheumatic diseases and disability of the adult population of the Russian Federation. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Sci Practic Rheumatol*. 2007; (4): 4–9. DOI: 10.14412/1995-4484-2007-4-9 (in Russian).
- Шостак Н.А. Остеоартроз: актуальные вопросы диагностики и лечения. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2014; (4): 278–81. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21846264>
- Shostak NA. Osteoarthritis: current issues of diagnosis and treatment. *Rus Med J. Medical review*. 2014; (4): 278–81. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21846264> (in Russian).
- Damush TM, Perkins SM, Mikesy AE et al. Motivational factors influencing older adults diagnosed with knee osteoarthritis to join and maintain an exercise program. *J Aging Phys Act*. 2005; 13 (1): 45–60. DOI: 10.1123/japa.13.1.45
- DiMatteo M, Haskard K, Williams S. Health beliefs, disease severity, and patient adherence: a meta-analysis. *Med Care*. 2007; 45 (6): 521–8. DOI: 10.1097/MLR.0b013e318032937e
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2016. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36478361>
- Trukhan DI, Filimonov S.N. Diseases of the cardiovascular system: clinic, diagnosis and treatment. St. Petersburg: SpetsLit, 2016. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36478361> (in Russian).
- Каратеев А.Е. Фармакотерапия остеоартроза: эффективность и безопасность. *Поликлиника*. 2010; (5): 74–9. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23696319>
- Karateev AE. Pharmacotherapy of osteoarthritis: efficacy and safety. *Polyclinic*. 2010; (5): 74–9. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23696319> (in Russian).
- Pivec R, Johnson AJ, Mears SC, Mont MA. Hip arthroplasty. *Lancet*. 2012; 380 (9855): 1768–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60607-2
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Клиника, диагностика и лечение основных ревматических заболеваний. СПб.: СпецЛит, 2014. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26002891>
- Trukhan DI, Filimonov SN, Viktorova IA. Clinic, diagnosis and treatment of major rheumatic diseases. St. Petersburg: SpetsLit, 2014. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26002891> (in Russian).
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Актуальные вопросы ревматологии. Новокузнецк: Полиграфист, 2012. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19563009>
- Trukhan DI, Filimonov SN, Viktorova IA. Topical issues of rheumatology. Novokuznetsk: Polygraphist, 2012. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19563009> (in Russian).
- Трухан Д.И., Нестероидные противовоспалительные препараты сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности: в фокусе – амтолметин гуацил. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (2): 27–33.
- Trukhan DI. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs through the prism of comorbidity and drug safety: amtolmetin guacil is in focus. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (2): 27–33 (in Russian).
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Темникова Е.А. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. *Гернотрические аспекты в кардиологии*. СПб.: СпецЛит, 2022. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48110916>
- Trukhan DI, Filimonov SN, Temnikova EA. Diseases of the cardiovascular system: clinic, diagnosis and treatment. *Geriatric aspects in cardiology*. St. Petersburg: SpetsLit, 2022. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48110916> (in Russian).
- Lin KW. Treatment of Knee Osteoarthritis. *Am Fam Physician*. 2018; 98 (9): 603–6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30325639/>

24. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78 (1): 16–24. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213826
25. Чичасова Н.В. Лечение хронических заболеваний суставов. Современная ревматология. 2012; 2: 89–98. Chichasova NV. Treatment of chronic joint diseases. *Modern rheumatology.* 2012; 2: 89–98 (in Russian).
26. Барулин А.Е., Курушина О.В. Хондропротекторы в комплексной терапии болей в спине. Русский медицинский журнал. 2013; 30: 1543–5. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21092042> Barulin AE, Kurushina OV. Chondroprotectors in the complex therapy of back pain. *Rus Med J.* 2013; 30: 1543–5. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21092042> (in Russian).
27. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (2): 220–33. DOI: 10.1002/art.41142
28. Мазуров А.Л., Трухан Д.И. Хондропротекторы в комплексной коррекции дегенеративно-дистрофических изменений опорно-двигательного аппарата. *Терапия.* 2020; 2: 164–172. DOI: 10.18565/therapy.2020.2.164-172 Mazurov A.L., Trukhan D.I. Chondroprotectors in the complex correction of degenerative-dystrophic changes of the musculoskeletal system. *Therapy.* 2020; 2: 164–172. DOI: 10.18565/therapy.2020.2.164-172 (in Russian).
29. Wang H. The Potential of Collagen Treatment for Comorbid Diseases. *Polymers (Basel).* 2023; 15 (19): 3999. DOI: 10.3390/polym15193999
30. Ouyang Z, Dong L, Yao F et al. Cartilage-Related Collagens in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: From Pathogenesis to Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (12): 9841. DOI: 10.3390/ijms24129841
31. Martínez-Puig D, Costa-Larrión E, Rubio-Rodríguez N, Gálvez-Martín P. Collagen Supplementation for Joint Health: The Link between Composition and Scientific Knowledge. *Nutrients.* 2023; 15 (6): 1332. DOI: 10.3390/nu15061332
32. Larder CE, Iskandar MM, Kubow S. Collagen Hydrolysates: A Source of Bioactive Peptides Derived from Food Sources for the Treatment of Osteoarthritis. *Medicines (Basel).* 2023; 10 (9): 50. DOI: 10.3390/medicines10090050
33. Wu Z, Korntner SH, Mullen AM, Zeugolis DI. Collagen type II: From biosynthesis to advanced biomaterials for cartilage engineering. *Biomater Biosyst.* 2021; 4: 100030. DOI: 10.1016/j.bbiosy.2021.100030
34. Rigogliuso S, Campora S, Notarbartolo M, Ghersi G. Recovery of Bioactive Compounds from Marine Organisms: Focus on the Future Perspectives for Pharmacological, Biomedical and Regenerative Medicine Applications of Marine Collagen. *Molecules.* 2023; 28 (3): 1152. DOI: 10.3390/molecules28031152
35. Galasso C, Ruocco N, Mutalipassi M et al. Marine polysaccharides, proteins, lipids, and silica for drug delivery systems: A review. *Int J Biol Macromol.* 2023; 253 (Pt 5): 127145. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.127145
36. Laasri I, Bakkali M, Torrent LM, Laglaoui A. Marine collagen: Unveiling the blue resource-extraction techniques and multifaceted applications. *Int J Biol Macromol.* 2023; 253 (Pt. 6): 127253. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.127253
37. Lin Z, Tao Y, Huang Y et al. Applications of marine collagens in bone tissue engineering. *Biomed Mater.* 2021; 16 (4): 042007. DOI: 10.1088/1748-605X/abf0b6
38. Geachan S, Baharlouei P, Rahman A. Marine Collagen: A Promising Biomaterial for Wound Healing, Skin Anti-Aging, and Bone Regeneration. *Mar Drugs.* 2022; 20 (1): 61. DOI: 10.3390/md20010061
39. Xu N, Peng XL, Li HR et al. Marine-Derived Collagen as Biomaterials for Human Health. *Front Nutr.* 2021; (8): 702108. DOI: 10.3389/fnut.2021.702108
40. Bourdon B, Cassé, F, Gruchy N et al. Marine Collagen Hydrolysates Promote Collagen Synthesis, Viability and Proliferation While Downregulating the Synthesis of Pro-Catabolic Markers in Human Articular Chondrocytes. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 3693. DOI: 10.3390/ijms22073693
41. Bourdon B, Contentin R, Cassé F et al. Marine Collagen Hydrolysates Downregulate the Synthesis of Pro-Catabolic and Pro-Inflammatory Markers of Osteoarthritis and Favor Collagen Production and Metabolic Activity in Equine Articular Chondrocyte Organoids. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (2): 580. DOI: 10.3390/ijms22020580
42. Kilinc BE, Oc Y, Alibakan G et al. An Observational 1-Month Trial on the Efficacy and Safety of Promerim for Improving Knee Joint. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2018; 11: 1179544118757496. DOI: 10.1177/1179544118757496
43. Carr AC, Rowe S. Factors affecting vitamin C status and prevalence of deficiency: A global health perspective. *Nutrients.* 2020; 12: 1963. DOI: 10.3390/nu12071963
44. Maurya VK, Shakya A, McClements DJ et al. Vitamin C fortification: need and recent trends in encapsulation technologies. *Front Nutr.* 2023; 10: 1229243. DOI: 10.3389/fnut.2023.1229243
45. Dunlap B, Patterson GT, Kumar S et al. Vitamin C supplementation for the treatment of osteoarthritis: perspectives on the past, present, and future. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021; 12: 20406223211047026. DOI: 10.1177/20406223211047026
46. Xu C, Wang S, Ti W et al. Role of dietary patterns and factors in determining the risk of knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Mod Rheumatol.* 2022; 32 (4): 815–21. DOI: 10.1093/mr/roab059
47. Hart A, Cota A, Makhdom A, Harvey EJ. The Role of Vitamin C in Orthopedic Trauma and Bone Health. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2015; 44 (7): 306–11.
48. Шварц Г.Я. Ренессанс витамина D: молекулярно-биологические, физиологические и фармакологические аспекты. *Медицинский Совет.* 2015; (18): 102–3. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-18-102-103 Schwarz GY. Renaissance of Vitamin D: molecular biological, physiological and pharmacological aspects. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2015; (18): 102–3. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-18-102-103 (in Russian).
49. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016; 103 (4): 1033–44. DOI: 10.3945/ajcn.115.120873
50. Громова О.А. Витамин D и его синергисты. Лекция. *Consilium Medicum. Педиатрия.* 2015; 1: 14–9. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23414484> Gromova OA. Vitamin D and its synergists. Lecture. *Consilium Medicum. Pediatrics.* 2015; 1: 14–9 (in Russian)
51. Трухан Д.И. Остеопороз. Клинико-диагностические подходы на амбулаторно-поликлиническом этапе. *Справочник поликлинического врача.* 2016; (2): 14–7. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26183328> Trukhan DI. Osteoporosis. Clinical and diagnostic approaches at the outpatient stage. The directory of the polyclinic doctor. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2016; (2): 14–7 (in Russian).
52. Bonaventura P, Benedetti G, Albarède F, Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev.* 2015; 14 (4): 277–85. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.11.008
53. Frangos T, Maret W. Zinc and Cadmium in the Aetiology and Pathogenesis of Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *Nutrients.* 2020; 13 (1): 53. DOI: 10.3390/nu13010053
54. Stücker S, Bollmann M, Garbers C, Bertrand J. The role of calcium crystals and their effect on osteoarthritis pathogenesis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021; 35 (4): 101722. DOI: 10.1016/j.berh.2021.101722

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Иванова Дарья Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: darja.ordinator@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4145-7969

Поступила в редакцию: 01.11.2023

Поступила после рецензирования: 06.11.2023

Принята к публикации: 09.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Dmitry I. Trukhan – Dr. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Darya S. Ivanova – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: darja.ordinator@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4145-7969

Received: 01.11.2023

Revised: 06.11.2023

Accepted: 09.11.2023



Оригинальная статья

Связь уровней галектина-3 и мозгового натрийуретического пептида с типом ремоделирования левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца после аорто-коронарного шунтирования

Ю.А. Стяжкина✉, И.Ф. Гришина, Т.Ф. Перетолчина, Н.Б. Полетаева, О.В. Николаенко

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

✉nadeyulya@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. На сегодняшний день является актуальным поиск биомаркеров, способных прогнозировать у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) после аортокоронарного шунтирования (АКШ) длительность реабилитационного периода.

Цель исследования. Оценить особенности ремоделирования левых камер сердца в связи с уровнями NT-proBNP и галектина-3 у пациентов с ИБС после АКШ.

Материалы и методы. В исследование включено 100 мужчин с ИБС после АКШ. В группу 1 вошли 58 пациентов, приступивших к работе в течение 4 мес после вмешательства. В группу 2 вошли 42 пациента с периодом реабилитации более 4 мес. Всем пациентам проведена эхокардиография, определены уровни галектина-3, NT-proBNP через 1 и 4 мес после перенесенного АКШ.

Результаты. При оценке вариантов ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) через 1 мес после АКШ в группе 2 преобладали гипертрофические варианты ремоделирования, в то время как в группе 1 они встречались меньше чем в 1/2 случаев. К 4-му месяцу отмечался рост неблагоприятных вариантов ремоделирования ЛЖ в группе 2. При первичном сравнении уровни галектина-3 и NT-proBNP в группе 2 достоверно превышали уровни в группе 1 [17,95 (17,2–19,3) против 11,35 (8,2–14,7) нг/мл, $p < 0,01$ и 372 (320,3–445) против 287,5 (232,5–391,3) пг/мл ($p < 0,01$) соответственно]. К 4-му месяцу наблюдения в группе 1 эти показатели не имели динамики к росту, тогда как в группе 2 отмечался статистически значимый прирост галектина-3 и NT-proBNP. Выявлены положительные корреляции различной силы между уровнем галектина-3 и типами ремоделирования ЛЖ, уровнем NT-proBNP и типом ремоделирования ЛЖ в обеих группах.

Обсуждение. В ходе исследования была показана связь высоких уровней маркеров галектина-3 и NT-proBNP с неблагоприятными типами ремоделирования ЛЖ в группе затяжного восстановления. Изучаемые маркеры косвенно отражают процессы дезадаптивной морфофункциональной перестройки миокарда, приводящие к его дисфункции, что может обуславливать затяжное восстановление после операции АКШ.

Выводы. Установленные взаимосвязи могут иметь клиническое значение для раннего выявления ремоделирования ЛЖ у пациентов с ИБС, ассоциированного с затяжным восстановлением после АКШ.

Ключевые слова: галектин-3, мозговой натрийуретический пептид, аортокоронарное шунтирование, ремоделирование.

Для цитирования: Стяжкина Ю.А., Гришина И.Ф., Перетолчина Т.Ф., Полетаева Н.Б., Николаенко О.В. Связь уровней галектина-3 и мозгового натрийуретического пептида с типом ремоделирования левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца после аорто-коронарного шунтирования. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (8): 68–73. DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00333

Original article

Relationship of galectin-3 and brain natriuretic peptide levels with the type of left ventricle remodeling in patients with coronary heart disease after coronary arto bypass graft

Yulia A. Styazhkina✉, Irina F. Grishina, Tatyana F. Peretolchina, Nina B. Poletaeva, Olga V. Nikolaenko

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉nadeyulya@yandex.ru

Abstract

Relevance. Today, the search for biomarkers capable of predicting the duration of rehabilitation after CABG in patients with CAD is relevant.

Aim. To assess the features of the left cardiac chamber remodeling with regard to the levels of NT-proBNP and galectin-3 in patients with CAD after CABG.

Methods. The study involved 100 males with CAD, who underwent CABG. Group 1 included 58 patients, who started working within 4 months after intervention. Group 2 included 42 patients, whose rehabilitation period exceeded 4 months. Echocardiography was performed in all patients, the levels of galectin-3, NT-proBNP were determined 1 and 4 months after CABG.

Results. Assessment of the LV remodeling variants 1 month after CABG showed that hypertrophic variants of remodeling prevailed in group 2, while in group 1 these were reported less than in half of the cases. The increase in the rate of unfavorable LV remodeling variants by month 4 was observed in group 2. Initial comparison showed that the galectin-3 and NT-proBNP levels in group 2 were significantly higher than that in group 1 (17.95 (17.2÷19.3) vs. 11.35 (8.2÷14.7) ng/mL, $p < 0.01$ and 372 (320.3÷445) vs. 287.5 (232.5÷391.3) pg/mL, $p < 0.01$, respectively). These indicators showed no upward trend by month 4 in group 1, while in group 2 a significant increase in the levels of galectin-3 and NT-proBNP was re-

ported. Positive correlations of varying strength between the galectin-1 levels and the LV remodeling types, NT-proBNP levels and the LV remodeling types were revealed in both groups.

Discussion. The association of high marker (galectin-3 and NT-proBNP) levels with unfavorable LV remodeling types in the group with prolonged recovery was demonstrated during the study. The studied markers are proxy indicators for the processes underlying maladaptive morpho-functional remodeling of myocardium resulting in myocardial dysfunction, which can be the cause of prolonged recovery after the CABG surgery.

Conclusions. The correlations revealed can have clinical significance for early detection of LV remodeling in patients with CAD associated with prolonged recovery after CABG.

Key words: galectin-3, brain natriuretic peptide, coronary artery bypass grafting, remodeling.

For citation: Styazhkina Yu.A., Grishina I.F., Poletaeva N.B., Peretolchina T.F., Nikolaenko O.V. Relationship of galectin-3 and brain natriuretic peptide levels with the type of left ventricle remodeling in patients with coronary heart disease after coronary arto bypass graft. *Clinical review for general practice.* 2023; 4 (8): 68–73 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00333

Введение

В настоящее время аортокоронарное шунтирование (АКШ) является одним из эффективных методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС), позволяющих снизить вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений, существенно повысить качество жизни пациентов [1]. В ряде эпидемиологических исследований имеются свидетельства о вариабельности течения восстановительного периода после АКШ у пациентов с ИБС, при том, что существенная роль в этом процессе отводится степени выраженности миокардиальной недостаточности и ремоделированию левых камер сердца [2, 3].

Одним из маркеров ремоделирования миокарда считается NT-proBNP, вырабатываемый камерами сердца в ответ на объемную перегрузку. На современном этапе уровень NT-proBNP используется при скрининге бессимптомной дисфункции желудочков сердца, для определения диагноза, прогноза и эффективности терапии при хронической сердечной недостаточности [4]. Однако имеются сведения, что уровень NT-proBNP может повышаться у больных с ИБС в результате систолической дисфункции и гибели кардиомиоцитов, потому данный показатель достаточно широко изучается в качестве предиктора смертности при инфаркте миокарда [5–8]. Но, несмотря на потенциальную важность параметра, до настоящего времени нет единого мнения, может ли данный маркер выступать также в качестве критерия эффективности проводимых реабилитационных мероприятий у пациентов с ИБС после АКШ [9].

Другой биохимический маркер – галектин-3, синтезируемый фибробластами миокарда и обладающий доказанным профибротическим эффектом, приводящим к ремоделированию миокарда, продемонстрировал в ряде работ прогностическую ценность в отношении сердечно-сосудистой и общей смертности [10, 11]. При этом сведений о возможном использовании данного показателя как предиктора эффективности кардиореа-

билитации в современной литературе практически нет [12]. Потому, на наш взгляд, изучение взаимосвязей неконвенционных биомаркеров NT-proBNP и галектина-3 с ремоделированием левых камер сердца у пациентов с ИБС после проведения операции АКШ с целью прогнозирования эффективности реабилитационных мероприятий на амбулаторном этапе представляет научный интерес.

Цель исследования – оценить особенности ремоделирования левых камер сердца в связи с уровнями NT-proBNP и галектина-3 у пациентов с ИБС после АКШ с различным вариантом течения восстановительного периода.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе Областного центра медицинской реабилитации «Озеро Чусовское» (г. Екатеринбург) в период с 2018 по 2022 г. В анализ было включено 100 лиц мужского пола трудоспособного возраста с ИБС, перенесших операцию АКШ, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Согласно длительности восстановительного периода после операции АКШ все участники ретроспективно были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 58 пациентов с установленным диагнозом ИБС, перенесших коронарное шунтирование, с быстрым восстановлением функционального состояния в ходе реабилитации и приступивших к работе через 4 мес после перенесенного оперативного вмешательства. Вторую группу составили 42 пациента с затяжным периодом восстановления, которым потребовалось продление амбулаторного этапа реабилитации на срок более 4 мес после выполнения коронарного шунтирования. Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), сопутствующей патологии, стажу курения. Клинико-функциональная характеристика исследованных больных представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика пациентов ИБС после перенесенного АКШ
Table 1. Clinical and functional characteristics of patients with CAD after CABG

| Показатель | Группа быстрого восстановления после АКШ (n=58) | Группа затяжного восстановления после АКШ (n=42) | p |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------|
| Возраст, лет | 53,5±4,6 | 53,1±7,53 | 0,172 |
| ИМТ, кг/м ² | 27,4 (25,6–28,3) | 26,2 (25,2–28) | 0,321 |
| Артериальная гипертония, абс. (%) | 44 (75,9) | 36 (85,7) | 0,657 |
| Постинфарктный кардиосклероз, абс. (%) | 44 (75,9) | 34 (81) | 0,494 |
| Сахарный диабет, абс. (%) | 4 (6,9) | 3 (7,1) | 0,560 |
| Индекс курильщика, пачка/лет | 30 (15÷40) | 25 (5–35) | 0,610 |

Критерии исключения из исследования: рефрактерная артериальная гипертензия, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, тяжелая печеночная или почечная недостаточность, онкологические заболевания, психические расстройства, препятствующие контакту с больными в период наблюдения.

Все пациенты получали медикаментозную терапию согласно действующим клиническим рекомендациям.

Всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование левых камер сердца, определения уровня галектина-3, NT-proBNP в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа через 1 и 4 мес после перенесенного АКШ.

Ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) оценивали в соответствии с классификацией Ganau [13]. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали по формуле: $ИММЛЖ = ММЛЖ / ППТ \text{ тела } (г/м^2)$ [14]. Нормальными признавались значения $ИММЛЖ \leq 95 \text{ г/м}^2$. Относительная толщина стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ) определялась по формуле: $ОТС = (ТМЖПд + ТЗСд) / КДРЛЖ$ [14]. У пациентов с нормальными значениями показателя ИММЛЖ определялись следующие типы ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия (НГ) ЛЖ – при $ОТС \leq 0,42$; КР ЛЖ – при ОТС более 0,42. У пациентов со значениями ИММЛЖ выше нормальных выделяли два типа ремоделирования: в случае, если значение ОТС ЛЖ превышало 0,42, то верифицировали концентрическую гипертрофию (КГ) ЛЖ, если значение ОТС ЛЖ было менее 0,42 – эксцентрическую гипертрофию (ЭГ) ЛЖ [13].

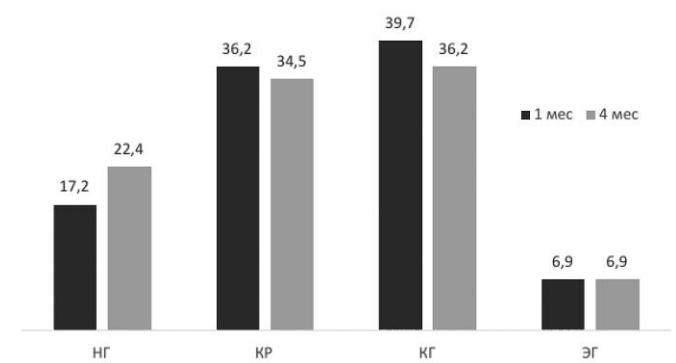
Статистический анализ проводили с помощью пакета программ IBM SPSS v.26, Microsoft Excel 2016. Нормально распределенные данные представлены в виде $M \pm SD$, при распределении отличном от нормального – в виде Me (25–75%). Различия между группами по количественным показателям оценивали с использованием критерия Манна–Уитни, по качественным показателям – с помощью критерия χ^2 Пирсона. Внутригрупповые различия типов ремоделирования через 4 мес оценивали с помощью критерия χ^2 МакНемара. Динамика уровней биомаркеров оценивалась посредством расчета критерия Вилкоксона. Корреляционный анализ выполнен с помощью критерия Спирмена. Сила корреляций оценивалась по шкале Чеддока. За порог статистической значимости различий переменных принимали $p < 0,05$. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Результаты

При оценке морфометрических вариантов ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов группы быстрого восстановления работоспособности установлено, что к 1-му месяцу после АКШ нормальную геометрию ЛЖ имели 17,2% (10 пациентов), концентрическое ремоделирование – 36,2% (21 пациент), концентрическую гипертрофию –

Рис. 1. Типы ремоделирования ЛЖ у пациентов 1-й группы через 1 и 4 мес после АКШ, %.

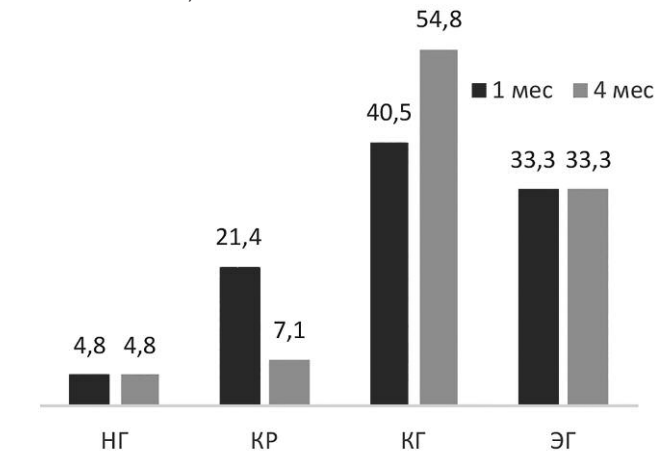
Fig. 1. Left ventricular remodeling types in patients of the first group 1 and 4 months after CABG, %.



Примечание. НГ – нормальная геометрия ЛЖ, КР – концентрическое ремоделирование, КГ – концентрическая гипертрофия, ЭГ – эксцентрическая гипертрофия.

Рис. 2. Типы ремоделирования ЛЖ у пациентов 2-й группы через 1 и 4 мес после АКШ, %.

Fig. 2. Left ventricular remodeling types in patients of the second group 1 and 4 months after CABG, %.



39,7% наблюдений (23 пациента), эксцентрическую гипертрофию – 6,9% (4 пациента) (рис. 1.1).

В отличие от группы 1 в группе затяжного восстановления нормальная геометрия встречалась лишь у 4,8% больных (2 человека), концентрическое ремоделирование – 21,4% (9 пациентов), преимущественным типом ремоделирования являлась концентрическая гипертрофия, которая была выявлена в 40,5% (17 пациентов) к 1-му месяцу наблюдения, чуть реже диагностировалась эксцентрическая гипертрофия – 33,3% (14 пациентов) ($\chi^2=14,4, p=0,003$) (рис. 1, 2).

Таким образом, было показано, что уже на начальном этапе наблюдения в группе с затяжным течением реабилитации преобладают гипертрофические варианты ремоделирования ЛЖ, в то время как в группе с быстрым восстановлением они встречаются меньше чем в 1/2 случаев ($\chi^2=4,5, p=0,032$).

К 4-му месяцу наблюдения в группе быстрого восстановления доля пациентов с различными типами ремоделирования статистически значимо не изменилась в сравнении с первым месяцем: НГ отмечалась у 13 паци-

Таблица 2. Динамика уровней галектина-3 и NT-proBNP у пациентов исследуемых групп
Table 2. Dynamic changes in the levels of galectin-3 and NT-proBNP in patients of the studied groups

| Показатель | 1-й месяц после АКШ | 4-й месяц после АКШ | p |
|-------------------|---------------------|----------------------|-------|
| <i>Группа 1</i> | | | |
| Галектин-3, Нг/мл | 11,35 (8,2–14,7) | 12,05 (8,8–14,0) | 0,538 |
| NT-proBNP, Пг/мл | 287,5 (232,5–391,3) | 288,00 (198,5–406,5) | 0,923 |
| <i>Группа 2</i> | | | |
| Галектин-3, Нг/мл | 17,95 (17,2–19,3) | 19,15 (17,7–20,1) | 0,013 |
| NT-proBNP, Пг/мл | 372 (320,3–445) | 460 (315–562,5) | 0,011 |

ентов (22,4%), КР – у 20 (34,5%), КГ – у 21 (36,2%) пациента и ЭГ – у 4 (6,9%) пациентов ($\chi^2=0,504$, $p=0,478$) (см. рис. 1, 2). Тогда как во 2-й группе к этому периоду количество пациентов с КГ статистически значимо возросло до 54,8% (23 пациента) за счет уменьшения доли пациентов с концентрическим ремоделированием с 21,4% (9 пациентов) до 7,1% (3 пациентов) ($\chi^2=18,06$, $p<0,001$). Таким образом, мы продолжили наблюдать рост прогностически неблагоприятных вариантов ремоделирования ЛЖ в группе позднего восстановления к 4-му месяцу реабилитации после АКШ (см. рис. 1, 2).

На следующем этапе работы было проведено сравнение уровней галектина-3 и NT-proBNP у пациентов исследуемых групп через 1 и 4 мес после АКШ (табл. 2.)

При первичном сравнении уровни галектина-3 и NT-proBNP в группе позднего восстановления достоверно превышали уровни в группе раннего восстановления ($p=0,0001$ и $p=0,002$ соответственно). Более высокие показатели галектина-3 и NT-proBNP у данной категории лиц уже на начальном этапе, на наш взгляд, свидетельствуют в пользу вероятного сочетания снижения эластичности и податливости стенок сердца в результате тканевой перестройки миокарда под действием профиброгенных факторов с объемной перегрузкой ЛЖ, что может приводить к развитию как диастолической, так и систолической дисфункции у данных больных.

К 4-му месяцу наблюдения в 1-й группе показатели галектина-3 и NT-proBNP имели стабильный характер без динамики к росту ($p=0,538$ и $p=0,923$ соответственно), тогда как у пациентов в группе 2 отмечался статистически значимый рост значений галектина-3 с 17,95 до 19,19 нг/мл и показателей NT-proBNP с 372 до 460 пг/мл ($p=0,013$ и $p=0,011$ соответственно), что может указывать на прогрессирование миокардиальной дисфункции, несмотря на проводимое лечение.

Далее мы попытались установить наличие взаимосвязей между уровнями биомаркеров и типами геометрии ЛЖ.

Расчет коэффициента корреляции Спирмена между уровнем галектина-3 и типами ремоделирования ЛЖ продемонстрировал в группе 1 слабую положительную корреляционную связь в 1 и 4 мес: 0,312 ($p<0,05$) и 0,296 ($p<0,05$) соответственно, в группе 2 – положительную умеренную связь в 1 мес и высокую в 4 мес: 0,496 ($p<0,01$) и 0,819 ($p<0,01$) соответственно. По всей

вероятности, в связи с успешным восстановлением реперфузии, в группе 1 не наблюдалось значимого влияния галектина-3, тогда как в группе 2 роль его возрастала с течением времени, что могло косвенно указывать на активность хронического воспаления и продолжающиеся фибропластические процессы в миокарде на фоне ишемии, выступающие причиной затяжного восстановительного периода после АКШ.

При расчете коэффициента корреляции в группе быстрого восстановления была продемонстрирована заметная положительная связь между уровнем NT-proBNP и типом ремоделирования ЛЖ в 1-й и 4-й месяц наблюдения: $R_s=0,524$ ($p<0,01$) и 0,586 ($p<0,01$) соответственно. У пациентов группы 2 выявленные корреляции между вышеприведенными параметрами демонстрировали умеренную и высокую положительную связь: $R_s=0,681$ ($p<0,01$) и 0,712 ($p<0,01$) через 1 и 4 мес соответственно.

Таким образом, полученные данные, на наш взгляд, указывают на воздействие объемной перегрузки на ЛЖ, а также возможного ряда других факторов, таких как неполное восстановление коронарной перфузии после АКШ, длительность ИБС, нейрогуморальный фон, некоторые аспекты проведения самой процедуры шунтирования. При этом влияние более значимо в группе позднего восстановления, что, по-нашему мнению, подтверждается более тесной связью между неблагоприятными типами ремоделирования ЛЖ и величиной изучаемых маркеров.

Обсуждение

Согласно результатам нашего исследования, уже на начальном этапе пациенты группы медленного восстановления после АКШ отличались от группы быстрого восстановления преобладанием гипертрофических типов ремоделирования ЛЖ, повышенными значениями уровней NT-proBNP и галектина-3. Вместе с тем в обеих группах на всех этапах наблюдения определялись ассоциации между типами ремоделирования ЛЖ и уровнями изучаемых маркеров, особенно в группе позднего восстановления, где было отмечено нарастание тесноты связи галектина-3 и NT-proBNP с типами структурной перестройки ЛЖ к 4-му месяцу реабилитации.

Известно, что галектин-3 – представитель семейства β -галактозидсвязывающих белков – прямой участник процессов воспаления и фиброза за счет стимуляции

пролиферации фибробластов и выработки коллагена в экстрацеллюлярном матриксе миокарда, что является ключевым процессом в дезадаптивном ремоделировании сердца [15, 16]. Многочисленные исследования подтверждают связь галектина-3 и ремоделирования на животных моделях [17]. De Boer и соавт. были одними из первых, кто оценил потенциальную ценность галектина-3 в качестве диагностического маркера сердечной недостаточности в контексте кардиального ремоделирования в человеческой популяции [15]. В нашем исследовании у пациентов 2-й группы рост гипертрофических вариантов ремоделирования тесно соотносился с увеличением показателей галектина-3 к 4-му месяцу наблюдения, что, на наш взгляд, указывает на ценность последнего в качестве дополнительного маркера диагностики и прогноза ремоделирования сердечной мышцы.

Другой изучаемый нами маркер – NT-proBNP секретируется кардиомиоцитами в ответ на растяжение миокарда в результате возрастающей объемной перегрузки, миокардиальной гипоксии, а также нейроэндокринной стимуляции (воздействия катехоламинов, ангиотензина-2, эндотелина) [18, 19].

Повышение уровня NT-proBNP в плазме при ИБС является частью компенсаторного механизма адаптации к объемной перегрузке, которая может быть следствием снижения сократительной способности миокарда. В результате действия NT-proBNP снижается системная и почечная вазоконстрикция, уменьшается объем внеклеточной жидкости и натрия за счет угнетения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что приводит к уменьшению пред- и постнагрузки на сердце и предотвращает процессы кардиоваскулярного ремоделирования [20]. Однако длительно существующая перегрузка объемом, наряду с, вероятно, сохраняющейся ишемией и гибернацией миокарда, действием РААС, приводит к структурной перестройке миокарда в виде удлинения и «урезания» сократительных кардиомиоцитов, формированию эксцентрической гипертрофии и декомпенсации механизма гетерометрической регуляции, тем самым замыкая «порочный круг». Вероятно, описанные патогенетические механизмы имеют место быть и у наших пациентов с затяжным периодом восстановления после АКШ.

Таким образом, выраженность участия тех или иных патогенетических механизмов ремоделирования камер сердца у пациентов с хронической ИБС обуславливает гетерогенность изучаемой группы. У ряда пациентов, несмотря на проведенное АКШ, можно ожидать дальнейший рост гипертрофии миокарда ЛЖ с повышением его жесткости, в совокупности приводящих к декомпенсации и прогрессированию хронической сердечной недостаточности. Нами предполагается, что для этой категории пациентов требуется особый подход к процедуре кардиореабилитации с расширением сроков и объема лечебного пособия. Подобные выводы согласуются с мнением других авторов [20], которые отмечают, что в ряде случаев функциональное восстановление после АКШ у пациентов остается не полным или замедленным и может варьировать от нескольких месяцев до года.

Заключение

В ходе исследования была показана взаимосвязь галектина-3 и NT-proBNP с типами ремоделирования ЛЖ у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ. Установленные ассоциации могут иметь клиническое значение для раннего выявления структурно-функциональной перестройки миокарда, определения нарушения сократительного потенциала и, как следствие, миокардиальной дисфункции у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ, а уровни галектина-3 и NT-proBNP могут быть использованы в качестве дополнительных маркеров, определяющих длительность восстановительного периода и оценки эффективности реабилитационных мероприятий, проводимых на амбулаторном этапе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Ethics approval. The study complies is approved by the local ethics committee.

Информированное согласие получено у всех участников исследования.

Informed consent was obtained from all study participants.

Литература / References

- Беленков ЮА. Ишемическая болезнь сердца как основная причина сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность. 2004; 5 (2): 77–8.
Belenkov Yu. Coronary heart disease as the main cause of heart failure. Heart Failure. 2004; 5 (2): 77–8 (in Russian).
- Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implication. Circulation. 1990; 81 (4): 1161–72.
- Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т. и др. Первые результаты российского эпидемиологического исследования по хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность. 2003; 4 (1): 17–8.
Mareev VYu, Belenkov YN, Ageev FT et al. First results of a Russian epidemiological study on CHF. Heart failure. 2003; 4 (1): 17–8.
- Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН). Сердечная Недостаточность. 2004; 5 (1): 4–7.
Ageev FT, Danielyan MO, Mareev VYu et al. Patients with chronic heart failure in Russian outpatient practice: features of the population, diagnosis and treatment (based on materials from the EPOCHA-O-CHF study). Heart Failure. 2004; 5 (1): 4–7.
- Jiang H, Holm J, Friberg Ö et al. Utility of NT-proBNP as an objective marker of postoperative heart failure after coronary artery bypass surgery: a prospective observational study. Perioper Med (Lond). 2021; 10 (1): 21. DOI: 10.1186/s13741-021-00194-4

6. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2020; 25: 4140. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4140
Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. Russ J Cardiol. 2020; 25: 4140. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4140
7. Mega JL, Morrow DA, De Lemos JA et al. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-TIMI-23 substudy. J Am Coll Cardiol. 2004; 44 (2): 335–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.04.033
8. Björklund E, Jernberg T, Johanson P et al. Admission N-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interaction with admission troponin T and ST segment resolution for early risk stratification in ST elevation myocardial infarction. Heart. 2006; 92 (6): 735–40. DOI: 10.1136/hrt.2005.072975
9. Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В. Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности. Журнал сердечная недостаточность. 2011; 12 (6): 364–72.
Drapkina OM, Dubolazova YuV. The use of biological markers in the diagnosis of diastolic heart failure. J Heart Failure. 2011; 12 (6): 364–72.
10. Дуболазова Ю.В. Оценка клинического течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Дуболазова Юлия Викторовна. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). М., 2012.
Dubolazova SE. Assessment of the clinical course of chronic heart failure with preserved ejection fraction. Abstract diss. ... Ph. D. honey. Sciences. Dubolazova Yulia Viktorovna. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Moscow, 2012.
11. Dumic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3: An open-ended story. Biochimica et Biophysica Acta – General Subjects, 2006; 1760 (4): 616–35. DOI: 10.1016/j.bbagen.2005.12.020
12. Lopez-Andrez, Patrick Rossignol, Wafae Iraqi et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction and dyssynchrony: insights from CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. Eur J Heart Fail. 2012; 14 (1).
13. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J Am Coll Cardiol. 1992; 19 (7): 1550–8. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90617-v
14. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Nutrition. 1989; 5 (5): 303–13. PMID: 2520314.
15. De Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. Curr Heart Fail Rep. 2010; 7 (1): 1–8. DOI: 10.1007/s11897-010-0004-x
16. Sharma UC, Pokharel S, Van Brakel TJ et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. Circulation, 2004; 110 (19): 3121–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000147181.65298.4D
17. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2006; 103 (13): 5060–5.
18. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. Peptides. 2019; 111: 18–25. DOI: 10.1016/j.peptides.2018.05.012
19. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. Int J Mol Sci. 2019; 20 (8): 1820. DOI: 10.3390/ijms20081820
20. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. N Engl J Med. 2004; 350 (7): 655–3.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Стяжкина Юлия Александровна – ассистент каф. поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет». E-mail: nadeyulya@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-6259-4592

Гришина Ирина Федоровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет». E-mail: grishif@mail.ru; ORCID: 0009-0005-8643-1825

Перетолчина Татьяна Федоровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. профилактической и семейной медицины, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет». E-mail: estvmed2011@mail.ru; ORCID: 0009-0001-5289-9711

Поletaева Нина Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет». E-mail: ninanova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7674-2893

Николаенко Ольга Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет». E-mail: nickol4@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2364-6085

Поступила в редакцию: 16.11.2023

Поступила после рецензирования: 17.11.2023

Принята к публикации: 23.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Yulia A. Styazhkina – Assistant, Ural State Medical University. E-mail: nadeyulya@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-6259-4592

Irina F. Grishina – Dr. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University. E-mail: grishif@mail.ru; ORCID: 0009-0005-8643-1825

Tatyana F. Peretolchina – Dr. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University. E-mail: estvmed2011@mail.ru; ORCID: 0009-0001-5289-9711

Nina B. Poletaeva – Cand. Sci. (Med.), Ural State Medical University. E-mail: ninanova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7674-2893

Olga V. Nikolaenko – Cand. Sci. (Med.), Ural State Medical University. E-mail: nickol4@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2364-6085

Received: 16.11.2023

Revised: 17.11.2023

Accepted: 23.11.2023



Обзор

Роль контроля гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа

К.В. Овсянников^{1,2}, Е.А. Праскурничий¹¹ Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия;² ФГБУЗ «Клиническая больница №85» ФМБА, Москва, Россия

✉ kvovsn@gmail.com

Аннотация

Хорошо известно, что у пациентов с диабетом 1 и 2-го типа повышены риски клинических осложнений микро- и макрососудистых заболеваний. При этом связь между повышенным уровнем глюкозы и микрососудистыми осложнениями, по-видимому, напрямую коррелирует и в целом специфична для диабета. Однако связь с макрососудистым риском является более сложной, многофакторной и не ограничивается только гипергликемией. В статье рассматривается взаимосвязь микро- и макрососудистого повреждения органов-мишеней при сахарном диабете и сердечно-сосудистого риска. Приводится обзор исследований эффективности снижения уровня глюкозы при диабете 2-го типа в свете сердечно-сосудистой безопасности. Обсуждаются современные методы терапии сахарного диабета. Особое внимание уделено самоконтролю гликемии как одному из важнейших факторов в управлении сахарным диабетом и профилактики осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистый риск, контроль гликемии, самоконтроль.**Для цитирования:** Овсянников К.В., Праскурничий Е.А. Роль контроля гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (8): 74–82. DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00334

Review

Role of glycemetic control in patients with type 2 diabetes mellitus

Konstantin V. Ovsyannikov^{1,2}, Evgeny A. Praskurnichiy¹¹ Biomedical University of Innovation and Continuing Education – branch of Burnazyan Federal Medical Biophysical Center FMBA, Moscow, Russia;² Clinical Hospital No85 FMBA, Moscow, Russia

✉ kvovsn@gmail.com

Abstract

It is well-known that patients with type 1 and 2 diabetes mellitus are at high risk of complications of micro- and macrovascular disease. Furthermore, the relationship between elevated blood glucose levels and microvascular complications is likely to be direct and is generally specific for diabetes. However, the correlation with macrovascular risk is more complex, multifactorial and not limited to hyperglycemia only. The paper considers the relationship between the macro- and microvascular damage to the target organs associated with DM and cardiovascular risk. The review of studies focused on assessing the effectiveness of blood glucose level reduction in type 2 diabetes mellitus in the context of cardiovascular safety is provided. Advanced DM treatment methods are discussed. Special attention is paid to self-monitoring of blood glucose as one of the most important factors of the DM management and prevention of complications.

Key words: diabetes mellitus, cardiovascular risk, glycemetic control, self-monitoring.**For citation:** Ovsyannikov K.V., Praskurnichiy E.A. Role of glycemetic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (8): 74–82 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00334

Снижение уровня глюкозы является наиважнейшей задачей в терапии сахарного диабета (СД). Было показано, что адекватный гликемический контроль снижает микро- и макрососудистый риск у пациентов с СД 1-го типа (СД1). Однако исследования эффективности снижения уровня глюкозы при СД 2-го типа (СД2) не показали значительного положительного эффекта для сердечно-сосудистой системы. Затем произошла смена парадигмы лечения больных СД2 в связи с внедрением новых сахароснижающих средств. Исследования сердечно-сосудистых конечных точек доказали Nb_{A1c} -независимый кардиопротекторный эффект агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (арГПП1) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (НГЛТ-2). Кроме того, ингибиторы НГЛТ-2 снижают риск сердечной недостаточности и

хронической болезни почек. Механизмы этих эффектов, независимых от уровня глюкозы в крови, связанных с действием самих лекарств, до сих пор остаются загадкой. Недавние исследования показали, что арГПП1 могут оказывать противовоспалительное и стабилизирующее бляшки действие, тогда как ингибиторы НГЛТ-2 в первую очередь снижают пред- и постнагрузку сердца и повышают эффективность кардиальной функции. Кроме того, снижение внутрисердечного давления, улучшение энергетического баланса, регуляция водно-электролитного баланса, по-видимому, являются основными механизмами ренопротекции ингибиторами НГЛТ-2. Эти исследования и наблюдения привели к изменениям в клинических рекомендациях и руководствах по лечению СД2. У пациентов с высоким или очень высоким кардиоре-

нальным риском ингибиторы НГЛТ-2 или арГПП1 имеют предпочтительную рекомендацию независимо от исходного уровня гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}) из-за кардиопротекции. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек или с соответствующими рисками предпочтительным выбором являются ингибиторы НГЛТ-2. Таким образом, парадигма лечения сахарного диабета изменилась в сторону использования диабетических препаратов с доказанной защитой органов, улучшающих клинический прогноз. Это называют уходом от глюкозоцентрической концепции лечения СД, при этом растет число экспертов, указывающих на необходимость более сбалансированного подхода.

Риски клинических осложнений микро- и макрососудистых заболеваний повышены у пациентов с СД1 и СД2. При этом связь между повышенным уровнем глюкозы и микрососудистыми осложнениями, по-видимому, напрямую коррелирует и в целом специфична для диабета. Однако связь с макрососудистым риском является более сложной, многофакторной и не ограничивается только гипергликемией. Риск макроангиопатии выходит за рамки уровня глюкозы и может быть связан с ожирением, перераспределением жира и резистентностью к инсулину, оксидативным стрессом, низкоинтенсивным воспалением, дислипидемией и артериальной гипертензией.

Сердечно-сосудистый риск

Группа экспертов ADA по изучению новых факторов риска проанализировала индивидуальные данные более чем 1 млн человек с более чем 135 тыс. смертей [1]. Относительный риск смертности увеличивался примерно в 2 раза при наличии диабета или инфаркта миокарда, почти в 4 раза при их сочетании и почти в 7 раз при наличии дополнительного инсульта.

В Шведском национальном диабетическом регистре 318 083 пациента с СД2 сравнивались с почти 1,6 млн контрольной группы в течение 5–6 лет по сердечно-сосудистым конечным точкам и смертности от всех причин [2]. Пациенты с диагнозом СД в возрасте до 40 лет имели в среднем 2-кратное увеличение риска смертности от всех причин, 2,72-кратное увеличение риска сердечно-сосудистой смертности, 4,77-кратное увеличение риска сердечной недостаточности и 4,33-кратное увеличение коронарного риска. Риск зависел от возраста и больше не увеличивался у людей старше 80 лет.

Для анализа риска смертности у пациентов с диабетом проведено регистровое исследование за 9,5-летний период у 31 987 впервые диагностированных пациентов с диабетом по сравнению со 162 656 контрольными пациентами [3]. За этот период умерло 14% пациентов с диабетом, в сравнении с 8% контрольной группы без диабета. С поправкой на возраст, пол, социально-экономический статус, ожирение, курение и сопутствующие заболевания диабет был связан с 38% относительным риском смертности от всех причин.

В другом систематическом обзоре обобщены опубликованные данные за 10 лет (2007–2017 гг.) о распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)

почти у 5 млн человек с диабетом [4]. У 32,2% больных СД2 имелись клинически выраженные ССЗ, у 14,9% – клинически выраженная сердечная недостаточность и у 10% – инфаркт миокарда.

Показатели смертности пациентов с СД1 проанализированы в исследовании Шведского национальном регистра с 1998 по 2011 г. В этом исследовании средний возраст пациентов составил 35,8 года. За пациентами наблюдали в среднем около 8 лет и сравнивали с лицами из случайной контрольной группы по возрасту, полу и региону. У пациентов с СД1 наблюдалась значительно более высокая общая смертность – 8,0% по сравнению с 2,9% у пациентов без диабета, что соответствует относительному риску 3,52 [5]. Также была проанализирована прогностическая значимость 17 факторов риска смерти, смертности от всех причин, острого инфаркта миокарда или инсульта. Из 32 611 пациентов с СД1 в этой когорте шведского реестра 5,5% умерли в течение 10,4 года. Наиболее сильными предикторами смерти и сердечно-сосудистых конечных точек были Hb_{A1c} , альбуминурия, продолжительность диабета, систолическое артериальное давление и концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности в крови. Увеличение уровня Hb_{A1c} примерно на 1,0% было связано с повышением риска на 22%. Более того, уровни $Hb_{A1c} < 7,0\%$ были связаны со значительно более низким риском [6].

Микрососудистое повреждение органов-мишеней и сердечно-сосудистый риск

Микрососудистые изменения с повышенным риском повреждения органов-мишеней, такие как ретино-, нефро- и невропатия, увеличиваются при диабете. Продолжительность и интенсивность гипергликемии, по-видимому, играют важную роль. При этом клинически актуальный вопрос для стратификации сердечно-сосудистого риска заключается в том, увеличивает ли микрососудистое «повреждение органов-мишеней» также риск макрососудистых осложнений. Чтобы ответить на этот вопрос, в популяционном когортном исследовании с участием 49 027 пациентов с СД2 была проанализирована связь между комбинированной конечной точкой, состоящей из сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, инсульта, и кумулятивным наличием ретиальной, нефро- и периферической невропатии в течение 5,5 года [7]. Каждое микрососудистое повреждение органа-мишени было связано с увеличением сердечно-сосудистого риска примерно на 35–40%. Накопление относительного сердечно-сосудистого риска при наличии одного, двух или трех микрососудистых заболеваний увеличивалось на 32%, 62% и 99% соответственно. Аналогичные тенденции наблюдались в отношении смертности от ССЗ, смертности от всех причин и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Таким образом, микрососудистое повреждение органов-мишеней, по-видимому, указывает или даже опосредует повышенный сердечно-сосудистый риск. Это клинически значимо, поскольку повышение концентрации глюкозы в крови может напрямую влиять на микрососудистые осложнения и эндотелиальную дисфункцию. Однако в то же время частота и прогрессиру-

вание поражения органов-мишеней также модулируются другими факторами, такими как повышенное артериальное давление, курение и т.д. [8, 9].

Роль гипергликемии в развитии микро- и макрососудистых осложнений

Диабет связан не только с повышенным микро- и макрососудистым риском, но также с множеством несосудистых изменений или синдромов. Поскольку диабет как таковой в настоящее время по-прежнему определяется гипергликемией, следует обсудить возможную роль гипергликемии как индикатора, медиатора или модулятора поздних осложнений.

Микрососудистые осложнения, по-видимому, в основном вызваны гипергликемией, при этом важна не только ее величина, но и продолжительность. Однако макрососудистые осложнения чаще вызываются другими факторами, такими как резистентность к инсулину, изменение эктопического накопления жира (например, в печени, скелетных мышцах или сердце), дислипидемия, гипертония, гиперкоагуляция и т.д. Следовательно, эти осложнения не являются специфичными для диабета и могут возникнуть даже до постановки диагноза, например на этапе предиабета или метаболического синдрома [10, 11].

Многочисленные несосудистые изменения не являются специфичными для диабета, но чаще наблюдаются у пациентов с диабетом, например ожирение печени, хроническая обструктивная болезнь легких, некоторые формы рака, депрессия, когнитивные расстройства, остеопороз, заболевания желудочно-кишечного тракта, а также мочеполовой системы, изменения кожи, повышенный риск инфекций, хейроартропатий и т.д.

Роль гипергликемии во многих аспектах сосудистых и других поздних осложнений может варьироваться, т.е. гипергликемия может быть медиатором, модулятором или просто индикатором повышенного риска. Более того, «пороги повреждения» гипергликемии колеблются при различных микро-, макро- и несосудистых осложнениях. Одной из причин этого также может быть то, что функциональная потеря органа-мишени, такого как сетчатка или клубочковая фильтрация, является не только прямым следствием микрососудистых изменений, но также затрагивает и другие несосудистые клетки, например перициты, подоциты и т.д. При этом остается неясным, как именно гипергликемия может вызвать повреждение микрососудов или органов. Одна из распространенных гипотез заключается в том, что гипергликемия приводит к эпигенетическим, и следовательно, долгосрочным изменениям, которые вряд ли будут быстро обратимы при хорошем контроле уровня глюкозы в крови. Кроме того, метаболически ориентированные гипотезы предполагают, что функция, синтез и деградация белков посредством гликозилирования или увеличения поступления субстратов для различных метаболических путей могут косвенно или прямо приводить к нарушениям в клетках и тканях, например эндотелия, нервных клетках, белках крови. Решающую роль играет образование конечных продуктов гликозилирования (AGE), увеличение путей метаболизма сорбита или гексозамина, внутриклеточная ак-

тивация протеинкиназы C за счет увеличения диацилглицерина, а также других сигнальных каскадов и механизмов регуляции генов. Помимо гликозилирования, ключевую биологическую роль в этом сложном процессе на субклеточном уровне может также играть образование активных кислородных радикалов и супероксидов в митохондриях. Клинически важно отметить, что гликозилирование обычно необратимо, т.е. почти нормальный контроль уровня глюкозы в крови не приводит к исчезновению уже существующих изменений, при этом несомненно гарантирует отсутствие дальнейшего ухудшения, а клеточный метаболизм и структура модифицированных белков восстанавливаются в течение длительного времени. Таким образом, ранний и долгосрочный контроль метаболизма глюкозы в крови, особенно у молодых людей, которые еще имеют большую продолжительность жизни, должна являться основной клинической концепцией.

В этом отношении признано, что ранний и достаточный контроль уровня глюкозы может снизить заболеваемость и возможное прогрессирование сосудистых заболеваний. Однако устранение уже установленных нарушений, связанных с длительной гипергликемией, как это происходит у пожилых пациентов с СД2, существенной продолжительностью заболевания или распространенным атеросклеротическим ССЗ, представляется невозможным. В этой связи важным аспектом является то, что новые классы лекарств, такие как арГПП1 и ингибиторы НГЛТ-2, которые оказывают Hb_{A1c} -независимый эффект, защищают от осложнений даже в краткосрочной перспективе.

Исследования эффективности снижения уровня глюкозы при диабете 2-го типа

В исследовании UKPDS случайным образом были распределены 5102 пациента с впервые диагностированным СД2 для интенсивного контроля уровня глюкозы с помощью сульфонилмочевин или инсулина или для лечения только с помощью диеты. Те, у кого на момент включения в исследование была избыточная масса тела, были рандомизированы в интенсивную группу для приема метформина [12, 13]. В анализах группы, получающей препараты инсулина и производные сульфонилмочевин, уровень Hb_{A1c} 7,0% против Hb_{A1c} 7,9% в группе контроля был достоверно связан с относительно сниженным риском комбинированной конечной точки всех осложнений, связанных с диабетом, на 12% и риском микрососудистых заболеваний на 25%, средний срок наблюдения составил 10 лет. Интенсивный контроль также показал тенденцию к снижению риска инфаркта миокарда и отсутствию влияния на риск инсульта. У пациентов с избыточной массой тела метформин обеспечивал лучший контроль уровня глюкозы (Hb_{A1c} 7,4% против 8,0%) и значительно снижал относительный риск инфаркта миокарда на 39% и смертности от всех причин на 36%. Долгосрочное наблюдение за когортой исследования UKPDS предполагает наличие «наследия» сердечно-сосудистых преимуществ раннего и более жесткого контроля гликемии. Аналогичным образом этот вывод наблюдался в ходе долгосрочного наблюдения в ходе исследования по

контролю и осложнениям диабета (DCCT) у пациентов с СД1. Однако результаты следующих исследований эффективности у пациентов с более длительным течением диабета не были столь многообещающими.

В исследовании ACCORD сравнивали интенсивный и стандартный контроль уровня глюкозы у 10 251 пациента с СД2, у которых был высокий риск ССЗ, и достигли уровня HbA_{1c} 6,4% против 7,5% [14]. Это исследование было досрочно остановлено из-за превышения смертности от всех причин в группе интенсивного лечения (257 против 203 событий; $p=0,04$), при этом не наблюдалось существенных различий в первичной комбинированной конечной точке ССЗ – сердечно-сосудистой смерти, инфаркте миокарда и инсульте. В исследовании ADVANCE приняли участие 11 140 пациентов с СД2, у которых на момент включения в исследование были ССЗ, микрососудистые заболевания или другой сосудистый фактор риска [15]. Пациенты случайным образом получали интенсивный контроль уровня глюкозы с помощью гликлазида и других препаратов в интенсивной группе по сравнению со стандартным контролем другими препаратами. Подобно исследованию ACCORD, исследование ADVANCE не показало статистически значимого улучшения комбинированного исхода сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта при интенсивном контроле (достигнутый уровень HbA_{1c} 6,4% против 7,0%), несмотря на 1147 событий. В ходе исследования VADT 1791 пациент с СД2 и неадекватным контролем уровня глюкозы случайным образом получали либо интенсивный, либо стандартный контроль уровня глюкозы [16]. Несмотря на широкое разделение уровней контроля глюкозы (HbA_{1c} 6,9% против 8,4%) и установление 499 первичных серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE), это исследование также не выявило значительного улучшения сердечно-сосудистых исходов при интенсивном контроле. В результате апостериорного анализа данных каждого из этих исследований и подтвержденных долгосрочными наблюдениями UKPDS у пациентов с впервые диагностированным диабетом на момент включения в исследование возникла концепция, что более интенсивный гликемический контроль может быть более безопасным и может иметь более благоприятные сердечно-сосудистые эффекты при условии наиболее раннего вмешательства. Напротив, у пациентов с более длительным течением СД2 и более интенсивным контролем уровня глюкозы с течением времени наблюдалось лишь умеренное влияние на сердечно-сосудистые события. В этом отношении представляют интерес исследования сердечно-сосудистой безопасности, поскольку они направлены на оценку безопасности нового препарата и, возможно, преимущественно независимого от глюкозы эффекта превосходства в заранее определенных конечных точках, таких как сердечно-сосудистые или почечные осложнения.

Исследования сердечно-сосудистой безопасности при сахарном диабете 2-го типа

Исследования сердечно-сосудистой безопасности разработаны таким образом, что исследуемый препарат сравнивается с плацебо, но параметр риска, на который

необходимо оказать влияние, в данном случае HbA_{1c} или уровень глюкозы в крови, также должен быть сравнительно снижен в группе плацебо исследования в соответствии с протоколом исследования для достижения гликемического равновесия. Таким образом, этот дизайн проверяет не только безопасность терапевтической молекулы, но и ее влияние на сердечно-сосудистый риск, независимо от снижения уровня глюкозы в крови. В целом инсулин гларгин [17], инсулин деглудек [18], а также акарбоза [19] и терапия сульфонилмочвиной (в ходе прямых испытаний) [20, 21] нейтральны в отношении сердечно-сосудистой системы. В этом отношении стоит упомянуть, что было показано, что пиоглитазон снижает относительный риск инфаркта миокарда и инсульта у особой популяции пациентов (подгруппа исследования PROACTIVE), т.е. пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку [22]. Исследования сердечно-сосудистой безопасности были проведены для ингибиторов DPP4: алоглиптина, линаглиптина, саксаглиптина и ситаглиптина; соответствующего проспективного исследования конечных точек для вилдаглиптина не проводилось. Эти исследования конечных точек (EXAMINE [23], CARMELINA [24], SAVOR-TIMI 53 [25], TECOS [26]) продемонстрировали безопасность, но не превосходство у пациентов с ранее существовавшими ССЗ или множественными факторами риска для первичной конечной точки, которая в большинстве случаев состоит из сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта. В исследовании SAVOR-TIMI (оценка сосудистых результатов саксаглиптином, зарегистрированных у пациентов с СД и тромбозом при инфаркте миокарда) 16 492 пациента с СД2 и манифестными ССЗ или факторами риска были рандомизированы и находились под наблюдением в среднем в течение 2,1 года. Первичная конечная точка, т.е. сердечно-сосудистая безопасность, была доказана. Однако по сравнению с плацебо в группе лечения наблюдался более высокий уровень госпитализаций по поводу сердечной недостаточности: 3,5% против 2,8%. По этой причине саксаглиптин не рекомендуется пациентам с уже существующей сердечной недостаточностью. Одновременно с этим было показано, что агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (арГПП1) защищают сердечно-сосудистую систему, а ингибиторы натрий-глюкозного котранспорта-2 (НГЛТ2) предоставляют убедительные доказательства кардио- и нефропротекции. Поэтому мы сосредоточимся на клинических данных и потенциальных механизмах, связанных с этими наблюдениями.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа

Терапевтически используемые агонисты рецептора ГПП (глюкагоноподобный пептид 1-го типа) действуют непосредственно через рецептор ГПП-1, что приводит не только к глюкозозависимому метаболически опосредованному высвобождению инсулина из бета-клеток, но также к ингибированию высвобождения глюкагона из альфа-клетки поджелудочной железы. Большинство из препаратов этого класса вводятся подкожно один раз

в день. Помимо эффективного снижения уровня Hb_{A1c} , эта терапия также приводит к клинически значимой потере массы тела. Доказательства кардиопротективного действия агонистов рецепторов ГПП1 основаны на результатах плацебо-контролируемых исследований конечных точек: LEADER для лираглутида [27]; SUSTAIN-6 для семаглутида [28], HARMONY для альбиглутида [29], REWIND для дулаглутида [30]. Эти исследования продемонстрировали значительное снижение 3-балльной конечной точки MACE (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт). В исследовании PIONEER-6 с пероральным семаглутидом первичная конечная точка была отрицательной, но сердечно-сосудистая смертность и смертность от всех причин были снижены [31]. В исследованиях ликсисенатида [32] и эксенатида длительного действия [33] кардиоваскулярных преимуществ продемонстрировано не было. Влияние на снижение частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности не наблюдалось ни в одном исследовании [34]. Поскольку кривые между лечением и плацебо обычно начинали расходиться только примерно через 1 год, предполагается, что кардиопротекторные эффекты обусловлены скорее модуляцией атеросклеротических процессов [35] – вероятно арГПП1 имеют целый спектр эффектов, обеспечивающих предотвращение повреждения сосудистой стенки. К ним можно отнести сахароснижающее действие, снижение массы тела, противовоспалительный эффект, снижение оксидативного стресса, влияние на матриксные протеинкиназы и другие механизмы.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспорта-2

Ингибиторы НГЛТ2 представляют собой группу сахароснижающих веществ, которые приводят к усилению выведения глюкозы с мочой за счет избирательного снижения активности транспортера в проксимальных канальцах почки примерно на 40–60%. В исследовании EMPA-REG OUTCOME [36] приняли участие 7020 пациентов с ранее существовавшими ССЗ в течение среднего периода наблюдения 3,1 года. Изучали эффект 10 мг или 25 мг эмпаглифлозина ежедневно в дополнение к базовой терапии. Первичная конечная точка представляла собой совокупность сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и инсульта и была значительно снижена при относительном снижении риска на 14%; частота событий составила 12,1% в группе плацебо и 10,5% при лечении эмпаглифлозином. Разницы между двумя дозами эмпаглифлозина не было. Компонентный анализ не выявил влияния на нефатальный инфаркт миокарда или инсульт, но сердечно-сосудистая смертность была значительно снижена – относительный риск в активной группе был ниже на 38%, также снизился риск смерти от всех причин. Кроме того, частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности также была значительно ниже: снижение относительного риска составило 35%, и этот эффект стал значимым уже через несколько недель от начала наблюдения. Было также дополнительно проанализировано влияние на функцию почек: заранее заданной вторичной почечной конечной точ-

кой было ухудшение нефропатии (прогрессирование до макроальбуминурии, удвоение уровня креатинина в сыворотке, начало заместительной почечной терапии или смерть по почечным причинам) и частота выявления альбуминурии. Частота или относительный риск ухудшения нефропатии был значительно снижен на 44% при приеме эмпаглифлозина [37]. В программе CANVAS [38] и в исследовании CREDENCE [39] ингибитор НГЛТ-2 канаглифлозин также значительно снижал риск комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт) на 14% и почечные конечные точки. Это подтвердило концепцию снижения кардиоренального риска в случае с другим представителем класса, и возник вопрос, можно ли соблюдать этот принцип действия и с третьим одноклассником, а также интересовала гипотеза о существовании преимуществ в группе пациентов с более низким кардиоренальным риском. В исследовании DECLARE-TIMI 17 160 пациентов с СД2 были обследованы в среднем в течение 4,2 года с дапаглифлозином в дозе 10 мг и без него. У 10 186 из этих пациентов ранее не было атеросклеротического заболевания [40]. Первичный анализ безопасности подтвердил не меньшую эффективность дапаглифлозина в отношении MACE (основных сердечно-сосудистых событий), а анализ эффективности показал значительно более низкую частоту событий для комбинированной конечной точки: сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Субанализ в группе 3586 пациентов с ранее существовавшим инфарктом миокарда показал, что по сравнению с плацебо дапаглифлозин значительно снижал относительный риск MACE на 16% при абсолютном снижении риска на 2,6% [41]. Влияние дапаглифлозина на нефропатию исследовали как комбинированную вторичную конечную точку для почек: снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) на $\geq 40\%$ в мл/мин/1,73 м², новые проявления терминальной хронической почечной недостаточности или смерть вследствие почечных или сердечно-сосудистых причин. Относительный риск развития этой почечной конечной точки был значительно снижен на 24% при приеме дапаглифлозина. У 671 пациента с сердечной недостаточностью и снижением фракции выброса левого желудочка дапаглифлозин также значительно снизил не только количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, но и смертность от ССЗ с относительным снижением риска на 45% по сравнению с плацебо [42]. Эртуглифлозин исследовался в исследовании VERTIS CV у 8246 пациентов с СД2 и ССЗ в течение в среднем 3,5 года [43]. Эртуглифлозин не уступал плацебо в отношении MACE и клинических почечных конечных точек. Однако результаты соответствовали другим ингибиторам НГЛТ2 в отношении снижения количества госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и нивелировании скорости снижения рСКФ. Принимая во внимание эти весьма впечатляющие результаты исследований, оказывающие значительное влияние на риск сердечной недостаточности и почечных осложнений, в значительной степени не связанных с исходным уров-

нем Hb_{A1c} и способностью снижать уровень глюкозы в этих исследованиях, возник вопрос, снижают ли ингибиторы НГЛТ-2 также клинические риски у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью или заболеванием почек с диабетом или без него. В исследование DAPA-HF [44] были включены 4744 пациента с манифестной сердечной недостаточностью и нарушением функции левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$, NT-proBNP ≥ 600 пг/мл), которые получали дапаглифлозин в дозе 10 мг или плацебо в дополнение к существующей стандартной терапии. Исследование было событийно-ориентированным и длилось около 3 лет. Относительный риск первичной конечной точки был значительно снижен на 26% и состоял из сердечно-сосудистой смерти, госпитализации или срочного обращения к врачу по поводу сердечной недостаточности. Не было никакой разницы между группой пациентов с диабетом (42%) и без него. В исследовании EMPEROR-Reduced [45] в течение среднего периода 16 мес обследованы 3730 пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка ($< 40\%$). Относительный риск первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть и госпитализация по поводу сердечной недостаточности) был значительно снижен на 25% независимо от наличия или отсутствия диабета. Таким образом, оба исследования показывают пользу ингибирования НГЛТ2 у пациентов с клинически значимой хронической сердечной недостаточностью, независимо от статуса диабета. Эти данные повлияли на текущие рекомендации по лечению пациентов с хронической сердечной недостаточностью, при этом ингибирование НГЛТ2 является научно обоснованным вариантом лечения.

Исследование CREADENCE [46] у пациентов с хронической болезнью почек было первым исследованием, в котором изучалось влияние ингибитора НГЛТ2, в данном случае канаглифлозина в дозе 100 мг 1 раз в день, в первую очередь на функцию почек. Первичная почечная конечная точка включала терминальную стадию почечной недостаточности (определяемую необходимостью диализа, трансплантации почки или снижением рСКФ до < 15 мл/мин/1,73 м²), удвоение уровня креатинина в сыворотке или смерть по почечным или сердечно-сосудистым причинам. В исследование был включен 4401 пациент с СД2, рСКФ от 30 до 90 мл/мин/1,72 м² и альбуминурией > 300 –5000 мг/г, со средним временем наблюдения 2,62 года. Канаглифлозин значительно снижал относительный риск первичной почечной конечной точки на 30%, относительный риск терминальной почечной недостаточности на 32% и сочетание удвоения уровня креатинина и почечной смерти на 34%. В DAPA-CKD [47] были включены 4304 пациента с рСКФ 25–75 мл/мин/1,73 м² и соотношением альбумина к креатинину в моче 200–5000 мг/г, получавших 10 мг дапаглифлозина или плацебо, с медианным временем наблюдения 2,4 года. Относительный риск комбинированной конечной точки, состоящей из устойчивого снижения рСКФ не менее чем на 50%, терминальной стадии заболевания почек или смерти от

почечных причин, был значительно ниже на 44% в группе дапаглифлозина по сравнению с группой плацебо. Этот эффект был независимо от наличия СД2 или его отсутствия. Таким образом, ингибиторы НГЛТ2 нашли свое место в рекомендациях по лечению хронической болезни почек. При этом следует учитывать, что в настоящее время все еще существуют различия в характеристиках их маркировки у пациентов со сниженной рСКФ в разных странах и регионах мира.

Изменения в руководствах и клинических рекомендациях

Пациенториентированная помощь находится в центре внимания большинства руководств и новых рекомендаций. Основываясь на клинических данных, представленных недавно и обсуждавшихся выше, в настоящее время в рекомендациях при принятии решения о стратегии лечения СД2 в центре внимания не Hb_{A1c} , а клиническая картина и риск сердечно-почечных осложнений выходят на первый план. Рекомендации ESC, подготовленные в сотрудничестве с EASD, включили в себя обширные данные крупных исследований сердечно-сосудистых конечных точек, проведенных в последние годы с использованием новых сахароснижающих препаратов, и привели к новому и более конкретному позиционированию метформина и инновационных сахароснижающих препаратов у пациентов с высоким и очень высоким кардиоренальным риском и СД. Решающим фактором при выборе сахароснижающего препарата для снижения сердечно-сосудистого риска является, прежде всего, уже не целевой показатель Hb_{A1c} , а стратификация риска пациентов с СД. К пациентам с очень высоким риском относятся пациенты с диабетом и установленным ССЗ или поражением органов-мишеней, тремя или более факторами риска или ранним началом СД1 в течение длительного времени (> 20 лет). Пациенты с длительностью диабета ≥ 10 лет без поражения органов-мишеней, но с другим фактором риска относятся к категории высокого риска. В категорию умеренного риска входят молодые пациенты (СД1 – до 35 лет или СД2 – до 50 лет) с длительностью диабета менее 10 лет без других факторов риска. Новый алгоритм снижения сердечно-сосудистого риска с помощью сахароснижающих препаратов у наивных пациентов с СД2 – независимо от уровня Hb_{A1c} – фокусируется на категориях высокого/очень высокого риска. Согласно данным исследований, приведенных выше, пациенты с атеросклеротическим ССЗ или с высоким/очень высоким риском должны получать монотерапию ингибитором НГЛТ2 или агонистом рецептора ГПП1 с рекомендацией класса Ia. Пациентам с существующим или повышенным риском сердечной недостаточности рекомендуются ингибиторы НГЛТ2. Аналогичная рекомендация относится и к нефропротекции в группе больных с высоким риском прогрессирования хронической болезни почек. Ключевой вопрос возник о позиции метформина в качестве стартового базового лечения СД2. Описанные выше исследования сердечно-сосудистых исходов (CVOT – Cardiovascular Outcome Trial) позволяют предположить, что в группах пациентов с кардиоваскулярными рисками, сердечной недостаточ-

ностью и хронической болезнью почек первым выбором должны быть арГПП1 и ингибиторы НГЛТ2, а не метформин. Это подтверждается дальнейшими оценками этих CVOT, показывающими, что метформин не оказывает модулирующего эффекта на защиту от риска со стороны ингибиторов ГПП1 или НГЛТ2 [48, 49].

Влияние гликемического контроля в эпоху негликемического фокуса у больных сахарным диабетом 2-го типа

Изменения в подходах к терапии больных СД сделали возможным персонализировать терапию с учетом тех рисков, которые имеются в каждом конкретном случае. Учитывая данные исследований интенсивного гликемического контроля в случае несвоевременной диагностики и недостижения целей гликемии в течение длительного времени, последующая интенсивная сахароснижающая терапия не приводит к улучшению прогноза в перспективе 4–5 лет, в связи с чем требуется «риск-снижающая терапия». В этом случае применение препаратов из групп НГЛТ2 и арГПП1 принесет дополнительные негликемические эффекты в снижении рисков хронической болезни почек, хронической сердечной недостаточности и атеросклеротических ССЗ, и в связи с этим, действительно, современные клинические рекомендации сфокусированы на выявлении таких рисков и в соответствии с ними и выстраивается стратегия лечения. При этом остаются некоторые аспекты, которые требуют дополнительного уточнения. Уход от глюкоцентрической концепции, когда в клинических рекомендациях при формировании решения об интенсификации терапии не учитывается уровень Hb_{A1c} (что обусловлено высокой сахароснижающей эффективностью и низким риском гипогликемий новых классов сахароснижающих средств), тем не менее формирует отстраненное от решения метаболических нарушений мышление, перенося весь фокус на органопroteкцию. Одновременно с этим необходимо отметить, что основной популяцией пациентов с СД2, у которой наиболее существенны эффекты снижения рисков крупных сердечно-сосудистых событий, являются лица с уже установленными ССЗ. При этом бесполезно помнить и о том, что в случае с недавно манифестированным заболеванием гликемический контроль как раз и будет иметь решающее значение, причем, и это очень важно, в отдаленной перспективе с учетом формирования так называемой положительной метаболической памяти. Учитывая тот факт, что, к сожалению, доля назначений НГЛТ2 и арГПП1 все еще остается достаточно низкой, необходимо максимальные усилия направлять на своевременное выявление СД и предиабета и фокусировать внимание на адекватный гликемический контроль на протяжении всего времени наблюдения таких больных. Кроме того, в недавно опубликованном крупном регистровом исследовании продемонстрировано, что существенное увеличение использования препаратов из групп арГПП1 и ингибиторов НГЛТ2 не привело к изменению статистики смертности от сердечно-сосудистых событий в популяции пациентов с СД2 [50]. Вероятнее всего это связано с тем, что на протяжении

15 лет наблюдения данные по гликемическому контролю в популяции также не претерпевали значимых позитивных изменений [51]. Все это диктует необходимость еще раз пересмотреть подходы к лечению больных СД2, основываясь на более взвешенном, комплексном решении, объединяющем в себе как глюкозоцентрический, так и органопroteктивный риск-модифицирующий подход.

С точки зрения контроля гликемии, что чрезвычайно важно отметить, происходят такие же существенные изменения, как и в фармакотерапии заболевания. Оставляя в стороне возможности непрерывного мониторинга глюкозы, формирование новых параметров контроля течения заболевания, таких как параметры вариабельности гликемии, времени проведенного в целевом диапазоне, необходимо упомянуть и об эволюции портативных анализаторов гликемии. С одной стороны, ужесточение стандартов ISO в 2013 г. привело к более тщательному подходу производителей глюкометров к точности измерений показателей гликемии. Требования к аналитической и клинической точности приборов, оценка влияния интерферирующих факторов как экзогенных, так и эндогенных потребовали проведение качественных клинических исследований, без которых допуск на рынок глюкометров стал существенно ограничен. Все это не могло не повлиять в целом и на качество гликемического контроля в популяции пациентов с СД. Важно отметить, что параллельно с существенным улучшением клинических и аналитических характеристик происходит значительный прогресс в улучшении технических и потребительских свойств приборов. Уменьшение размеров, портативность, отсутствие необходимости подготовки, введения кода, калибровки, простота использования, короткое время ожидания, наличие сигналов, напоминающих о необходимости измерения, снижение количества крови, необходимого для выполнения теста, – все это делает современный самоконтроль глюкозы более комфортным и малообременительным. Некоторые технические решения, такие, например, как технология «Второй шанс», реализованная в глюкометрах Контур Плюс и Контур Плюс Уан компании Ascensia Diabetes Care, позволяют использовать одну и ту же тест-полоску в случае неудачной попытки измерения вследствие недостаточного нанесения капли крови на нее. Кроме того, чрезвычайно важно отметить, что в последнее время появилась техническая возможность соединить глюкометр и смартфон, где в установленное приложение по радиоканалу автоматически поступают параметры гликемии во время каждого измерения, при этом автоматически формируется дневник самоконтроля, создавая объективную картину гликемического контроля пациента. В таком приложении, как, например, Контур Диабитис (Contour Diabetes), есть возможность вносить дополнительные данные, например параметры, связанные с приемом пищи, количество углеводов, физическую нагрузку, а использование глюкометра Контур Плюс Уан (Contour Plus One) автоматически обеспечивает поступление данных гликемии в дневник приложения. Данные из смартфона передаются в облачное

хранилище с неограниченным объемом хранения данных, и что важно, с возможностью дистанционного санкционированного доступа к ним со стороны, например, родственников, родителей, лечащего врача и т.д. Таким образом, использование глюкометра становится более удобным, точным и информативным, с учетом возможности автоматического расчета таких параметров, как среднее значение гликемии, вариабельности, процент измерений в целевом диапазоне, тенденций, динамике числа измерений и многое другое. Возможность формирования визуализации данных в цветном графическом виде делает анализ простым и помогает принимать решения об управлении гликемией более быстро и с минимальными ошибками.

С момента появления первых портативных анализаторов гликемии на рынке до их активного использования в повседневной рутинной жизни каждого пациента с сахарным диабетом прошло несколько десятилетий. За это время число пациентов выросло кратно, при этом и рынок глюкометров стал чрезвычайно экономически привлекательным, что привело к экспоненциальному росту числа производителей данных товаров. С появлением и развитием электрохимического способа анализа концентрации глюкозы технология изготовления глюкометров и тестовых полосок становилась более доступной. Все это, к большому сожалению привело к появлению существенного числа производителей глюкометров, чрезвычайно конкурентных по стоимости их продуктов, качество которых однако чрезвычайно низкое, как с точки зрения использования материала используемого для изготовления приборов, так и с точки зрения точности производящихся измерений гликемии. Все это вызывает значительное беспокойство в среде эндокринологического сообщества. В 2014 году состоялась первая встреча EASD по технологиям, где детально анализировалась ситуация с глюкометрами. Было высказано предложение относиться к медицинским продуктам точно так же, как к лекарствам (Устройства = Фармацевтика), то есть все медицинские продукты, в том числе и глюкометры, должны исследоваться в правильно спланированных и проведенных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). [52]. За прошедшее десятилетие после этого исторического совещания произошел тектонический сдвиг на рынке глюкометров, производители одних пошли по пути серьезного пересмотра требований к своей продукции, проводя ряд РКИ для изучения точности и воспроизводимости результатов, в то время как остальные предпочли ограничиться рынками тех стран, которые не проводили политику ужесточения качества продукции. Компания Асцензия, являясь крупнейшей в этой сфере, выполнила исследования точности измерений всей линейки глюкометров, полностью соответствуя новой парадигме подходов к требованиям в отно-

шении медицинских приборов. В 2017 году исследовательская группа под руководством профессора Timothy Bailey провела определение точности глюкометров Контур Плюс Уан (Contour Plus One) в двух исследованиях в соответствии с критериями ISO 15197:2013. В первом исследовании (лабораторное) образцы капиллярной крови из пальца от 100 субъектов были двукратно протестированы с использованием 3х серий тест-полосок. Во втором исследовании (клиническое) 134 субъекта с диабетом 1 или 2 типа были включены в исследования в 2 клинических центрах. Проводилось сравнение результатов измерений с помощью глюкометра Contour Plus One для проб капиллярной крови из пальца и ладони, выполненных пациентами, которые ранее не пользовались данным глюкометром, и персоналом исследования, а также венозной крови, взятой персоналом, и референтных результатов измерений с помощью лабораторного анализатора. Анализ данных показал, что точность Контур Плюс Уан не только соответствовала, но даже превосходила требования стандарта ISO 15197:2013 как в лабораторных, так и в клинических условиях при использовании необученными субъектами с диабетом [53]. В другом исследовании глюкометра Contour Next One* изучалась точность результатов измерений и ее соответствие критериям точности стандарта ISO 15197:2013 при использовании технологии «Второй шанс» – то есть полученных в результате повторного нанесения крови на тест-полоску в случае недостаточного первого образца. Клиническое исследование проводилось у 52 человек, критерии точности были согласованы с разделом 8.2 стандарта ISO 15197:2013. Все результаты в условиях диапазонов концентрации глюкозы <100 и ≥100 мг/дл в клиническом исследовании находились в пределах ±15 мг/дл или ±15% от контрольных измерений лабораторным анализатором. Эти данные продемонстрировали точность глюкометра Contour Next One и соответствие жестким критериям ISO 15197:2013 в случае повторного использования одной и той же тест-полоски при неудачном нанесении пробы крови в первый раз [54].

Лечение СД в последние 10 лет драматически изменилось как с точки зрения появления новых классов лекарственных препаратов и в целом концепции терапии, так и с точки зрения технических инноваций, делающих контроль гликемии более удобным и точным. Однако при этом остаются неизменными основные вызовы хронического заболевания – ранняя диагностика, своевременная интенсификация, максимальное вовлечение обученного и мотивированного комплаентного пациента и многофакторный контроль с возможностью ранней органопroteкции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

*Алгоритм систем Contour Next One и Contour Plus One идентичен. Система Contour Next One представлена в США и странах Европы

Литература / References

- Davies MJ, D'Álessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes EASD. *Diabetologia*. 2018; 61: 2461–98.
- Sattar N, Rawshani A, Franzen S et al. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. *Circulation*. 2019; 139: 2228–37.
- Zucker I, Schohat T, Dankner R, Chodick G. New onset diabetes in adulthood is associated with a substantial risk for mortality at all ages: a population based historical cohort study with a decade-long follow-up. *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16: 105. DOI: 10.1186/s12933-017-0583-x
- Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17: 83. DOI: 10.1186/s12933-018-0728-6
- Lind M, Svensson A-M, Kosiborod M et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1972–82.
- Rawshani A, Rawshani A, Sattar N et al. Relative prognostic importance and optimal levels of risk factors for mortality and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019; 139: 1900–12.
- Brownrigg JRW, Hughes CO, Burleigh D et al. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level-cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4: 588–97.
- Climie RE, Gallo A, Picone DS et al. Measuring the interaction between the macro- and micro-vasculature. *Front Cardiovasc Med*. 2019. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00169
- Ziegler T, Rahmann FA, Jurisch V, Kupatt C. Atherosclerosis and the capillary network; pathophysiology and potential therapeutic strategies. *Cell*. 2020; 9 (1): 50. DOI: 10.3390/cells9010050
- Rask-Madsen C, Kahn CR. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32: 2052–9.
- Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2019; 129: 3990–4000.
- U.K. Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352: 837–53.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). *BMJ*. 2000; 321: 405–12.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. for The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545–59.
- Heller SR on behalf of the ADVANCE collaborative group. A summary of the ADVANCE trial. *Diabetes Care*. 2009; 32 (Suppl. 2): S357–S361.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 129–39.
- The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012; 367: 319–28.
- Marso SP, McGuire DK, Zinman B et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377: 723–32.
- Holman RR, Coleman RL, Chan JCN et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose intolerance (ACE): a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 877–86.
- Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 887–97.
- Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 322: 1155–66.
- Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2016; 374: 1321–31.
- Zannad F, Cannon CP, Cushman WC et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015; 385: 2067–76.
- Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 32: 69–79.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1317–26.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 232–42.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2016; 375: 311–22.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2016; 375: 1834–44.
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 392: 1519–29.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394: 121–30.
- Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 381: 841–51.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2247–57.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1228–39.
- Lim S, Kim KM, Nauck MA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: class effects versus individual patterns. *Trends Endocrinol Metab*. 2018; 29: 238–48.
- Marx N, Libby P. Cardiovascular benefits of GLP-1 receptor agonism. *JACC Basic Transl Sci*. 2018; 3: 858–60.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2117–28.
- Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 323–34.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377: 644–57.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2295–306.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380: 347–57.
- Furtao RHM, Bonaca MP, Raz I et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and previous myocardial infarction. Subanalysis from DECLARE-TIMI 58 trial. *Circulation*. 2019; 139: 2516–27.
- Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019; 139: 2528–36.
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020; 383: 1425–35.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381 (21): 1995–2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020. 383: 1413–24.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2295–306.
- Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020; 383: 1436–46.
- Marx N. Reduction of cardiovascular risk in patients with T2DM by GLP-1 receptor agonists: a shift in paradigm driven by data from large cardiovascular outcome trials. *Eur Heart J*. 2020; 41: 3359–62.
- Sattar N, McGuire DK. Prevention of CV outcomes in antihyperglycemic drug-naïve patients with type 2 diabetes with, or at elevated risk of, ASCVD: to start or not to start with metformin. *Eur Heart J*. 2021; 42: 2574–76.
- Fang M. Trends in Diabetes Treatment and Control in U.S. Adults, 1999–2018. *N Engl J Med*. 2021; 384 (23): 2219–28. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34107181/>
- Gregg EV, Hora I, Benoit SR. Resurgence in Diabetes-Related Complications. *JAMA*. 2019; 321 (19): 1867–8. DOI: 10.1001/jama.2019.3471
- Heinemann L. EASD diabetes technology meeting: medical associations are on track. *J Diabetes Sci Technol*. 2014 Jul;8(4):900–3. doi: 10.1177/1932296814534630. Epub 2014 May 18. PMID: 24876444; PMCID: PMC4764238.
- Bailey TS, Wallace JF, Pardo S, Warchal-Windham ME, Harrison B, Morin R, Christiansen M. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol*. 2017 Jul;11(4):736–743. doi: 10.1177/1932296816680829. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28617617; PMCID: PMC5588817.
- Harrison B, Brown D. Accuracy of a blood glucose monitoring system that recognizes insufficient sample blood volume and allows application of more blood to the same test strip. *Expert Rev Med Devices*. 2020 Jan;17(1):75–82. doi: 10.1080/17434440.2020.1704253. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31825686.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Овсянников Константин Валерьевич – канд. мед. наук, проф. каф. терапии, ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, руководитель эндокринологического центра ФГБУЗ «Клиническая больница №85». E-mail: kvovsn@gmail.com

Праскурничий Евгений Аркадьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России. E-mail: praskurnichy@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9523-5966

Поступила в редакцию: 08.10.2023

Поступила после рецензирования: 16.10.2023

Принята к публикации: 16.10.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Konstantin V. Ovsyannikov – Cand. Sci. (Med.), Biomedical University of Innovation and Continuing Education, Head of the Endocrinology Center, Clinical Hospital No85. E-mail: kvovsn@gmail.com

Evgeny A. Praskurnichiy – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Biomedical University of Innovation and Continuing Education. E-mail: praskurnichy@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9523-5966

Received: 08.10.2023

Revised: 16.10.2023

Accepted: 16.10.2023



Обзор

Гастроэнтерологические проблемы бариатрической хирургии

Е.Ю. Плотникова¹✉, Г.И. Колпинский¹, И.Н. Семенчук², К.А. Краснов¹

¹ФГБОУ «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия;

²ГБУЗ «Березовская городская больница им. А.М. Назаренко», г. Березовский, Кемеровская область, Россия

✉eka-pl@rambler.ru

Аннотация

Диетический дисбаланс и переедание могут привести к распространенному сегодня заболеванию – ожирению. Помимо эстетических соображений, ожирение определяется как избыток жировой ткани, который может привести к серьезным проблемам со здоровьем и предрасполагать к ряду патологических изменений и клинических заболеваний, таких как диабет, гипертония, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, обструктивное апноэ во сне, депрессия, артропатии, связанные с массой тела, а также рак эндометрия и молочной железы. Масса тела, превышающая идеальную для возраста, пола и роста на 20%, представляет собой серьезный риск для здоровья. Бариатрическая хирургия – это комплекс хирургических методов лечения патологического ожирения, когда другие методы лечения, такие как диета, повышенная физическая активность, изменение поведения и лекарства, не дали результата. Двумя наиболее распространенными процедурами, используемыми в настоящее время, являются рукавная гастрэктомия и желудочное шунтирование по Ру. Эти процедуры приобрели популярность в последнее время и в целом считаются безопасными и эффективными. В статье описаны распространенные и стандартные нарушения в системе пищеварения, возникающие после бариатрических операций. Также приводится клинический пример истории пациента после рукавной резекции желудка, который не наблюдался и не проводил стандартных необходимых постоперационных мероприятий.

Ключевые слова: бариатрическая хирургия, отдаленные результаты, ожирение, желудочное шунтирование по Ру, рукавная гастрэктомия, гастроэнтерологические последствия бариатрической операции, эффективность, безопасность, качество жизни.

Для цитирования: Плотникова Е.Ю., Колпинский Г.И., Семенчук И.Н., Краснов К.А. Гастроэнтерологические проблемы бариатрической хирургии. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (8): 83–92. DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00335

Review

Gastroenterological problems of bariatric surgery

Ekaterina Yu. Plotnikova¹✉, Gleb I. Kolpinsky¹, Irina N. Semenchuk², Konstantin A. Krasnov¹

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia;

²Berezhovsk City Hospital named A.M. Nazarenko, Berezhovsky, Kemerovo region, Russia

✉eka-pl@rambler.ru

Abstract

Dietary imbalances and overeating can lead to a common disease today - obesity. Apart from aesthetic considerations, obesity is defined as an excess of adipose tissue, which can lead to serious health problems and predispose to a number of pathological changes and clinical diseases such as diabetes, hypertension, atherosclerosis, coronary heart disease, obstructive sleep apnea, depression, arthropathy weight-related diseases, as well as endometrial and breast cancer. Body weight exceeding the ideal weight for age, sex and height by 20% poses a serious health risk. Bariatric surgery is a comprehensive surgical treatment for morbid obesity when other treatments such as diet, increased physical activity, behavior modification and medications have failed. The two most common procedures used today are sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass. These procedures have gained popularity recently and are generally considered safe and effective. The article describes common and standard disorders in the digestive system that occur after bariatric surgery. A clinical example of a patient's history after sleeve gastrectomy is also given, who was not observed and did not carry out the standard necessary postoperative measures.

Key words: bariatric surgery, long-term results, obesity, Roux-en-Y gastric bypass, sleeve gastrectomy, gastroenterological consequences of bariatric surgery, effectiveness, safety, quality of life.

For citation: Plotnikova E.Yu., Kolpinsky G.I., Semenchuk I.N., Krasnov K.A. Gastroenterological problems of bariatric surgery. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (8): 83–92 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00335

Ожирение, признанное хроническим заболеванием, связано с системным воспалительным процессом низкой степени тяжести и иммунной дисфункцией [1, 2]. Предполагается, что длительное состояние воспаления приводит к нарушению гомеостатических механизмов и, как следствие, к метаболическим расстройствам, обычно связанных с ожирением опосредованными не до конца изученными путями, включающими продукцию цитокинов, адипокинов, гормонов и реагентов острой фазы [3]. Эпидемия ожирения продолжает расти во

всем мире [4, 5]. На сегодняшний день опубликованы сотни исследований о мировой эпидемии ожирения и глобальном опыте метаболической и бариатрической хирургии (БХ), что значительно улучшило понимание ожирения и его лечения [6, 7].

Глобальные рекомендации по БХ были установлены после консенсусной конференции Национального института здравоохранения в 1991 г. Именно тогда было признано, что проводимые ранее бариатрические операции, такие как еюноилеальное шунтирование, несут

существенные долгосрочные риски. Таким образом, идея хирургического лечения ожирения в первую очередь была отвергнута. В течение следующих нескольких лет ограниченные доказательства безопасности и эффективности БХ были опровергнуты. Впоследствии консенсусная комиссия решила, что такие пособия, как желудочное шунтирование по Ру (RYGB) и вертикальная гастропластика (VGB), безопасны и эффективны для пациентов с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м² или с ИМТ ≥ 35 кг/м² и сопутствующими медицинскими осложнениями ожирения [8]. В итоге был установлен ранее отсутствовавший стандарт практики, и в это же время данный вид хирургии был узаконен как хирургическая дисциплина. С тех пор база клинических данных по БХ значительно выросла.

БХ в настоящее время является единственным эффективным методом лечения патологического ожирения, который приводит к существенной и устойчивой потере массы тела, ремиссии сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением, и улучшению качества жизни в долгосрочной перспективе [9–11]. В многочисленных исследованиях по БХ сообщалось о значительном улучшении метаболических заболеваний, а также снижении общей смертности, что еще раз подтверждает важность этого метода лечения [13, 14]. Одновременно широко сообщается о безопасности БХ [15–17]. Послеоперационная смертность очень низкая и колеблется от 0,03% до 0,2% [18]. Таким образом, неудивительно, что бариатрические операции стали одними из наиболее часто выполняемых операций в общей хирургии [19].

Ежегодное количество бариатрических процедур, выполняемых во всем мире, в настоящее время составляет около 700 тыс. Двумя наиболее распространенными бариатрическими процедурами являются лапароскопическая рукавная резекция желудка (LSG) и лапароскопическое шунтирование желудка по Ру (LRYGB) (см. рису-

нок). Лапароскопическая рукавная гастрэктомия является наиболее часто выполняемой бариатрической процедурой с 2014 г. и до сих пор демонстрирует устойчивый ежегодный рост как количества, так и доли всех бариатрических хирургических процедур [20]. Этот сдвиг в глобальном предпочтении LSG по сравнению с LRYGB произошел до того, как были доступны адекватные долгосрочные данные по LSG [21]. В настоящее время бариатрические операции выполняются с использованием минимально инвазивных хирургических подходов (лапароскопических или роботизированных).

Россия имеет свой Национальный бариатрический реестр, который был создан в 2013 г. [23]. Это ресурс, где все бариатрические хирурги России вносят данные о проведенных операциях, наблюдениях за пациентами и, по возможности, результаты их похудения. С 2013 по 2020 г. в России выполнено 16 980 бариатрических операций. Самой популярной операцией в России в этот период стала продольная резекция желудка (49% всех операций). Бандажирование желудка (пик популярности – 2013–2015 гг.) и мини-желудочное шунтирование желудка (активно набирает популярность в последние годы) расположились соответственно на втором и третьем местах [24]. А за последние три года по сегодняшний день в России проведено еще 18 245 бариатрических операций, из них 51% – LSG [23].

S. Grönroos и соавт. в рандомизированном клиническом исследовании с участием 240 пациентов с морбидным ожирением выявили, что среднее процентное снижение лишней массы тела за 7 лет составило 47% после LSG против 55% после LRYGB, но разница не была клинически значимой. Качество жизни, связанное с заболеванием, и общее качество жизни в обеих группах были схожими [25].

БХ имеет значительные преимущества для здоровья, такие как уменьшение гипергликемии или нормализация уровня глюкозы в крови, снижение артериального

Распространенные бариатрические операции [22]: а – регулируемый желудочный бандаж; б – рукавная гастрэктомия (LSG); в – шунтирование желудка по Ру (LRYGB)

Common bariatric surgery procedures [22]: a – Adjustable gastric band; b – Sleeve gastrectomy (LSG); c – Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB)



давления и уровня холестерина, а также улучшение состояния при обструктивном апноэ во сне, микро- и макрососудистых осложнениях, связанных с диабетом. Хирургические методы бариатрических вмешательств разнообразны и включают в себя разные вмешательства. Когда они включают «обход» двенадцатиперстной кишки, также происходит снижение гормона грелина и увеличение GLP-1 (глюкагоноподобный пептид 1) и PYY (панкреатический тирозин-тирозиновый пептид), что улучшает чувствительность к инсулину, а также другие метаболические параметры [26].

БХ приводит к более значительному снижению массы тела и гораздо эффективнее при лечении диабета 2-го типа у пациентов с ожирением, чем нехирургические методы лечения. Долгосрочные наблюдения также показали, что достигнутые результаты сохраняются более пяти лет после операции. Однако факторы прогнозирования долгосрочных осложнений, долгосрочной выживаемости, а также влияния на психическое здоровье пациентов и затраты на восстановление должны постоянно обновляться [27].

БХ, как и любые другие хирургические пособия, имеет свои риски, некоторые из них представляют собой опасные для жизни долгосрочные осложнения алиментарного характера. Часто после этой процедуры у пациентов развивается анемия сложного генеза, происходят потери кальция и витаминов, которые необходимо замещать на протяжении всей жизни. Некоторые из потенциально тяжелых осложнений БХ – это дефицит микро- и макронутриентов. Кроме того, могут возникать стеноз и/или изъязвление анастомоза, рефлюкс-эзофагит и другие заболевания желудочно-кишечного тракта, а также желчнокаменная болезнь, стеатогепатит, изменение фармакокинетики и фармакодинамики пероральных лекарственных препаратов [28–30]. Дополнительные риски, которые часто упускаются из виду: рецидивирующий оксалатно-кальциевый уролитиаз и остеопороз. Оба осложнения чаще описываются после LRYGB, минующей двенадцатиперстную кишку, где преимущественно всасывается кальций. К сожалению, после LRYGB было описано повышенное выделение оксалатов, которое обычно трудно поддается лечению. Низкий уровень кальция в моче согласуется с мальабсорбцией кальция. Несмотря на это, остеопороз, связанный с LRYGB, не связан с изменениями массы тела или метаболизмом витамина D [31].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Ожирение является важным фактором риска развития ГЭРБ и связанных с ним осложнений. Обычно снижение массы тела после модификации образа жизни значительно облегчает симптомы ГЭРБ. Что касается БХ и ее влияния на ГЭРБ, исследования показали несоответствие между различными типами БХ. LSG связана с увеличением заболеваемости ГЭРБ после этой процедуры за счет уменьшения послеоперационного угла Гиса и повышения внутрижелудочного давления. Бандажирование желудка улучшает симптомы ГЭРБ в краткосрочной перспективе; однако у небольшой группы пациентов в долгосрочной перспективе возвращаются симптомы рефлюкса и эзофагита. Наиболее эффективной бариатрической процедурой для облегчения ГЭРБ является LRYGB, эффективность которой, как сообщается, аналогична эффективности фундопликации по Ниссену. Поскольку бариатрические операции по-разному влияют на анатомию и физиологию желудочно-кишечного тракта, важно оценивать сопутствующие заболевания пациентов при рассмотрении различных вариантов бариатрических операций. На основании анализа исследований Т. Stefura и соавт. показали, что LRYGB обеспечивает наилучшее облегчение симптомов, связанных с ГЭРБ и сопутствующими заболеваниями [32]. Некоторые авторы сообщают о формировании пищевода Барретта de novo после LSG [33, 34].

Демпинг-синдром. Его распространенность составляет 75% после операции шунтирования по Ру и 45% после вертикальной рукавной резекции желудка [35]. Выделяют два типа демпинг-синдрома.

Ранний демпинг-синдром возникает в ближайшем постпрандиальном периоде (через 10–30 мин) вследствие воздействия на тонкую кишку непереваренных углеводов. Они вызывают внутрипросветную кишечную гиперосмолярность, которая приводит к вторичной осмотической диарее с попаданием интерстициальной и внутрисосудистой жидкости в просвет кишки. Связанная с этим потеря эндovasкулярного объема часто приводит к артериальной гипотензии. Этот общий процесс активирует вазоактивные кишечные пептиды (нейротензин, VIP, серотонин, вещество Р и катехоламины), которые вызывают сердцебиение, потоотделение и ощущение «приливов» [36].

Опросник Sigstad для диагностики демпинг-синдрома [42]
Sigstad's scoring questionnaire for the diagnosis of dumping syndrome [42]

| Симптомы | Баллы | Симптомы | Баллы |
|--------------|-------|------------------|-------|
| Шок | +5 | Головокружение | +2 |
| Обморок | +4 | Головная боль | +1 |
| Желание есть | +4 | Гиперсаливация | +1 |
| Одышка | +3 | Тошнота | +1 |
| Усталость | +3 | Вздутие живота | +1 |
| Сонливость | +3 | Урчание в животе | +1 |
| Сердцебиение | +3 | Отрыжка | -1 |
| Беспокойство | +2 | Рвота | -4 |

Синдром позднего демпинга, в свою очередь, проявляется через 2–4 ч после приема пищи по типу гипогликемии, которая может привести к утрате сознания, судорогам или даже смерти. В случае шунтирования по Ру распространенность такого демпинг-синдрома составляет 0,2–6,6% [37]. Одним из наиболее широко распространенных патофизиологических механизмов является быстрое всасывание глюкозы, которое стимулирует высвобождение энтероглюкагона и вызывает гиперинсулинемию, приводящую к гипогликемии [36]. Другие исследования связывают гипогликемию с нарушением функции бета-клеток поджелудочной железы, вторичной по отношению к диабету до операции и/или резистентности к инсулину, что приводит к гиперсекреции инсулина [38, 39]. Более поздние исследования показали, что в случае ускоренного опорожнения желудка возникает гиперсекреция и/или гиперчувствительность глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1). Этот пептид стимулирует выработку инсулина, тем самым вызывая гипогликемию [40, 41]. Диагноз ставится на основании опросника Sigstad (диагноз подтверждается при сумме >7 баллов; см. таблицу) и/или пероральном тесте на глюкозу, который включает в себя введение большой дозы глюкозы для провокации симптомов [42].

Постваготомический синдром. Ваготомия может быть выполнена намеренно, чтобы вызывать быстрое насыщение, или случайно, как интраоперационное осложнение [43]. Характерные клинические признаки включают быстрое чувство насыщения, рвоту, а в 10% случаев может возникнуть диарея. В патофизиологические механизмы, лежащие в основе этих симптомов, вовлечены измененная микробиота, гипомоторика и желудочная гипохлоргидрия. Октреотид может быть хорошим вариантом лечения диареи, вызванной постваготомическим синдромом [44].

Синдром короткой кишки. Синдром короткой кишки возникает примерно у 4–6,4% всех пациентов после LRYGB из-за чрезмерного уменьшения площади всасывающей поверхности кишечника. Не существует достаточно чувствительного или специфического теста для диагностики синдрома короткой кишки, поэтому данный диагноз определяется как диагноз-исключение. Лечение состоит из поддерживающих мероприятий в виде энтерального питания. Если возможно, следует попытаться восстановить нормальную анатомию с помощью реверсивной хирургии. В рефрактерных случаях рекомендуется парентеральное питание [45].

Мальабсорбция углеводов. Существует несколько типов мальабсорбции углеводов, наиболее важными из которых являются лактоза, фруктоза и сахароза. Лактоза – это углевод, который усваивается под действием фермента лактазы. Влияние БХ как феномена, усугубляющего это состояние, неясно, хотя одно скандинавское исследование продемонстрировало, что уровень непереносимости лактозы наблюдается у 30% пациентов после бариатрических операций [46]. Когда лактоза не всасывается, она достигает толстой кишки неповрежденной, создавая гиперосмолярное состоя-

ние, вызывающее осмотическую диарею. Кроме того, сапрофитная флора толстой кишки метаболизирует лактозу с образованием короткоцепочечных жирных кислот, углекислого газа, водорода и метана. Это, в свою очередь, приводит к характерной клинической триаде: вздутию живота, диарее и метеоризму. Диагностика мальабсорбции лактозы основывается на реакции пациента на тестовую диету. Также можно провести водородный дыхательный тест с лактозой, хотя его информативность после БХ ограничена. Лечение основано на диете, исключаящей лактозу, и/или заместительной терапии лактазой [47].

Мальабсорбция белка. Большинство макро- и микроэлементов, включая белки, всасываются в средней и дистальной части тощей кишки [48]. Некоторые методы БХ, например LRYGB, выключают эти сегменты, что может привести к нарушению белковой мальабсорбции. Гипоальбуминемия возникает у 18% всех пациентов, перенесших операцию по выключению двенадцатиперстной кишки [49]. Гипоальбуминемия, в свою очередь, связана с диареей или алиментарной недостаточностью питания и сходна с болезнью Квашиоркора [50]. Парентеральное питание считается важным терапевтическим вариантом. В определенных ситуациях следует предпринять попытки восстановить анатомию путем реверсивной хирургии.

Кишечная микрофлора. Хирургическое лечение ожирения приводит к изменениям кишечной микробиоты (КМ) или микробного пейзажа кишечника. У пациентов, перенесших RYGB, в большинстве исследований наблюдалось увеличение количества *Bacteroidetes* (B), *Actinobacteria* (A), *Proteobacteria* (P) и их разнообразия, причем соотношение *Firmicutes* (F)/B не было постоянным. Было продемонстрировано, что LRYGB, в отличие от LSG, существенно уменьшает разнообразие кишечной микробиоты [51] параллельно с увеличением доли *Gammaproteobacteria* и уменьшением количества *Clostridium* [52]. После LSG наблюдалось увеличение доли B и P, при этом не было сообщений об A или консенсуса по соотношению F/B. При обеих хирургических процедурах сообщалось об уменьшении доли F. Масштаб изменений численности бактерий также неизвестен. Результаты противоречивы, различаются в зависимости от хирургической процедуры и могут меняться в зависимости от изучаемого послеоперационного периода; таким образом, невозможно сказать, будут ли изменения в КМ постоянными. Кроме того, в доступной литературе невозможно провести различие между тем, вызваны ли изменения проведением LSG (гормональными, анатомическими, функциональными и микробиологическими факторами), а не изменениями в диете и образе жизни, которые также происходят после операции. На данный момент нецелесообразно указывать величину влияния изменений КМ как фактора, способствующего снижению массы тела и улучшению метаболизма после БХ [53]. Интересно, что изменения КМ после БХ в настоящее время предлагаются как один из механизмов, объясняющих благоприятные клиниче-

ские результаты БХ, которые позволяют частично купировать дисбиоз слизистой оболочки желудка, наблюдаемый при ожирении. Некоторые из характеристик КМ, измененных после БХ (состав с точки зрения бактерий и функций), связаны с положительными результатами БХ, такими как снижение массы тела и/или улучшение метаболизма. Тем не менее изменения КМ после БХ демонстрируют значительную вариабельность от одного пациента к другому. Таким образом, все еще необходимы дальнейшие исследования большого размера выборки, чтобы полностью расшифровать роль КМ в клинических улучшениях, наблюдаемых после бариатрической операции [54].

Синдром избыточного бактериального роста (SIBOS), определяемый как избыточное количество бактерий в тонкой кишке [55], имеет распространенность 2,5% у здоровых людей [56] и до 41% у пациентов с ожирением [57]. После бариатрических операций существует повышенный риск формирования избыточного бактериального роста из-за хирургических анастомозов [58]. По сути, зоны анастомоза представляют собой точки измененной подвижности, особенно анастомозы «конец в бок», где имеется слепой конец, действующий как резервуар. Клинические проявления избыточного бактериального роста включают диарею и боли в животе, иногда сопровождающиеся внекишечными проявлениями, такими как полиартрит и поражения кожи [59]. В идеале диагноз основывается на посеве аспирата тощей кишки (>104 КОЕ/мл), хотя доступность этого метода низкая. В клинической практике обычно проводят водородный дыхательный тест с глюкозой/лактозой (ЛВДТ), имеющий чувствительность и специфичность 62% и 83% соответственно [60]. Бразильская группа исследователей описала частое возникновение избыточного бактериального роста в культе желудка после LRYGB или LSG у пациентов с морбидным ожирением при оценке после среднего периода наблюдения 7,3 года [59]. Последствия SIBOS после БХ не изучены. Питательные вещества, непереваренные в тонкой кишке из-за SIBOS, могут привести к повышению уровня коротко- и среднецепочечных жирных кислот в результате их метаболизма в толстой кишке, что приводит к более высокому поглощению калорий [61, 62]. Однако данные об ожидаемом снижении массы тела противоречивы [63]. Измененная анатомия с исключенными сегментами тонкой кишки серьезно затрудняет диагностические мероприятия; аспирация и посев могут оказаться невозможными, несмотря на передовые эндоскопические методы, а тестирование дыхания лежит в основе тех же ограничений [64].

SIBOS может проявляться более серьезными симптомами. В серии случаев у двух пациенток, перенесших LRYGB, наблюдалось повышение уровня выдыхаемого водорода (ЛВДТ) в сочетании со снижением общей массы тела на 52% и 34% в течение 21 и 15 мес после операции соответственно, сопровождалось астенией, алопецией, отеками и гипоальбуминемией (до 24 г/л и 34 г/л соответственно). Обе пациентки получали

30-дневную терапию ципрофлоксацином и тетрациклином, что привело к разрешению их симптомов [65]. Хотя ретроспективный характер исследований и небольшой размер выборки не позволяют сделать убедительные выводы о роли SIBOS как потенциальной причины стойкого дефицита витаминов и общей белковой недостаточности у пациентов, перенесших бариатрическую операцию, необходимо применять диагностику с помощью ЛВДТ и антибиотикотерапию при необходимости. Своевременная диагностика SIBOS у бариатрических пациентов с аномальными желудочно-кишечными симптомами может помочь в выборе соответствующей антибиотикотерапии и предотвратить потенциальную заболеваемость, вызванную длительным дефицитом витаминов, желудочно-кишечными расстройствами, общей белковой недостаточностью и/или субоптимальным снижением массы тела. При правильной терапии можно добиться облегчения симптомов у этих пациентов и предотвращения развития серьезных осложнений, таких как энцефалопатия Вернике [66].

Антибиотик-ассоциированные кишечные осложнения. БХ в сочетании с антибиотикотерапией – либо в качестве профилактики, либо в качестве терапии в случае осложнений – является фактором риска колита, вызванного *C. difficile* [67]. Это заболевание проявляется воспалительным колитом, вызывающим вторичную диарею и энтеропатию с потерей белка. Его следует заподозрить, если острая диарея возникает в ближайшем послеоперационном периоде или после операции на фоне предшествующей терапии антибиотиками. Диагноз основывается на обнаружении микробного токсина в кале. Обычно лечение проводится только пероральными антибиотиками, метронидазолом и ванкомицином. Учитывая анатомические изменения после БХ и фармакокинетику метронидазола (он почти полностью всасывается в тонкой кишке), внутривенный ванкомицин может быть предпочтительным вариантом первичного лечения [68]. Трансплантация фекальной микробиоты является новым методом лечения рецидивирующих инфекций, который также вызвал интерес в бариатрическом сообществе из-за его влияния на уменьшение массы тела [69].

Мальабсорбция желчных кислот. Нарушение всасывания солей желчных кислот вызывает диарею без болей в животе. Роль желчных кислот в развитии морбидного ожирения, его коморбидности и снижения массы тела у постбариатрических пациентов вызывает повышенный интерес, поскольку они, по-видимому, играют важную роль в послеоперационном метаболическом улучшении. Целью интереса являются FX- и TGR5-рецепторы и их влияние на метаболизм желчных кислот с последующим усилением гормонального, в частности инкретинового, ответа и изменением состава кишечной микробиоты [70, 71]. Соли желчных кислот преимущественно всасываются в подвздошной кишке (95%), а любые анатомические или функциональные изменения на уровне подвздошной кишки, вызванные БХ, могут привести к нарушению всасывания солей

желчных кислот. Заболевание может быть также связано с холецистэктомией (до или одновременно с бариатрической операцией) и ваготомией [72].

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЕPI). LSG и LRYGB могут сформировать вторичную ЕPI, приводящую к стеаторее [73, 74] с последующим дефицитом жирорастворимых витаминов. В зависимости от варианта LRYGB, проксимального или дистального, распространенность ЕPI составляет до 19–48% соответственно [73]. Изменения калорийности, состава и физических свойств блюд после LRYGB приводят к снижению и несоординированности реакции поджелудочной железы на пищевые стимулы. Измененная анатомия после LRYGB приводит к сокращению времени контакта ферментов с химусом. Кроме того, деградация ферментов поджелудочной железы ускоряется при отсутствии химуса в билиопанкреатическом отделе двенадцатиперстной кишки [75]. В редких случаях выполняется левосторонняя резекция поджелудочной железы по поводу демпинг-синдрома, что приводит к первичной эндо- и экзопанкреатической недостаточности [76]. Тестирование на ЕPI оказывается трудным из-за измененной анатомии. Заместительная терапия ферментами поджелудочной железы с удалением их кислотоустойчивого покрытия является основой лечения ЕPI [75].

Запор является частым побочным эффектом после желудочного бандажирования, LSG и LRYGB. Его распространенность после бариатрических процедур колеблется от 7% до 39%. Этиология включает недостаточное потребление жидкости в послеоперационной диете, применение витаминных и минеральных добавок, таких как кальций и железо, а также применение опиоидов в качестве послеоперационных анальгетиков. Диетологическое лечение должно быть сосредоточено на повышенном потреблении воды или негазированных сладких напитков и пищевых волокон, содержащихся в фруктах, овощах и цельнозерновых крупах [77, 78].

Холелитиаз. Распространенным поздним послеоперационным осложнением со стороны желудочно-кишечного тракта, возникающим при быстром снижении массы тела в результате БХ, является образование камней в билиарном тракте [79]. Частота развития желчных камней после БХ колеблется от 22% до 71% [80, 81]. При оценке эффективности урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в снижении образования желчных камней при бандажировании желудка и LRYGB исследования показали значительно более низкие показатели образования желчных камней в этих группах по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо или ибупрофен соответственно [82]. Таким образом, рекомендуется регулярное использование УДХК во время быстрого снижения массы тела (6 мес после LRYGB), что снижает скорость образования желчных камней до менее чем 5% [83, 84]. УДХК значительно снижает риск образования как бессимптомных, так и симптоматических желчных камней после бариатрической операции. Доза не менее 600 мг/сут связана с улучшенным соблю-

дением режима лечения и лучшими результатами, независимо от типа операции. УДХК следует рассматривать как часть стандартного пакета послеоперационного ведения пациента после бариатрической операции.

Клинический пример. Мы приводим фрагменты истории болезни пациента, которому была выполнена лапаротомная рукавная резекция желудка в 2017 г., но не проводилось медицинское наблюдение – ни ранней, ни поздней реабилитации. Пациент Т., 50 лет, в стационаре одной из ЦРБ Кемеровской области: на обходе 03.03.2023. Жалобы на резкую слабость, сильную отечность, особенно ног, осиплость голоса, огромное грыжевое выпячивание по средней линии живота. Доставлен бригадой скорой медицинской помощи с диагнозом анасарка неясного генеза. В 2017 г. проведена лапаротомная бариатрическая операция (в Новосибирске), общее снижение массы тела составило более 100 кг (исходная масса тела – 186 кг при росте 185 см) в течение 1,5 года. После операции были даны общие рекомендации по питанию и физической нагрузке, больше пациент ни разу не был у врача по поводу перенесенного оперативного пособия. В августе 2022 г. появилась желтуха и приступообразные боли в правом подреберье, при обследовании – множественные камни желчного пузыря и холедоха. Выполнены холецистэктомия с холедохотомией, литоэкстракция, наложен билиодигестивный анастомоз. В ноябре 2022 г. язвенное кровотечение культи желудка, ушивание язвенного дефекта. Три недели назад появились отеки, самостоятельно принимал фуросемид – без эффекта, при обращении к участковому врачу отправлен в стационар.

Объективные данные: состояние тяжелое. Замедленная речь. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, анасарка, множественные гематомы. Саркопения. Масса тела – 86 кг. Дыхание с жестким оттенком, значительно ослаблено или отсутствует в нижних отделах, частота дыхательных движений – 18–20 в мин. Границы сердца перкуторно увеличены влево до 1–2 см, тоны приглушенные, ритмичные, систолический шум на верхушке и в точке Боткина, частота сердечных сокращений – 109 в секунду, артериальное давление – 130/75 мм рт. ст. Язык со сглаженными сосочками, ярко-красная кайма. Живот значительно увеличен за счет асцита и грыжевого выпячивания по всей белой линии живота 30×20 см, под кожей пальпируются петли вздутой кишки. Печень 10–12–14 см по Курлову, край при пальпации плотный, округлый, безболезненный. Стул кашицеобразный с кусочками непереваренной пищи до 5–7 раз в сутки. Мочеиспускание редкое, малыми порциями.

Данные обследования при поступлении: Hb – 97 г/л; эритроциты – $2,68 \times 10^{12}$; макроцитоз, анизоцитоз; лейкоциты – $5,6 \times 10^9$; тромбоциты – 78×10^9 ; СОЭ – 8 мм/ч. Анализ мочи без патологии. Биохимические анализы крови: глюкоза – 5,9 ммоль/л; мочевины – 5,3 ммоль/л; креатинин – 111,0 мкмоль/л; общий белок – 51,6 г/л; билирубин общий – 42,3 мкмоль/л (26,9 прямой);

аланинаминотрансфераза – 42,3 Ед/л; аспартатамино-трансфераза – 91,2 Ед/л; щелочная фосфатаза – 150,19 Ед/л; фибриноген – 6,6 г/л; общий холестерин – 1,0 ммоль/л, триглицериды – 0,48 ммоль/л; сывороточное железо – 3,5 мкмоль/л; активированное частичное тромбопластиновое время – 41,0 с. Электрокардиография (ЭКГ): синусовый ритм, частота сердечных сокращений – 96 в минуту. Полугоризонтальное положение электрической оси. Замедление проведения по правой ножке пучка Гиса. Снижен вольтаж ЭКГ. Гипертрофия левого желудочка. Удлинение интервала QT до 0,33.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки: двусторонний малый гидроторакс. КТ-признаки очагового уплотнения в верхней доле правого легкого. Фиброзные изменения легких с обеих сторон, участок консолидации в нижней доле правого легкого (вероятно, поствоспалительного характера).

МСКТ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия. Выраженный стеатоз печени (до 20 НУ). КТ-признаки аэробилии. Жировая инфильтрация поджелудочной железы, парапельвикальные кисты почек. Грыжа передней брюшной стенки больших размеров, состояние после оперативного лечения желудка.

Диагноз: состояние после рукавного гастрощунтирования. Гипопротеинемия, анасарка (асцит, двусторонний гидроторакс, периферические отеки). Анемия средней степени тяжести (железодефицитная + В₁₂-дефицитная). Желчнокаменная болезнь, состояние после холецистэктомии, гепатиколеуностомии. Гигантская постлапаротомическая вентральная грыжа. Стеатогепатит, легкой степени тяжести. Липоматоз поджелудочной железы. Синдром избыточного бактериального роста (СИБР). Дислипидемия по типу выраженной гиполипидемии.

Проведено лечение и даны дальнейшие рекомендации:

- питание с повышенным содержанием белка;
- гемотрансфузии;
- инфузии альбумина;
- УДХК 1000 мг/сут;
- орнитин-аспартат 1 саше 3 раза в сутки;
- антибиотикотерапия системная;
- панкреатин;
- диуретическая терапия (спиронолактон);
- деконтаминация кишечника – топические энтеро-септики;
- пробиотики, поливитамины и микроэлементы.

Витамин В₁₂ по 1000 мкг 1 раз в 2 недели 3 мес, затем 1 раз в 3 мес пожизненно. Состояние несколько улучшилось, проявления отечного синдрома значительно уменьшились. Выписан с рекомендациями на амбулаторное лечение.

16.04.2023 пациент Т., 50 лет, поступил в хирургическое отделение городской больницы Кемерово с диагнозом: перитонит на фоне гигантского межкишечного абсцесса с прорывом в брюшную полость. На фоне тя-

желой интоксикации развился сепсис, двусторонняя пневмония, полиорганная недостаточность... Несмотря на хирургическое пособие, интенсивную терапию пациент Т. 17.04.2023 умер.

Что было бы, если бы пациенту Т. была выполнена не лапаротомная, а лапароскопическая бариатрическая операция? Сформировалась бы гигантская вентральная грыжа на фоне выраженной саркопении? Были ли даны индивидуальные рекомендации по питанию, физической нагрузке? Масса тела должна уходить не стремительно, в идеале – не более 4 кг в месяц. Необходимы ранние нутриционная и диетическая поддержка каждому бариатрическому пациенту. Назначили ли УДХК из расчета не менее 10 г на килограмм массы тела? При постоянном приеме УДХК риск билиарного литолиза минимальный. Назначили ли поливитамины, микроэлементы, витамин В₁₂ по 1000 мкг 1 раз в 3 мес подкожно? Для лечения и контроля СИБРа периодически проводились ли курсы кишечной деконтаминации? Один раз в год (первый год каждые три месяца) исследовались ли основные показатели углеводного, липидного, белкового обменов, уровень железа и витамина В₁₂?

И еще много вопросов...

Наверное, при наблюдении и своевременных рекомендациях, хотя бы гастроэнтеролога, пациент бы имел совершенно другое качество и количество жизни. Но, к сожалению, в описанной ситуации, сослагательное наклонение неприемлемо. Если мы вернемся к началу нашей статьи и вспомним статистику [<https://bareogreg.ru/>]: в России с 2018 по 2023 г. выполнены 42 619 бариатрических операций, в том числе 6 786 за 2023 г. Количество наблюдений: с 2018 по 2023 г. – 26 687 и в том числе 4 734 за 2023 г. Мы видим, что более 1/2 пациентов остались без наблюдения, какова их судьба?

Настоящая статья демонстрирует, что БХ по сравнению с консервативной терапией снижает смертность и частоту сердечно-сосудистых заболеваний у людей с ожирением, при этом уровень смертности после бариатрических операций колеблется от 0% до 0,64% [85] – при корректном послеоперационном ведении пациентов. Крупные метаанализы показали, что сердечно-сосудистая и онкологическая смертность после БХ снизилась примерно вдвое по сравнению с соответствующей нехирургической когортой в исследованиях продолжительностью до 14 лет [86, 87]. После подробно проведенного нами анализа гастроэнтерологических долгосрочных осложнений и смертности становится ясно, что эти осложнения вполне курабельны, а польза от самой бариатрической операции превышает связанные с ней риски.

Разработка индивидуально подобранной программы реабилитации для каждого бариатрического пациента должна быть приоритетом для их комплексного ведения с использованием многопрофильного командного подхода. Многопрофильные команды предлагают лучшие послеоперационные результаты [88], решая вопросы качества снижения массы тела, медицинских и

психиатрических сопутствующих заболеваний, психосоциальных проблем и физической инвалидности [89]. Чтобы обеспечить плавный переход от пре- к послеоперационной реабилитации, физическая и биопсихосоциальная модель реабилитации продолжает оставаться актуальной, акцент должен быть сделан на предотвращении хирургических осложнений, вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, устранении нарушений, связанных с ожирением, психологических и социально-экологических барьеров, улучшении физической функции посредством адаптированной физической активности, обучения управлению питанием, а также реализации стратегий устойчивого управления весом. Каждый член многопрофильной команды дол-

жен предоставить подробную оценку нарушений, наметить стратегии профилактики и предложить решения по лечению заболеваний наряду с реализацией программы функционального восстановления. Программа функционального восстановления в послеоперационном периоде должна быть направлена не только на достижение заметного снижения массы тела, но и на предотвращение ее набора, прогрессирования сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением, восстановление физического функционирования и повышение качества жизни, связанного со здоровьем [90].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Gossman H, Butsch WS, Jastreboff AM. Treating the chronic disease of obesity. *Med Clin N Am.* 2021; 105 (6): 983–1016. DOI: 10.1016/j.mcna.2021.06.005
- Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021; 320 (3): C375–C391. DOI: 10.1152/ajpcell.00379.2020
- Chang SS, Eisenberg D, Zhao L et al. Chemerin activation in human obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2016; 24 (7): 1522–29. DOI: 10.1002/oby.21534
- Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB et al. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med.* 2017; 377 (1): 13–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1614362
- Ogden CL, Carroll MD, Lawman HG, et al. Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the United States, 1988–1994 through 2013–2014. *JAMA.* 2016; 315 (21): 2292–99. DOI: 10.1001/jama.2016.6361
- World Health Organization (WHO) [monograph on the Internet]. Geneva: World Health Organization; 2002. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9241562072>
- Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States 2011–12. *JAMA.* 2014; 311 (8): 806–14. DOI: 10.1001/jama.2014.732
- Finks JF, Dimick JB. An updated National Institutes of Health consensus panel on bariatric surgery. *JAMA Surg.* 2014; 149 (12): 1329–30. DOI: 10.1001/jamasurg.2014.2443
- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP et al. STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes – 5-year outcomes. *N Engl J Med.* 2017; 376 (7): 641–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1600869
- Adams TD, Davidson LE, Litwin SE et al. Weight and metabolic outcomes 12 years after gastric bypass. *N Engl J Med.* 2017; 377 (12): 1143–55. DOI: 10.1056/NEJMoa1700459
- Ikramuddin S, Komer J, Lee WJ et al. Lifestyle intervention and medical management with vs without Roux-en-Y gastric bypass and control of hemoglobin A1c, LDL cholesterol, and systolic blood pressure at 5 years in the Diabetes Surgery Study. *JAMA.* 2018; 319 (3): 266–78. DOI: 10.1001/jama.2017.20813
- Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA et al. Association between bariatric surgery and long-term survival. *JAMA.* 2015; 313 (1): 62–70. DOI: 10.1001/jama.2014.16968
- Aminian A, Zajick A, Arterburn DE et al. Association of metabolic surgery with major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and obesity. *JAMA.* 2019; 322 (13): 1271–82. DOI: 10.1001/jama.2019.14231
- Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R et al. Association of bariatric surgery with major adverse liver and cardiovascular outcomes in patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis. *JAMA.* 2021; 326 (20): 2031–42. DOI: 10.1001/jama.2021.19569
- Goldberg I, Yang J, Nie L, Bates AT et al. Safety of bariatric surgery in patients older than 65 years. *Surg Obes Relat Dis.* 2019; 15 (8): 1380–7. DOI: 10.1016/j.soard.2019.05.016
- Phillips BT, Shikora SA. The history of metabolic and bariatric surgery: development of standards for patient safety and efficacy. *Metabolism.* 2018; 79: 97–107. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.12.010
- Buchwald H, Estok R, Fahrback K, Banel D, Sledge I. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery.* 2007; 142 (4): 621–32. DOI: 10.1016/j.surg.2007.07.018
- Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and risks of bariatric surgery in adults: a review. *JAMA.* 2020; 324 (9): 879–87. DOI: 10.1001/jama.2020.12567
- American Society of Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) [Internet]. Newberry, FL: The Society [updated 2022 Jun; cited YYYY Mon D]. Estimate of Bariatric Surgery Numbers, 2011–2020. URL: <https://asmbs.org/resources/estimate-of-bariatric-surgery-numbers>
- Angrisani L, Santonicola A, Iovino P et al. IFSO worldwide survey 2016: primary, endoluminal, and revisional procedures. *Obes Surg.* 2018; 28 (12): 3783–94. DOI: 10.1007/s11695-018-3450-2
- Puzziferri N, Roshek TB III, Mayo HG et al. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA.* 2014; 312 (9): 934–42. DOI: 10.1001/jama.2014.10706
- Lee PC, Dixon J. Bariatric-metabolic surgery: A guide for the primary care physician. *Aust Fam Physician.* 2017; 46 (7): 465–71. URL: <https://bareoreg.ru/>
- URL: <https://bariatriar.ru/bareoreg-2020/>
- Grönroos S, Helmiö M, Juuti A, Tiusanen R et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss and Quality of Life at 7 Years in Patients With Morbid Obesity: The SLEEVEPASS Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2021; 156 (2): 137–46. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.5666
- Sheng B, Truong K, Spittler H et al. The Long-Term Effects of Bariatric Surgery on Type 2 Diabetes Remission, Microvascular and Macrovascular Complications, and Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg.* 2017; 27: 2724–32. DOI: 10.1007/s11695-017-2866-4
- Crozet J, Pasquer A, Pelascini E, Robert M. Factors influencing bariatric surgery outcomes. *J Visc Surg.* 2023; 160 (2S): S7–S11. DOI: 10.1016/j.jvisurg.2022.12.001
- Nuzzo A, Czernichow S, Hertig A et al. Prevention and treatment of nutritional complications after bariatric surgery. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021; 6 (3): 238–51. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30331-9
- Chevallier JM. De la chirurgie de l'obésité à la chirurgie a visée métabolique. Expérience de quinze ans dans un service hospitalier universitaire [From bariatric to metabolic surgery: 15 years experience in a French university hospital]. *Bull Acad Natl Med.* 2010; 194 (1): 25–36; discussion 36–8. French. DOI: [org/10.1016/S0001-4079\(19\)32359-3](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)32359-3)
- Koch TR, Finelli FC. Postoperative metabolic and nutritional complications of bariatric surgery. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010; 39 (1): 109–24. DOI: 10.1016/j.gtc.2009.12.003
- Weiss D. Long-term Complications of Bariatric Surgery. *JAMA.* 2021; 325 (2): 186. DOI: 10.1001/jama.2020.22478. PMID: 33433569
- Stefura T, Zapala B, Gosiewski T et al. Changes in the Composition of Oral and Intestinal Microbiota After Sleeve Gastrectomy and Roux-En-Y Gastric Bypass and Their Impact on Outcomes of Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2022; 32 (5): 1439–50. DOI: 10.1007/s11695-022-05954-9

33. Felsenreich DM, Kefurt R, Schermann M et al. Reflux, Sleeve Dilation, and Barrett's Esophagus after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Long-Term Follow-Up. *Obes Surg.* 2017; 27 (12): 3092–101. DOI: 10.1007/s11695-017-2748-9
34. Genco A, Soricelli E, Casella G, Maselli R et al. Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus after laparoscopic sleeve gastrectomy: a possible, underestimated long-term complication. *Surg Obes Relat Dis.* 2017; 13 (4): 568–74. DOI: 10.1016/j.soard.2016.11.029
35. Borbély YM, Osterwalder A, Kröll D et al. Diarrhea after bariatric procedures: Diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol.* 2017; 23 (26): 4689–700. DOI: 10.3748/wjg.v23.i26.4689
36. Chaves YD, Destefani AC. Pathophysiology, diagnosis and treatment of dumping syndrome and its relation to bariatric surgery. *Arq Bras Cir Dig.* 2016; 29 (Suppl.): 116–9. DOI: 10.1590/0102-6720201600S10028
37. Marsk R, Jonas E, Rasmussen F, Näslund E. Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986–2006 in Sweden. *Diabetologia.* 2010; 53 (11): 2307–11. DOI: 10.1007/s00125-010-1798-5
38. Service GJ, Thompson GB, Service FJ et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med.* 2005; 353 (3): 249–54. DOI: 10.1056/NEJMo043690
39. Patti ME, McMahon G, Mun EC et al. Severe hypoglycaemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia.* 2005; 48 (11): 2236–40. DOI: 10.1007/s00125-005-1933-x
40. Falkén Y, Hellström PM, Holst JJ, Näslund E. Changes in glucose homeostasis after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity at day three, two months, and one year after surgery: role of gut peptides. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (7): 2227–35. DOI: 10.1210/jc.2010-2876
41. Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Relationships between gastric emptying, postprandial glycemia, and incretin hormones. *Diabetes Care.* 2013; 36 (5): 1396–405. DOI: 10.2337/dci12-1609
42. van Beek AP, Emous M, Laville M, Tack J. Dumping syndrome after esophageal, gastric or bariatric surgery: pathophysiology, diagnosis, and management. *Obes Rev.* 2017; 18 (1): 68–85. DOI: 10.1111/obr.12467
43. Ikramuddin S, Blackstone RP, Brancatisano A et al. Effect of reversible intermittent intra-abdominal vagal nerve blockade on morbid obesity: the ReCharge randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 312 (9): 915–22. DOI: 10.1001/jama.2014.10540
44. Borbély YM, Osterwalder A, Kröll D et al. Diarrhea after bariatric procedures: Diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol.* 2017; 23 (26): 4689–700. DOI: 10.3748/wjg.v23.i26.4689
45. McBride CL, Petersen A, Sudan D, Thompson J. Short bowel syndrome following bariatric surgical procedures. *Am J Surg.* 2006; 192 (6): 828–32. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2006.08.052
46. Potoczna N, Harfmann S, Steffen R et al. Bowel habits after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2008; 18 (10): 1287–96. DOI: 10.1007/s11695-008-9456-4
47. Gudmand-Høyer E, Asp NG, Skovbjerg H, Andersen B. Lactose malabsorption after bypass operation for obesity. *Scand J Gastroenterol.* 1978; 13 (6): 641–7. DOI: 10.3109/00365527809181776
48. Bal BS, Finelli FC, Shope TR, Koch TR. Nutritional deficiencies after bariatric surgery. *Nat Rev Endocrinol.* 2012; 8 (9): 544–56. DOI: 10.1038/nrendo.2012.48
49. Currò G, Centorri T, Cogliandolo A et al. A clinical and nutritional comparison of biliopancreatic diversion performed with different common and alimentary channel lengths. *Obes Surg.* 2015; 25 (1): 45–9. DOI: 10.1007/s11695-014-1347-2
50. Coulthard MG. Oedema in kwashiorkor is caused by hypoalbuminaemia. *Paediatr Int Child Health.* 2015; 35 (2): 83–9. DOI: 10.1179/2046905514Y.0000000154
51. Shao Y, Ding R, Xu B et al. Alterations of Gut Microbiota After Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy in Sprague-Dawley Rats. *Obes Surg.* 2017; 27 (2): 295–302. DOI: 10.1007/s11695-016-2297-7
52. Furet JP, Kong LC, Tap J et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes.* 2010; 59 (12): 3049–57. DOI: 10.2337/db10-0253
53. Coimbra VOR, Crovesy L, Ribeiro-Alves M et al. Gut Microbiota Profile in Adults Undergoing Bariatric Surgery: A Systematic Review. *Nutrients.* 2022; 14 (23): 4979. DOI: 10.3390/nu14234979
54. Debédát J, Clément K, Aron-Wisniewsky J. Gut Microbiota Dysbiosis in Human Obesity: Impact of Bariatric Surgery. *Curr Obes Rep.* 2019; 8 (3): 229–42. DOI: 10.1007/s13679-019-00351-3
55. Rezaie A, Pimentel M, Rao SS. How to Test and Treat Small Intestinal Bacterial Overgrowth: an Evidence-Based Approach. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016; 18 (2): 8. DOI: 10.1007/s11894-015-0482-9
56. Sabaté JM, Jouët P, Harnois F et al. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity: a contributor to severe hepatic steatosis. *Obes Surg.* 2008; 18 (4): 371–7. DOI: 10.1007/s11695-007-9398-2
57. Madrid AM, Poniachik J, Quera R, Defilippi C. Small intestinal clustered contractions and bacterial overgrowth: a frequent finding in obese patients. *Dig Dis Sci.* 2011; 56 (1): 155–60. DOI: 10.1007/s10620-010-1239-9
58. Bures J, Cyrany J, Kohoutova D et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol.* 2010; 16 (24): 2978–90. DOI: 10.3748/wjg.v16.i24.2978
59. Ishida RK, Faintuch J, Paula AM et al. Microbial flora of the stomach after gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg.* 2007; 17 (6): 752–8. DOI: 10.1007/s11695-007-9139-6
60. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G et al. 1st Rome H2-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 1–49. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03951.x
61. Schwertz A, Taras D, Schäfer K et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring).* 2010; 18 (1): 190–5. DOI: 10.1038/oby.2009.167
62. Jeppesen PB, Mortensen PB. Colonic digestion and absorption of energy from carbohydrates and medium-chain fat in small bowel failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1999; 23 (5 Suppl.): S101–5. DOI: 10.1177/014860719902300525
63. Andalib I, Shah H, Bal BS et al. Breath Hydrogen as a Biomarker for Glucose Malabsorption after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Dis Markers.* 2015; 2015: 102760. DOI: 10.1155/2015/102760
64. Choung RS, Ruff KC, Malhotra A et al. Clinical predictors of small intestinal bacterial overgrowth by duodenal aspirate culture. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33 (9): 1059–67. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04625.x
65. Machado JD, Campos CS, Lopes Dah Silva C et al. Intestinal bacterial overgrowth after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2008; 18 (1): 139–43. DOI: 10.1007/s11695-007-9365-y
66. Sabate JM, Coupaye M, Ledoux S et al. Consequences of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Obese Patients Before and After Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2017; 27 (3): 599–605. DOI: 10.1007/s11695-016-2343-5
67. Bagdasarjan N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of Clostridium difficile in adults: a systematic review. *JAMA.* 2015; 313 (4): 398–408. DOI: 10.1001/jama.2014.17103
68. Al-Jashaami LS, DuPont HL. Management of Clostridium difficile Infection. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2016; 12 (10): 609–16.
69. Gérard P. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci.* 2016; 73 (1): 147–62. DOI: 10.1007/s00018-015-2061-5
70. Ryan KK, Tremaroli V, Clemmensen C et al. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature.* 2014; 509 (7499): 183–8. DOI: 10.1038/nature13135
71. Kohli R, Seeley RJ. Diabetes: the search for mechanisms underlying bariatric surgery. *Nat Rev Endocrinol.* 2013; 9 (10): 572–4. DOI: 10.1038/nrendo.2013.159
72. Worni M, Guller U, Shah A et al. Cholecystectomy concomitant with laparoscopic gastric bypass: a trend analysis of the nationwide inpatient sample from 2001 to 2008. *Obes Surg.* 2012; 22 (2): 220–9. DOI: 10.1007/s11695-011-0575-y
73. Borbély Y, Plebani A, Kröll D et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2016; 12 (4): 790–4. DOI: 10.1016/j.soard.2015.10.084
74. Friess H, Böhm J, Müller MW et al. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol.* 1996; 91 (2): 341–7.
75. Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut.* 2005; 54 (Suppl. 6): vii–28. DOI: 10.1136/gut.2005.065946
76. Vanderveen KA, Grant CS, Thompson GB et al. Outcomes and quality of life after partial pancreatectomy for noninsulinoma pancreatogenous

- hypoglycemia from diffuse islet cell disease. *Surgery*. 2010; 148 (6): 1237–45; discussion 1245–6. DOI: 10.1016/j.surg.2010.09.027
77. Poylin V, Serrot FJ, Madoff RD et al. Obesity and bariatric surgery: a systematic review of associations with defecatory dysfunction. *Colorectal Dis*. 2011; 13 (6): e92–103. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02584.x
 78. Sherf Dagan S, Goldenshluger A, Globus I et al. Nutritional Recommendations for Adult Bariatric Surgery Patients: Clinical Practice. *Adv Nutr*. 2017; 8 (2): 382–94. DOI: 10.3945/an.116.014258
 79. Miller K, Hell E, Lang B, Lengauer E. Gallstone formation prophylaxis after gastric restrictive procedures for weight loss: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Surg*. 2003; 238 (5): 697–702. DOI: 10.1097/01.sla.0000094305.77843.cf
 80. Bult MJ, van Dalen T, Muller AF. Surgical treatment of obesity. *Eur J Endocrinol*. 2008; 158 (2): 135–45. DOI: 10.1530/EJE-07-0145
 81. Villegas L, Schneider B, Provost D et al. Is routine cholecystectomy required during laparoscopic gastric bypass? *Obes Surg*. 2004; 14 (2): 206–11. DOI: 10.1381/096089204322857573
 82. Wudel LJ Jr, Wright JK, Debelak JP et al. Prevention of gallstone formation in morbidly obese patients undergoing rapid weight loss: results of a randomized controlled pilot study. *J Surg Res*. 2002; 102 (1): 50–6. DOI: 10.1006/jsre.2001.6322
 83. Swanson CM, Roust LR, Miller K, Madura JA 2nd. What every hospitalist should know about the post-bariatric surgery patient. *J Hosp Med*. 2012; 7 (2): 156–63. DOI: 10.1002/jhm.939
 84. Fearon NM, Kearns EC, Kennedy CA et al. The impact of ursodeoxycholic acid on gallstone disease after bariatric surgery: a meta-analysis of randomized control trials. *Surg Obes Relat Dis*. 2022; 18 (1): 77–84. DOI: 10.1016/j.soard.2021.10.004
 85. Gulina M, Miteva DG, Peshevska-Sekulovska M et al. Long-term effectiveness, outcomes and complications of bariatric surgery. *World J Clin Cases*. 2023; 11 (19): 4504–12. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i19.4504
 86. Pontiroli AE, Morabito A. Long-term prevention of mortality in morbid obesity through bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis of trials performed with gastric banding and gastric bypass. *Ann Surg*. 2011; 253 (3): 484–7. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31820d98cb
 87. Kwok CS, Pradhan A, Khan MA et al. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014; 173 (1): 20–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.02.026
 88. Heber D, Greenway FL, Kaplan LM et al. Endocrine Society. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (11): 4823–43. DOI: 10.1210/jc.2009-2128
 89. Oppert JM, Bellicha A, Roda C et al. Resistance Training and Protein Supplementation Increase Strength After Bariatric Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2018; 26 (11): 1709–20. DOI: 10.1002/oby.22317
 90. Suhaimi A, Yuliawiratman BS. From Prehab to Rehab: The Functional Restoration of a Bariatric Individual. *Bariatric Surgery – From the Non-Surgical Approach to the Post-Surgery Individual Care*. 2021; 166 p. DOI: 10.5772/intechopen.94418

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Плотникова Екатерина Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии, постдипломной подготовки врачей и ВСО, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО КемГМУ. E-mail: eka-pl@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6150-1808

Колпинский Глеб Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО КемГМУ. ORCID: 0000-0002-5526-2687

Семенчук Ирина Николаевна – зав. терапевтическим отделением, ГБУЗ «Березовская городская больница им. А.М. Назаренко»

Краснов Константин Аркадьевич – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО КемГМУ. E-mail: krasnov8k@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-9262-3656

Поступила в редакцию: 17.11.2023

Поступила после рецензирования: 20.11.2023

Принята к публикации: 23.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina Yu. Plotnikova – Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University E-mail: eka-pl@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6150-1808

Gleb I. Kolpinsky – Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University. ORCID: 0000-0002-5526-2687

Irina N. Semenchuk – Head of the therapeutic department, Berezovsk City Hospital named A.M. Nazarenko

Konstantin A. Krasnov – Cand. Sci. (Med.), Kemerovo State Medical University. E-mail: krasnov8k@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-9262-3656

Received: 17.11.2023

Revised: 20.11.2023

Accepted: 23.11.2023



Гигантский дивертикул Ценкера с непроходимостью пищевода и тяжелой аспирационной пневмонией

О.С. Аришева¹, М.А. Карнаушкина^{1✉}, А.Д. Струтынская¹, Аммар Ракан Дейа (Мохаммад Хади)¹, А.О. Соснина²

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉ kar3745@yandex.ru

Аннотация

Глоточно-пищеводный дивертикул или дивертикул Ценкера (ДЦ) является редкой патологией. При небольших дивертикулах, не вызывающих воспалительных процессов в пищеводе, пациент может не предъявлять жалобы или его будет беспокоить только незначительный кашель. По мере накопления пищи в сформированном дивертикуле его размеры увеличиваются, что часто сопровождается воспалением стенки пищевода, сдавлением близлежащих органов, развитием аспирационной пневмонии, режее – перфорацией пищевода или кровотечением. Эти осложнения могут представлять угрозу для жизни пациента, поэтому ранняя постановка диагноза ДЦ имеет крайне важное значение. В статье представлено описание клинического случая поздней диагностики глоточно-пищеводного дивертикула у пожилого мужчины, осложнившегося развитием аспирационной пневмонии, кахексии, электролитных нарушений и острой почечной недостаточности. Сложность ведения пациента и постановка диагноза была обусловлена рецидивирующей аспирацией с развитием тяжелой пневмонии и сложностью проведения эндоскопических методов обследования.

Ключевые слова: глоточно-пищеводный дивертикул, дивертикул Ценкера, непроходимость пищевода, аспирационная пневмония, инфекционный эзофагит.

Для цитирования: Аришева О.С., Карнаушкина М.А., Струтынская А.Д. и др. Гигантский дивертикул Ценкера с непроходимостью пищевода и тяжелой аспирационной пневмонией. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (8): 93–100.

DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00336

Giant Zenker's diverticulum with esophageal obstruction and severe aspiration pneumonia

Olga S. Arisheva¹, Maria A. Karnaushkina^{1✉}, Anastasia D. Strutynskaya¹, Ammar Rakan Deia (Mohammad Hadi)¹, Aleksandra O. Sosnina²

¹ People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

² Vinogradov State Clinical Hospital, Moscow, Russia

✉ kar3745@yandex.ru

Abstract

Pharyngoesophageal diverticulum, or Zenker's diverticulum (ZD), is a rare pathology. With small diverticula that do not cause inflammation in the esophagus, the patient may not have any complaints or may only have a slight cough. As food accumulates in the formed diverticulum, its size increases, which is often accompanied by inflammation of the esophageal wall, compression of nearby organs, development of aspiration pneumonia, and in some cases may lead to esophageal perforation or esophageal bleeding. These complications can be life-threatening, so early diagnosis of ZD is extremely important. The article describes a clinical case of an elderly man with a late diagnosis of pharyngoesophageal diverticulum, complicated by the development of aspiration pneumonia, cachexia, electrolyte disturbances and acute renal failure. The complexity of patient management and diagnosis was due to recurrent aspiration with the development of severe pneumonia and the complexity of endoscopic examination methods.

Key words: pharyngoesophageal diverticulum, Zenker's diverticulum, esophageal obstruction, aspiration pneumonia, infectious esophagitis.

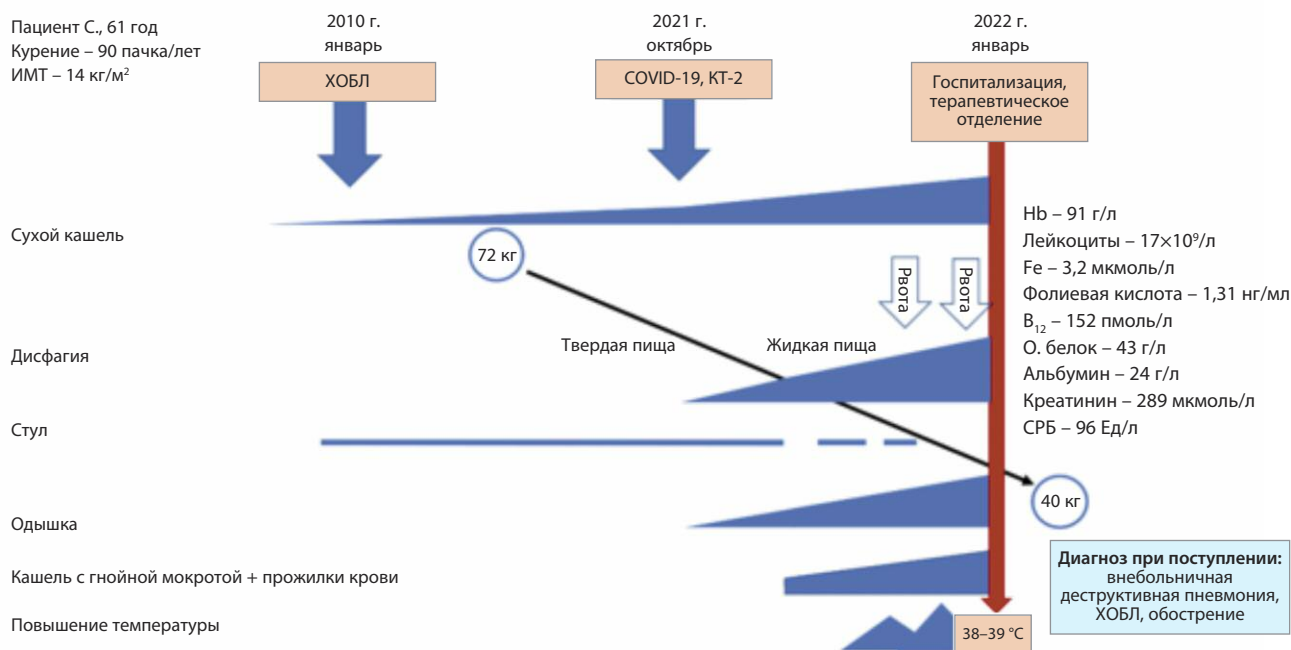
For citation: Arisheva O.S., Karnaushkina M.A., Strutynskaya A.D. et al. Giant Zenker's diverticulum with esophageal obstruction and severe aspiration pneumonia. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (8): 93–100 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00336

Дивертикул Ценкера (ДЦ) – это редкое заболевание, встречающееся преимущественно у людей старшего возраста, распространенность которого колеблется от 0,01% до 0,11% [1]. Чаще всего он формируется в ротоглоточном конце пищевода в свободном пространстве между перстнеглоточной мышцей и нижним констриктором глотки. Он также может локализоваться в других частях пищевода, например в зоне Киллиана–Джеймисона (между косыми и поперечными волокнами перстнеглоточной мышцы) или в треугольнике Лаймера (между перстнеглоточной мышцей и пищеводными мышцами) [2–4].

Впервые глоточно-пищеводный дивертикул в 1877 г. был описан Фридрихом Альбертом Ценкером и стал носить его имя [5]. Этиология ДЦ до конца не ясна. По мнению большинства ученых, ведущая роль в его формировании принадлежит аномальному строению перстнеглоточной мышцы, для которого нормальное давление пищевого комка в ходе акта глотания оказывается избыточным, вследствие чего возникает расхождение мышечных волокон и образуется дивертикул [6].

В сформированном глоточно-пищеводном дивертикуле накапливается пища, что часто сопровождается воспалением стенки пищевода, сдавлением близлежащих

Рис. 1. Схема истории болезни пациента С.
Fig. 1. Scheme of patient S. medical history.



органов и развитием аспирационной пневмонии. Кроме того, при поздней диагностике и больших размерах ДЦ возможно развитие ряда осложнений: нарушения глотания, регургитации и аспирации пищей, воспаления дивертикулярного мешка, реже – перфорации пищевода или кровотечения. Эти осложнения, безусловно, представляют угрозу для жизни пациента [7]. Поэтому так значима ранняя диагностика и лечение ДЦ.

При небольших дивертикулах, которые не вызывают воспалительных процессов и нарушения состояния или при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний, используют наблюдательную тактику. Она направлена, в первую очередь, на уменьшение степени задержки пищевых масс в полости дивертикула и предупреждение застойного дивертикулита [8, 9]. В остальных случаях основным методом лечения является хирургическая коррекция дивертикула.

Представляем клиническое наблюдение пациента с развитием тяжелых осложнений на фоне длительно существующего не диагностированного гигантского ДЦ (рис. 1).

Пациент С. 61 год, поступил в ГКБ им В.В. Виноградова с жалобами на выраженную слабость, одышку в покое, кашель со скудной гнойной мокротой с прожилками крови, невозможность проглатывать как твердую, так и жидкую пищу, повышение температуры тела до 39 °С.

Из анамнеза известно, что пациент ведет малоактивный образ жизни, работает из дома. Курит в течение 33 лет по 30–40 сигарет в сутки. В 2010 г. обратился к врачу по поводу сухого утреннего кашля, был поставлен диагноз – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В течение последних 5 лет кашель приобрел

«навязчивый» характер и стал беспокоить как в дневное, так и в ночное время, появились неприятные ощущения за грудиной во время «быстрого» приема пищи. После перенесенной в январе 2021 г. новой коронавирусной инфекции появилась и стала нарастать слабость, одышка при физической нагрузке, появились трудности при проглатывании твердой пищи, отметил постепенное снижение массы тела. Кашель сохранялся, однако появилась скудная желтоватая мокрота. При обращении в поликлинику терапевт расценил данные симптомы как постковидный синдром, рекомендовал прием поливитаминов и муколитиков.

На фоне проводимой терапии состояние не улучшилось: выросла слабость, появилось затруднение глотания при приеме жидкой пищи и приступы кашля с гнойной мокротой, сопровождающиеся повышением температуры до субфебрильных значений. При повторном обращении к терапевту состояние было расценено как обострение ХОБЛ. Обследование не проводилось. Рекомендованы ингаляционные бронходилататоры. В декабре 2021 г. состояние ухудшилось: появилась рвота через 3–5 мин после приема любого количества твердой и 3–4 ложек жидкой пищи. Продолжалось снижение массы тела, нарастание слабости, перестал вставать с кровати, стал отказываться от еды, чтобы не провоцировать рвоту, стул стал редким (1 раз в 7–8 дней). В январе 2022 г. резко усилился кашель, мокрота приобрела гнойный характер, появились прожилки крови, температура повысилась до фебрильных цифр. Госпитализирован в ГКБ им. В.В. Виноградова с направлятельным диагнозом: внебольничная полисегментарная деструктивная пневмония – тяжелое течение, ХОБЛ, обострение, ДН 1.

Рис. 2. Рентгенография пищевода с контрастированием (урографин). А – сразу после приема урографина; Б – через 2 ч после приема урографина.

Fig. 2. X-ray of the esophagus with contrast (urografin). A – immediately after taking urografin; B – 2 hours after taking urografin.

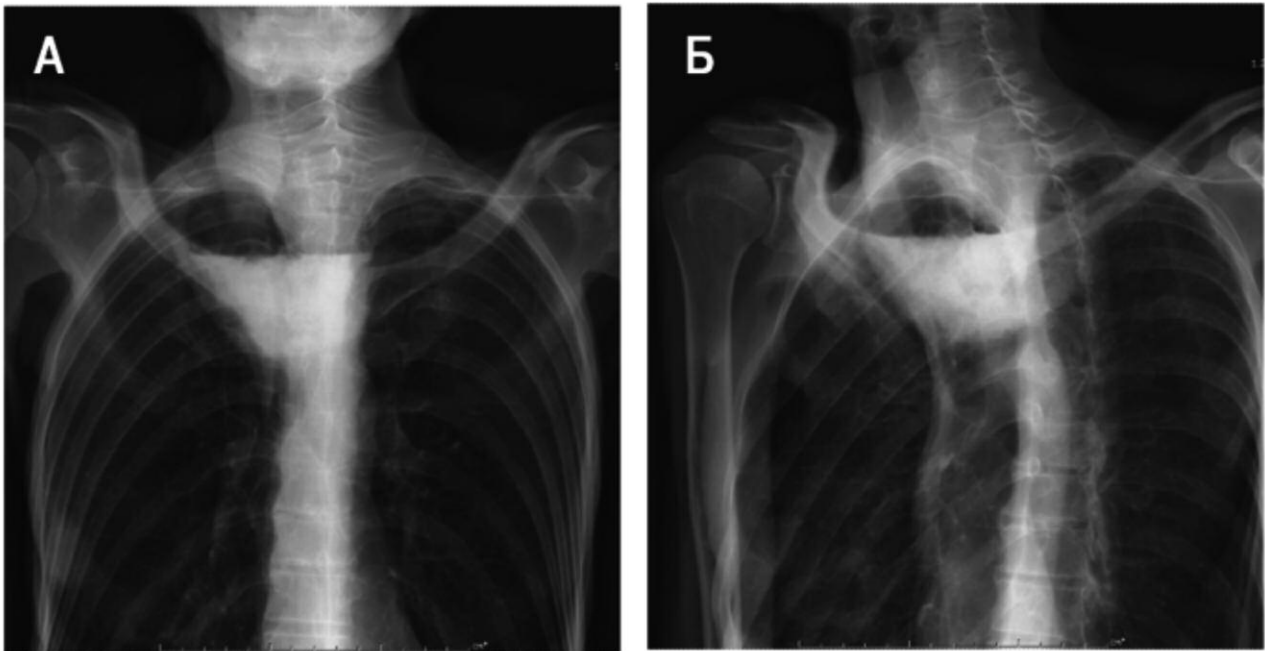
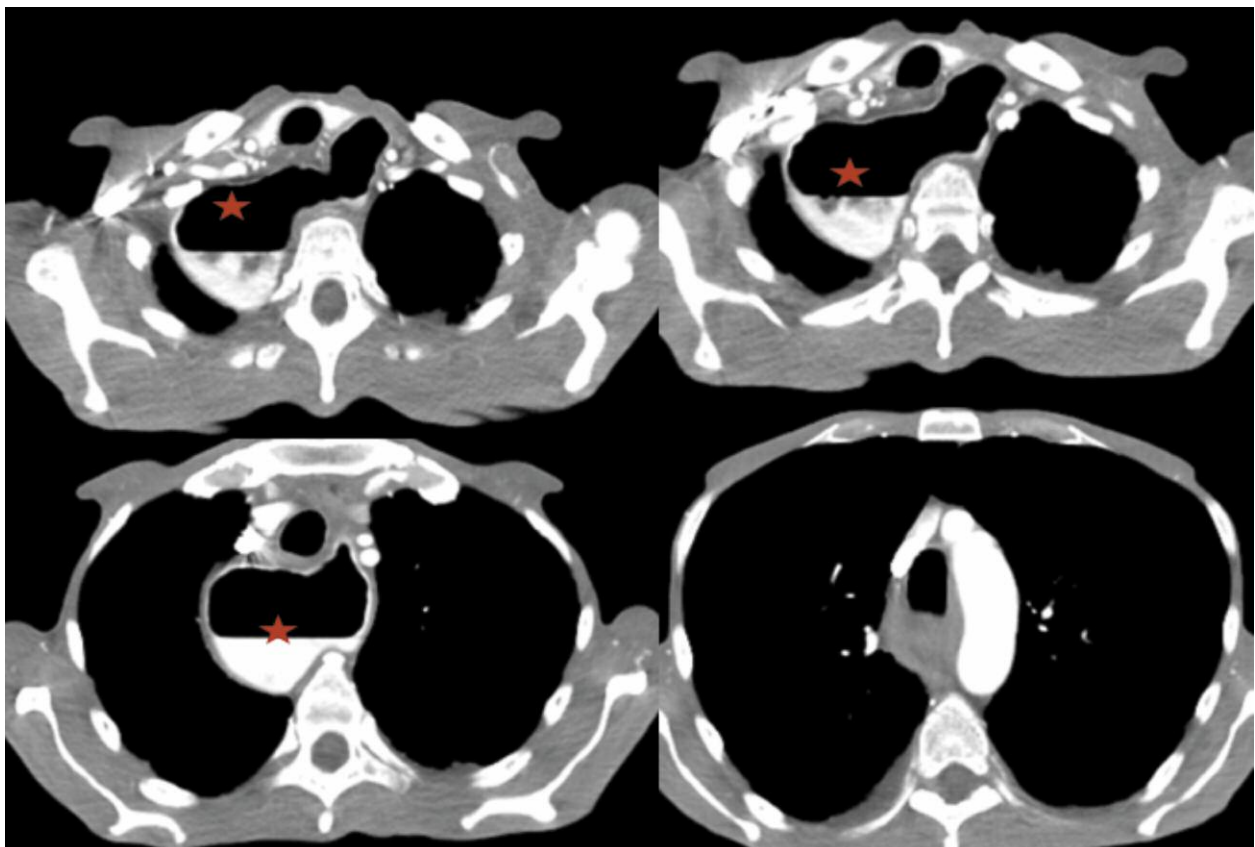


Рис. 3. КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием (выполнена после рентгенографии, вследствие чего в просвете дивертикула визуализируется урографин). Гигантский дивертикул Ценкера (★) с уровнем жидкости.

Fig. 3. Chest CT scan with intravenous contrast (performed after X-ray, therefore urografin is visible in the diverticular lumen). Giant Zenker's diverticulum (★) with the fluid level.



При поступлении состояние тяжелое. Температура – 38,7 °С. Кожные покровы и видимые слизистые землистого цвета. Тurgор кожи резко снижен. Кахексия. Индекс массы тела (ИМТ) – 14 кг/м². Стопы и голени пастозны. Грудная клетка эмфизематозна. Перкуторный звук – коробочный. Дыхание – проводится во все отделы, жесткое, разнотембровые сухие хрипы над всей поверхностью легких. ЧДД – 22 в мин. Сатурация (Sat) O₂ – 92% при дыхании комнатным воздухом. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Шумы – не выслушиваются. Артериальное давление (АД) – 90/50 мм рт. ст., пульс – 120 уд/мин. Живот мягкий, слабо болезненный при пальпации в эпигастрии. Печень перкуторно не увеличена. Край печени ровный мягкоэластичный. Селезенка не пальпируется.

По данным инструментально-лабораторного обследования, выявлены следующие синдромы:

1. Анемия: гемоглобин – 91 г/л, MCV – 87 фл, MCH – 28,3 пг, ферритин – 609 мкг/л, Fe²⁺ – 3,2 мкмоль/л, фолиевая кислота – 1,31 нг/мл, B₁₂ – 152 пмоль/л.

2. Общевоспалительный синдром: лейкоциты – 17,0×10⁹/л, нейтрофилы – 82 (палочкоядерные – 8%), С-реактивный белок (СРБ) – 96 Ед/л, ферритин – 609 мкг/л, прокальцитонин – 0,05 нг/мл.

3. Острое повреждение почек (ОПП): креатинин – 289 мкмоль/л, мочевины – 33,6 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 19 мл/мин/1,73 м², с незначительными электролитными нарушениями: Na⁺ – 128,8 ммоль/л, Cl⁻ – 94 ммоль/л, K⁺ – 4,2 ммоль/л.

4. Гипопротеинемия: снижение общего белка – 43 г/л, альбумина – 24 г/л.

5. Пищеводная дисфагия: при проведении рентгеноскопии пищевода с водорастворимым контрастом выявлена задержка контрастного препарата в области глоточно-пищеводного перехода, где визуализируется округлой формы тень диаметром до 71 мм с полукруглым четким нижним контуром и горизонтальной верхней границей, далее просвет пищевода не визуализируется в течение 2 ч после приема контраста (рис. 2). На компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки с внутривенным контрастированием в проекции

пищевода в верхнем и среднем средостении определяется образование с уровнем жидкости диаметром 89 мм, распространяющееся до уровня бифуркации трахеи, соответствующее ДЦ. Признаков воспаления не выявлено (рис. 3). На эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) в области глоточно-пищеводного перехода визуализируется вход в полость мешковидной формы, протяженностью до 10 см. Вход в пищевод не визуализируется.

6. Синдром деструкции легочной ткани: на КТ органов грудной клетки в 4-м сегменте правого легкого субплеврально определяется зона консолидации; в 5-м сегменте правого легкого и 8-м сегменте левого легкого – полости с толстыми неровными стенками с уровнями жидкости. Описанная картина соответствует двухсторонней аспирационной деструктивной полисегментарной пневмонии (рис. 4). При фибробронхоскопии выявлены признаки гнойного диффузного эндобронхита. При проведении санации удалены фрагменты пищи. Микробиологическое исследование бронхиального аспирата: *Escherichia coli* – 106, *Klebsiella pneumoniae* – 107.

Поскольку одним из ведущих синдромов являлась дисфагия, пациенту также проведены обследования, позволявшие исключить не только пищеводные, но и основные внепищеводные причины нарушения глотания. Специалисты исключили нейромышечные заболевания и нарушение мозгового кровообращения, патологию щитовидной железы (выявлены нормальные уровни тиреотропного гормона, тироксина и трийодтиронина и отсутствие патологии при ультразвуковом исследовании щитовидной железы), заболевания соединительной ткани (креатинфосфокиназа, антинуклеарный фактор, анти-Jo-1 – норма; данных, подтверждающих склеродермию, антисинтетазный синдром и дерматомиозит не получено). Оториноларинголог установил наличие хронического фарингита. Эхокардиография показала удовлетворительную сократительную способность левого желудочка (фракция выброса – 68%), систолическое давление в легочной артерии – 28 мм рт. ст.

Рис. 4. КТ органов грудной клетки с внутривенным усилением (аксиальные срезы). Двухсторонняя деструктивная полисегментарная пневмония с локализацией в 4–5-м сегментах правого легкого, 7–8-м сегментах левого легкого.

Fig. 4. Chest CT scan with intravenous contrast enhancement (axial slices). Bilateral polysegmental destructive pneumonia, localization in the segments 4–5 of the right lung, segments 7–8 of the left lung.



Рис. 5. Рентгенография глотки и пищевода с контрастированием (барий). Через 6 мес после операции. На задней стенке в области операции сохраняется тракционная деформация 1,2×0,5×2 см с непродолжительной задержкой контрастного вещества.

Fig. 5. X-ray of the pharynx and esophagus with contrast (barium) performed 6 months after surgery. A traction deformity sized 1.2×0.5×2 cm showing the short-term contrast agent retention persists on the posterior wall in the operated area.



На основании данных проведенного обследования основной диагноз сформулирован как «Фаринго-эзофагиальный (ценкеровский) дивертикул, 3-я стадия, инфекционный эзофагит». Осложнения: внебольничная двухсторонняя полисегментарная деструктивная пневмония (аспирационная) – тяжелое течение, кахексия, непроходимость пищевода, синдром электролитных нарушений.

Пациенту назначена антибактериальная терапия (меропенем 1 г 3 раза в день), муколитическая терапия (ацетилцистеин 300 мг 2 раза в день), бронхолитическая терапия (ипратропия бромид + фенотерол 0,5 мг 3 раза в день), инфузионная терапия (0,9% NaCl 500 мл + 5% глюкоза 500 мл 2 раза в день), альбумин (20% 100 мл 1 раз в день). Проводилась ежедневная эндоскопическая санация дивертикула. С учетом невозможности питания пациента через рот пациенту наложена гастростома. После консультации с торакальным хирургом принято решение об отказе от оперативного лечения ДЦ в данном случае в связи с тяжестью состояния пациента (инфекционно-воспалительного синдрома, аспирационной пневмонии, кахексии, почечной недостаточности).

На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика в состоянии пациента: воспалительный синдром, признаки дыхательной недостаточности и острое почечное повреждение, гипоальбуминемия, водно-электролитные нарушения регрессировали (лейкоциты – $8,23 \times 10^9$ /л, нейтрофилы – 6,22%, СРБ – 7,6 Ед/л, Sat O₂ – 97%, креатинин – 91 ммоль/л, мочевины – 5 ммоль/л, СКФ – 78 мл/мин/1,73 м², Na⁺ – 138 ммоль/л, Cl⁻ – 102 ммоль/л, гемоглобин – 97 г/л). За время госпитализации наблюдалось увеличение массы тела на 4 кг, пациент стал самостоятельно себя обслуживать и ходить.

На контрольной КТ органов грудной клетки отмечалась выраженная положительная динамика в виде от-

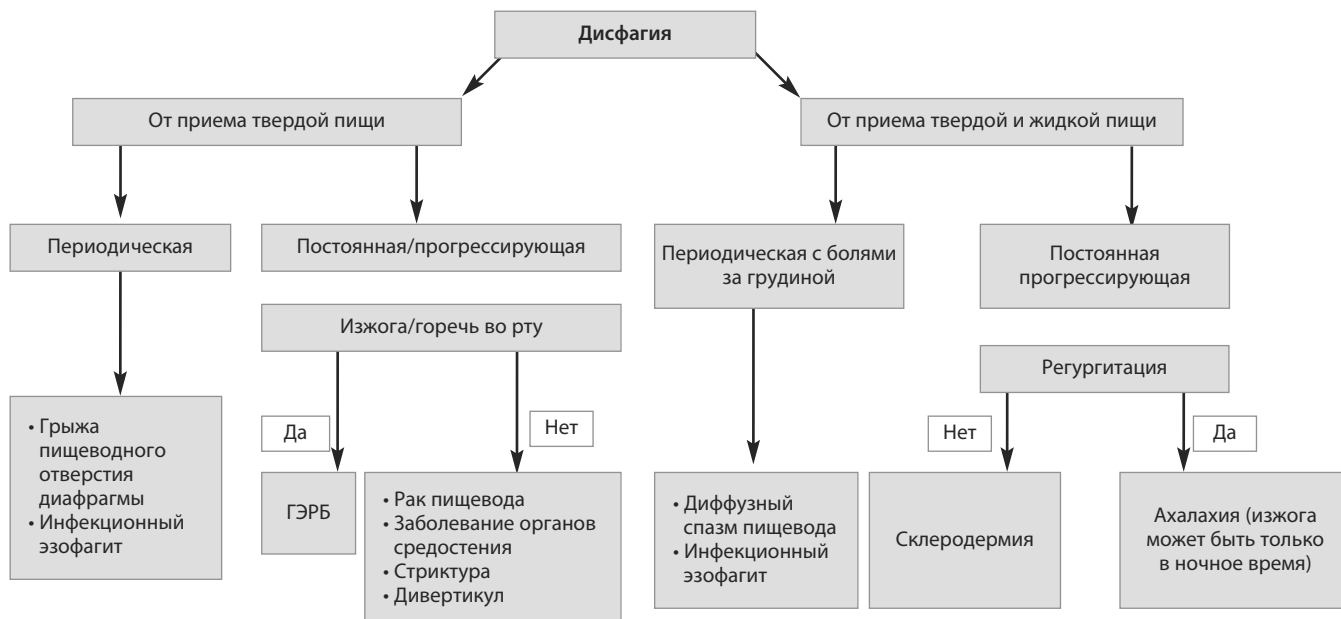
сутствия признаков воспалительной инфильтрации, уменьшения толщины стенок выявленных ранее полостей и отсутствия содержимого в них.

При повторной ЭГДС размеры и положение дивертикула не изменились, отмечается появление плотного белого налета (по данным гистологического исследования – кандидозный эзофагит). Вход в пищевод расположен на 20 см по отметке эндоскопа на 1 часе условного циферблата. Эндоскоп диаметром 0,9 см проведен в просвет желудка. Просвет пищевода хорошо расправляется воздухом, слизистая оболочка – бледно-розовая, гладкая, блестящая. Зубчатая линия выражена хорошо. Кардия свободно проходима. Желудок при инсuffляции хорошо расправляется воздухом, стенки – эластичные. Складки среднего калибра, извиты, расположены продольно. Слизистая оболочка бледно-розовая. В антральном отделе по передней стенке определяется дистальный конец гастростомической трубки.

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжить лечение в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Рекомендовано питание через гастростому, прием флюконазола 200 мг/сут в течение 3 нед. Через 2 мес после выписки из ГКБ им В.В. Виноградова на КТ органов грудной клетки изменений в легочной ткани не визуализируется. Через 3 мес после выписки – в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского пациенту удалена гастростома и проведена дивертикулэктомия левосторонним шейным доступом. При проведении контрольной рентгеноскопии глотки и пищевода с контрастированием акт глотания не нарушен, пищевод свободно проходим, на уровне С7-Th1 отмечается небольшая дивертикулоподобная деформация задне-правой стенки, затекание контраста за контуры не выявлено (рис. 5).

В настоящее время состояние пациента удовлетворительное, самочувствие хорошее. Дисфагия полностью регрессировала. Набрал 40 кг за 1,5 года (ИМТ –

Рис. 6. Алгоритм дифференциального диагноза синдрома пищеводной дисфагии.
Fig. 6. Algorithm for differential diagnosis of esophageal dysphagia syndrome.



Примечание. ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

28 кг/м²), одышка возникает только при выраженной физической нагрузке. Рекомендован отказ от курения, дообследование у пульмонолога для подтверждения диагноза ХОБЛ и подбора при необходимости постоянной ингаляционной терапии.

Обсуждение

Z. Nesheiwat и соавт. в опубликованном в 2023 г. обзоре литературы показал, что клиническая симптоматика у пациента с ДЦ может проявляться по-разному, в зависимости от величины патологического образования и наличия осложнений [2].

В представленном клиническом случае ведущими синдромами являлись дисфагия и синдром бронхолегочной инфекции. Врачам необходимо было экстренно выявить их причины.

В первую очередь необходимо было установить причину дисфагии – ротоглоточную или пищеводную, которые отличаются по локализации процесса и скорости возникновения симптомов [9]. В первом случае нарушается формирование пищевого комка в полости рта, его продвижение в направлении горла и начальные глотательные движения. Во втором случае затрудняется прохождение пищи непосредственно по пищеводу и попадание ее в желудок. Поэтому для ротоглоточной дисфагии характерно появление симптомов сразу после приема пищи (<2 с), регургитация в носоглотку, охриплость голоса, частые аспирации. Причиной ротоглоточной дисфагии являются состояния, нарушающие поступление пищи в пищевод. Например, нарушение мозгового кровообращения, миопатии, дерматомиозит, склеродермия. Все эти заболевания были исключены у пациента в ходе проведенного обследования.

Жалобы, предъявляемые им, также не соответствовали данной форме дисфагии. Вторая форма дисфагии – пищеводная – характеризуется медленным началом симптомов после приема пищи (>2 с), ощущением препятствия или боли при прохождении пищи по пищеводу. Наиболее часто она развивается у курящих мужчин старше 50 лет [10]. В представленном случае у пациента отмечалась именно пищеводная дисфагия.

Следующим диагностическим этапом являлось подтверждение диагноза и выявление непосредственной причины развития дисфагии (рис. 6) [10].

В качестве первого метода обследования была выбрана рентгеноскопия пищевода с контрастированием, поскольку данный метод более безопасен, чем эзофагогастродуоденоскопия, и имеет меньший риск перфорации пищевода у пациентов с подозрением на его сужение. В качестве контрастного вещества выбран водорастворимый урографин, поскольку у пациента имелась клиническая картина непроходимости пищевода 3-й степени. Наличие сужения пищевода также было подтверждено при проведении КТ органов грудной клетки с контрастированием и ЭГДС. Согласно представленному алгоритму диагностики (см. рис. 6) при проведении данных исследований были исключены заболевания средостения. Однако только после проведения контрольной ЭГДС и КТ органов грудной клетки были исключены опухоль пищевода и его стриктура, а также выявлен инфекционный эзофагит, осложнивший течение основного заболевания.

При ретроспективном анализе истории заболевания можно предположить, что сухой «навязчивый» кашель, который беспокоил пациента в течение последних

10 лет, и неприятные ощущения за грудиной во время «быстрого» приема пищи являлись проявлением не ХОБЛ, а прогрессирующего течения глоточно-пищеводного дивертикула.

По данным литературы, как раз ощущение першения, жжения в горле, сухой кашель часто являются первыми симптомами ДЦ и неправильно интерпретируются врачами при первичном обращении пациента. В некоторых случаях проводится терапия заболеваний зева, гортани, легких. В дальнейшем, по мере увеличения дивертикула в объеме, появляется дисфагия, которая и становится ведущим синдромом. Затем может присоединиться регургитация и срыгивание принятой пищи. Кроме того, у некоторых пациентов может наблюдаться затруднение дыхания и осиплость голоса, являющиеся соответственно признаками сдавления трахеи и возвратного гортанного нерва [11]. Попадание застойного содержимого дивертикула в дыхательные пути приводит к развитию аспирационных пневмоний, что и наблюдалось у представленного пациента. С учетом кахексии и наличия непроходимости пищевода возникла необходимость провести дифференциальную диагностику с опухолевым, рубцовым или иным механическим сужением пищевода. Исключению данных групп заболеваний всегда необходимо уделять пристальное внимание, поскольку эти патологии вызывают дисфагию чаще дивертикула.

Наличие синдрома бронхолегочной инфекции у представленного пациента в виде повышения температуры тела, кашля, лейкоцитоза, повышения СРБ и деструктивных изменений в легочной ткани не только обусловило тяжесть состояния пациента, но и затруднило диагностику, требуя исключения не только аспирационной, но и параканкрозной пневмонии у пациента с заболеванием пищевода. Аспирационный генез пневмонии был заподозрен в связи с тем, что любая дисфагия является одним из ведущих состояний, предрасполагающих к развитию аспирации. Учитывая характерную рентгенологическую картину, положительный ответ на антибактериальную те-

рапию и полный регресс воспалительных изменений в легочной ткани можно говорить, что данная пневмония носила именно аспирационный характер. Кроме того, при бронхоскопии, проведенной в ходе обследования, установлено наличие пищи в бронхах. Антибактериальная терапия карбапенемами была выбрана, поскольку пневмония носила деструктивный характер и не исключался эпизод аспирации [12]. Полученные в последующем результаты микробиологического исследования подтвердили правильность выбранной антибактериальной терапии, а проведение санации бронхиального дерева позволило как восстановить проходимость обтурированных аспирационным содержимым бронхов, так и получить дополнительные данные, исключающие опухолевое заболевание.

Заключение

По итогу анализа представленного клинического наблюдения, можно отметить, что в качестве причины дисфагии стоит рассматривать не только опухоли, стриктуры или сужение пищевода вследствие патологии органов средостения, являющиеся самыми частыми ее причинами, но и учитывать в дифференциально-диагностическом ряду более редкие ее причины, в частности ДЦ (см. рис. 6). Основная роль в диагностике данного заболевания принадлежит рентгенологическому контрастному полипозиционному исследованию пищевода, которое позволяет выявить локализацию, форму и размеры дивертикула, длительность задержки бария и степень нарушения проходимости пищевода. Уникальность нашего наблюдения заключается в диагностировании редко встречающегося дивертикула очень больших размеров – гигантского ДЦ – который привел к развитию тяжелых осложнений (кахексии, электролитных нарушений и аспирационной пневмонии).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Hoffmann M, Fazel A, Mews KG, Ambrosch P. 32 years of experience with CO₂-LASER-assisted treatment for Zenker's Diverticulum – an update of 227 patients treated in Kiel. *Clin Otolaryngol.* 2017; 42 (3): 592–6.
- Nesheiwat Z, Antunes C. Zenker Diverticulum. 2023 Aug 8. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 29763172.*
- Achille G, Castellana M, Russo S et al. Zenker Diverticulum: A Potential Pitfall in Thyroid Ultrasound Evaluation: A Case Report and Systematic Review of Literature. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019; 19 (1): 95–9.
- Королев М.П., Климов А.В., Антипова М.В., Ткаченко О.Б. Диагностика и оперативное лечение дивертикулов Ценкера с применением современной эндоскопической техники. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2011; 3: 35–9.
- Korolev MP, Klimov AV, Antipova MV, Tkachenko OB. Diagnosis and surgical treatment of Zenker diverticula using modern endoscopic techniques. *Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov = Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova.* 2011; 3: 35–9 (in Russian).
- Ishaq S, Sultan H, Siau K et al. New and emerging techniques for endoscopic treatment of Zenker's diverticulum: State-of-the-art review. *Dig Endosc.* 2018; 30 (4): 449–60.
- Stoian S, Motofei I, Popescu B et al. Zenker's diverticulum, a rare cause of upper gastrointestinal bleeding. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi.* 2013; 177 (2): 297–301.
- Ciuc D, Birlă R, Panaitescu E et al. Zenker Diverticulum Treatment: Endoscopic or Surgical? *Chirurgia (Bucur).* 2018; 113 (2): 234–43.
- Tenorio L, Palacios F. Efficacy and safety of the endoscopic management of Zenker diverticulum with IT-Knife 2 device. *Rev Gastroenterol Peru.* 2017; 37 (3): 203–8.
- Patel DA, Krishnaswami S, Steger E et al. Economic and survival burden of dysphagia among inpatients in the United States. *Dis Esophagus.* 2018; 31 (1): 1–7.
- Rommel N, Hamdy S. Oropharyngeal dysphagia: manifestations and diagnosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016; 13 (1): 49–59.
- Абдураимов А.Б., Павлов М.В., Афанасьев А.Б., Михайлова З.Ф. Дивертикул Ценкера у пожилых пациентов. *Клиническая геронтология.* 2019; 25 (1–2): 62–8.
- Abduraimov AB, Pavlov MV, Afanas'ev AB, Mihajlova ZF. Zenker's diverticulum in elderly patients. *Clinical gerontology = Klinicheskaya gerontologiya.* 2019; 25 (1–2): 62–8. (in Russian).
- Niedermaier MS, Cilloniz C. Aspiration pneumonia. *Rev Esp Quimioter.* 2022; 35 (Suppl. 1): 73–7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Аришева Ольга Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: olga.arisheva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3569-4597

Карнаушкина Мария Александровна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: kar3745@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8791-2920

Струтынская Анастасия Дмитриевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории Научного центра интегративной и трансляционной медицины МИ, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: strutynskaya@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9325-5580

Аммар Ракан Дейя (Мохаммад Хади) – аспирант каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: rakan_deya@icloud.com; ORCID: 0009-0008-6210-0310

Соснина Александра Олеговна – врач-терапевт отделения терапии, ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова». E-mail: beecynic@mail.ru

Поступила в редакцию: 19.10.2023

Поступила после рецензирования: 27.10.2023

Принята к публикации: 02.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olga S. Arisheva – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: olga.arisheva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3569-4597

Maria A. Karnaushkina – Dr. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: kar3745@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8791-2920

Anastasia D. Strutynskaya – Cand. Sci. (Med.), Res. Officer, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: strutynskaya@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9325-5580

Ammar Rakan Deia (Mohammad Hadi) – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: rakan_deya@icloud.com; ORCID: 0009-0008-6210-0310

Aleksandra O. Sosnina – Therapist, Vinogradov State Clinical Hospital. E-mail: beecynic@mail.ru

Received: 19.10.2023

Revised: 27.10.2023

Accepted: 02.11.2023



Клинический случай

Атипичное течение макроглобулинемии «под маской» анемии (клиническое наблюдение)

С.М. Хохлова¹, О.Н. Пасюта¹, Ю.Б. Червякова¹, М.А. Громова¹, Ю.Г. Патраман², М.Р. Мазра¹✉
А.А. Копелев¹, Т.О. Мышляева¹

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия
✉mazra.marianna@yandex.ru

Аннотация

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) – это один из вариантов плазмоклеточных заболеваний, представляющий собой злокачественную В-клеточную лимфоплазмочитарную лимфому. У пациентов с МВ клинический анализ крови длительное время может оставаться без патологических изменений, однако затем опухолевая инфильтрация костного мозга постепенно приводит к развитию анемии и тромбоцитопении. У данного пациента анемический синдром, по данным клинико-лабораторного обследования, расширил диагностический ряд заболеваний. Ранняя диагностика методом электрофореза с иммунотипированием позволила своевременно предположить иммунопролиферативное расстройство с моноклональным иммуноглобулином М (IgM). Иммунотипирование широко применяется с целью диагностики гаммапатий при помощи антисывороток к тяжелым (G, A, M) и легким (каппа, lambda) цепям иммуноглобулинов. Увеличение концентрации в крови IgM > 30 г/л в совокупности с неврологической симптоматикой позволило связать данные проявления с синдромом гипервязкости при МВ.

Ключевые слова: макроглобулинемия, плазмоклеточные заболевания, синдром гипервязкости, моноклональный IgM, иммунопролиферативные расстройства.

Для цитирования: Хохлова С.М., Пасюта О.Н., Червякова Ю.Б. и др. Атипичное течение макроглобулинемии «под маской» анемии (клиническое наблюдение). Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (8): 101–105. DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00337

Clinical Case

Macroglobulinemia: hidden by anemia (clinical case report)

Svetlana M. Khokhlova¹, Olga N. Pasyuta¹, Julia B. Chervyakova¹, Margarita A. Gromova¹,
Julia G. Patraman², Marianna R. Mazra¹✉, Alexander A. Kopelev¹, Tamara O. Myshlyayeva¹

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

²Bauman City Clinical Hospital No29, Moscow, Russia

✉mazra.marianna@yandex.ru

Abstract

Waldenström macroglobulinemia (WM) is a type of plasma cell disease that is a malignant B-cell lymphoplasmacytic lymphoma. In patients with WM, immunological blood tests may remain unchanged for a while without pathological changes, but then tumor infiltration of the bone marrow gradually leads to anemia and thrombocytopenia. This patient has anemic syndrome according to clinical and laboratory examination, in which a number of diseases were diagnosed. An early diagnostic method, electrophoresis allows the consideration of immunoproliferative disorders with monoclonal IgM. Immunotyping is widely used with the eye chart of gammopathies using antisera to light (G, A, M) and light (kappa, lambda) chains of immunoglobulins. An increase in blood vessels IgM > 30 g/l, when identified with neurological symptoms of the source, associate these manifestations with hyperviscosity syndrome in WM.

Key words: macroglobulinemia, plasma cell diseases, hyperviscosity syndrome, monoclonal IgM, immunoproliferative disorders.

For citation: Khokhlova S.M., Pasyuta O.N., Chervyakova Ju.B. et al. Macroglobulinemia: hidden by anemia (clinical case report). *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (8): 101–105 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00337

Введение

Макроглобулинемия, названная ранее в честь описавшего ее Я.Г. Вальденстрема (МВ) – один из вариантов плазмоклеточных заболеваний (ПЗ), характеризующийся гиперпродукцией иммуноглобулина (ИГ) класса М (IgM). В целом данной группе присуща диспропорциональная пролиферация одного из клонов В-лимфоцитов (БК) и, соответственно, плазматических клеток (ПК) с преобладанием ИГ, синтезируемого данным клоном, именуемого М-протеином (МП). Повреждение органов и тканей происходит за счет как ПК (остеопо-

роз, цитопения), так и МП. По мнению исследователей, МВ больше напоминает лимфолиферативные заболевания (ЛПЗ), нежели другие ПЗ, включая миеломную болезнь (ММ). Возможно, это обусловлено особенностями МП при ней, так как сочетание накопления IgM и сходных клинических проявлений описано у 5% больных неходжкинскими лимфомами и, реже, хроническим лимфолейкозом [1–3].

В настоящий момент МВ встречается крайне редко с ежегодной заболеваемостью от 3 до 4 случаев на миллион человек, что составляет примерно 2% от всех гема-

Таблица 1. Классификация иммунопролиферативных расстройств с моноклональным IgM
Table 1. Classification of immunoproliferative disorders with monoclonal IgM

| | Симптомы, связанные с инфильтрацией тканей | Симптомы, связанные с IgM | Инфильтрация костного мозга |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Симптоматическая МВ | (+) | (+) | (+) |
| Бессимптомная (глеющая) МВ | (-) | (-) | (+) |
| IgM-ассоциированные заболевания* | (-) | (+) | (-) |
| IgM-моноклональная гаммапатия неопределенного (неуточненного) генеза** | (-) | (-) | (-) |

*К IgM-ассоциированным заболеваниям относятся криоглобулинемия, амилоидоз, синдром Шницлера, POEMS-синдром, синдром Бинга-Нила, синдром CANOMAD, болезнь холодных агглютининов [13]. **Наличие в анамнезе IgM-моноклональной гаммапатии неопределенного (неуточненного) генеза занимает важную роль в развитии МВ [3]

тологических злокачественных новообразований. Данная патология распространена среди пожилых людей в возрасте 65–80 лет, преимущественно у лиц мужского пола, при соотношении мужчин и женщин 2,3 : 1 [3, 4].

Этиология МВ до конца не изучена, однако существует несколько факторов ее развития, к которым относятся генетическая предрасположенность (дефект Т-клеточной супрессорной функции, мутация в генах MYD8, CXCR4), влияние радиационных воздействий, химических мутагенов и вирусов (вирус иммунодефицита человека, гепатита С), риккетсий [5–7].

Ключевую роль в патогенезе МВ играет соматическая гипермутация переменного района тяжелой цепи генов ИГ, а именно 3 семейство (VH3-гены ИГ), в результате чего возникает диспропорциональная пролиферация одного клона БК и ПК с продукцией только IgM. БК памяти в стадии постфолликулярной дифференцировки с преимущественной экспрессией CD27+ считается структурной единицей опухоли при данном процессе. Однако эта теория подвергается критике, так как у некоторых больных МВ опухоль состоит из наивных БК, экспрессирующих не только CD27+ рецептор, но и CD5+, CD19+, CD20+, CD22+, CD25+ и др. [5, 8].

В клинической картине МВ преобладают симптомы, присущие ЛПЗ (В-симптомы): лихорадка, ночная потливость, слабость, снижение массы тела, лимфаденопатия и гепатоспленомегалия (которых может и не отмечаться), также часто наблюдается артралгия. Отдельную группу составляют симптомы, связанные с отложением IgM в тканях, а именно клубочках почек, кишечнике, коже, что может проявляться протеинурией, диареей, появлением кожных папул или узлов. В редких случаях у пациента можно обнаружить холодные геммагглютинины, которые при взаимодействии с антигенами эритроцитов при низкой температуре вызывают гемолитическую анемию или положительную пробу Кумбса, синдром Рейно, холодную крапивницу [9, 10].

Более того, определяется характерная лимфоидная инфильтрация костного мозга, лимфатических узлов, печени, селезенки, а также наличие в сыворотке крови избыточного количества IgM. При повышении уровня IgM > 30 г/л возникает синдром гипервязкости, характер-

Таблица 2. Критерии начала терапии у пациентов с МВ
Table 2. Criteria for treatment initiation in patients with macroglobulinemia

| |
|------------------------------------------------------------------------|
| В-симптомы (лихорадка, ночная потливость, потеря массы тела, слабость) |
| Прогрессирующая лимфаденопатия или спленомегалия |
| Анемия с уровнем гемоглобина 100 г/л и ниже |
| Тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$ |
| Синдром гипервязкости |
| Сенсомоторная периферическая нейропатия |
| Системный амилоидоз |
| Симптоматическая криоглобулинемия |

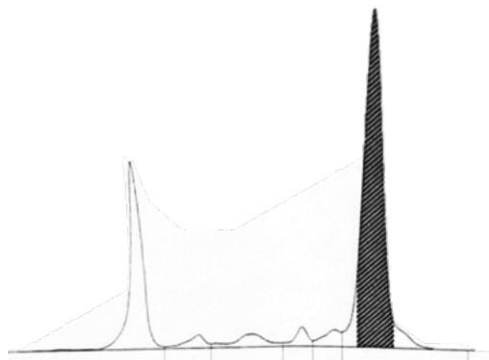
ризующийся в основном неврологической симптоматикой (слабость, снижение памяти, ухудшение зрения, парезы и другие нейропатии), повышенной кровоточивостью кожи и слизистых оболочек. Возможно развитие сердечной недостаточности вследствие увеличения объема плазмы крови [2, 3, 10–12].

Для подтверждения диагноза МВ, необходимо выявить в крови моноклональный IgM и инфильтрацию костного мозга малыми лимфоцитами, плазматоидными и ПК. Важно отметить, что гиперпродукция IgM не всегда указывает на МВ, так как есть ряд других иммунопролиферативных расстройств (табл. 1), связанных с IgM [3, 10, 13].

При постановке диагноза МВ рекомендуется назначение лечения врачом-онкогематологом. Основными подходами являются плазмаферез при синдроме гипервязкости, поддержка глюкокортикоидами для снижения опухолевой нагрузки и индивидуальный подбор химиотерапии. В настоящее время наиболее широко применяется ритуксимаб как в монорежиме, так и комбинациях [3–5].

Учитывая вялотекущее развитие МВ, большая часть пациентов не нуждается в немедленной терапии после постановки диагноза. По современным данным, не рекомендуется начинать медикаментозное лечение только на основании уровня IgM, поскольку его повышение не всегда коррелирует с клиническими проявлениями. Однако начало терапии целесообразно у паци-

Таблица 3. Данные метода электрофореза
Table 3. Electrophoresis data

| Фракции | % | Ref % | г/л | Ref г/л |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------|-----------|
| Альбумин | 25,3< | 55,8–66,1 | 27,6 | 40,2–47,6 |
| Альфа 1 | 2,7< | 2,9–4,9 | 2,9 | 2,1–3,5 |
| Альфа 2 | 4,3< | 7,1–11,8 | 4,7 | 5,1–8,5 |
| Бета 1 | 2,4< | 4,7–7,2 | 2,6 | 3,4–5,2 |
| Бета 2 | 2,9< | 3,2–6,5 | 3,2 | 2,3–4,7 |
| Гамма | 62,4> | 11,1–18,8 | 68,0 | 8,0–13,5 |
| Пики | | | % | г/л |
| 1 |  | | 56,7 | 61,8 |

ентов, у которых наблюдается повышение концентрации IgM наряду с признаками или симптомами, связанными с прогрессированием заболевания (табл. 2). Лечение противоопухолевыми препаратами с глюкокортикоидами должно проводиться как можно скорее, так как при терапии только плазмаферезом уровни IgM повысятся и вернутся к исходному уровню в течение 4 нед [14].

При анализе описанных ранее случаев МВ (А.Т. Фиясь и соавт., А.К. Ильющенко и соавт., Н.Я. Дзеранова и соавт., N. Kolikkat и соавт.), где авторами также проводилось сопоставление с литературными данными, лишь в одном (зарубежном) источнике приведен сходный с нашим случай, но там для постановки диагноза, так как отмечался клинико-гематологически только анемический синдром, потребовалось больше времени и анализ результатов миелограммы с иммуногистохимическим исследованием. В отечественных наблюдениях присутствовали органные поражения, диагностическая концепция МВ фигурировала, зачастую, в качестве основной, затруднение же представляло дифференцировать ее от миело- (МПЗ) и/или ЛПЗ [8, 12, 15]. Приводим собственный клинический случай МВ у пожилого пациента с клинической манифестацией под маской анемии.

Клиническое наблюдение

Больной К, 68 лет, поступил 12.09.2023 в ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана» (ГКБ №29) с жалобами на ноющую боль «по всему позвоночнику» преимущественно в шейном и пояснич-

ном отделах, нижних конечностях, головокружение, слабость. Из анамнеза известно, что с декабря 2022 г., без видимой причины, постепенно нарастала боль в позвоночнике, нижних конечностях. В середине августа 2023 г. начали беспокоить головокружение, слабость. Самостоятельно не лечился. Обратился в поликлинику по месту жительства 07.09.2023, где была выявлена гипохромная нормоцитарная анемия средней степени тяжести (гемоглобин 81 г/л), тромбоцитопения $51 \times 10^9/\text{л}$. Из перенесенных заболеваний, травм, операций: эпизоды повышения артериального давления (АД) до 140/100 мм рт. ст. (препараты не помнит), эссенциальный тремор, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, закрытая черепно-мозговая травма и пластика паховой грыжи слева «в молодости».

При осмотре: состояние средней степени тяжести. Рост – 172 см, масса – 62 кг (индекс Кетле 20,9 кг/м²). Температура тела – 36,8 °С. Кожа и видимые слизистые чистые, бледные, обычной влажности. Лимфаденопатии, отеков нет. В легких дыхание везикулярное, проводится равномерно по всем отделам, хрипы не выслушиваются, частота дыхательных движений (ЧДД) – 18 в 1 минуту, сатурация 96%. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумы не определяются, частота сердечных сокращений – 66 в мин, АД – 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка физикально не изменены. Стул и мочеиспускание без особенностей. Очаговой и менингеальной симптоматики, а также признаков поражения черепных нервов и компрессии спинного мозга и нервных корешков не выявлено.

Проведено дообследование. Клинический анализ крови: сохранение гипохромной нормоцитарной анемии Hb 80→82 г/л, тромбоцитопении 99→57×10⁹/л, СОЭ – 90 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок 108,4→109 г/л, трансферрин 1,65→1,41 г/л, общая железосвязывающая способность – 43,8 мкмоль/л, железо – 12,2 мкмоль/л, прямая проба Кумбса положительная, прочие показатели крови без патологических изменений. Проведен электрофорез (табл. 3), по данным которого была подтверждена диспротеинемия с увеличением доли гамма-глобулинов до 62,4% (68,0 г/л) от общего белка, т.е. подтверждено наличие МП. В результате иммунотипирования МП был идентифицирован как полноразмерный моноклональный IgM lambda.

По данным рентгенографии плоских костей черепа и таза от 14.09.2023, эндоскопии: эзофагогастроуденоскопии от 13.09.2023 и колоноскопии от 17.09.2023 – патологии не выявлено, что позволило исключить ММ; МПЗ и ЛПЗ результаты обследования также не соответствовали. Был выставлен диагноз МВ, пациент консультирован гематологом и переведен в онкогематологическое отделение, где на момент написания статьи проводится подбор химиотерапии, сеансы плазмафереза с положительным эффектом в виде уменьшения выраженности болевого синдрома.

Обсуждение

Преобладание у данного больного в клиническом анализе крови анемии и тромбоцитопении при отсутствии лимфаденопатии и гепатоспленомегалии в начале указывало иное направление диагностического поиска. Однако сочетание нормоцитоза и гипохромии не соответствовало мегалобластическим анемиям, для которых типично угнетение и других ростков кроветворения, но необходимо наличие макроцитоза и гиперхромии, отсутствовала и типичная картина фуникулярного миелоза, ожидаемого в случае дефицита витамина В₁₂. Гипохромия возможна при железодефицитной, но в

ее случае практически обязателен микроцитоз, а тромбоцитопения, напротив, не присуща. Основания подозревать гемолитический генез, без характерных изменений эритроцитов и билирубина, отсутствовали. Гипохромной нормоцитарной может быть сидеробластная анемия, но сочетание ее с тромбоцитопенией ожидается только в структуре миелодиспластического синдрома, диагностировать который, учитывая сохранность лейкоцитов (снижение уровня коих необходимо и для апластической анемии, да и мегалобластических), оснований также не было.

Направление на исключение анемии хронических заболеваний (которая в типичном своем проявлении нормоцитарная и нормохромная) позволило выявить значимую гиперпротеинемию, приведшую к смене диагностической концепции: протеинограмма позволила обнаружить МП, а иммунотипирование установило, что он является моноклональным IgM. Это, а также отсутствие по результатам дополнительного обследования признаков ММ, МПЗ и ЛПЗ, дало основания установить диагноз МВ, а боль, послужившую причиной обращения, связать с синдромом гипервязкости.

Заключение

Приведенное клиническое наблюдение представляет интерес тем, что на начальном этапе обследования обращали на себя внимание вторичные изменения в виде болевого синдрома и анемии, но их атипичные характеристики потребовали отступления от стандартных протоколов диагностического поиска. Кроме того, описанный случай диктует необходимость включения МВ в дифференциальный диагноз у пожилых мужчин, особенно с симптоматикой, причиной которой может служить синдром гипервязкости, поскольку МВ, при своей редкости в общей популяции, достаточно распространена именно в данной группе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Gertz MA. Waldenstrom macroglobulinemia: 2023 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023; 98 (2): 348–58. DOI: 10.1002/ajh.26796
- Sanchez E, Tanenbaum EJ, Patil S et al. The clinical significance of B-cell maturation antigen as a therapeutic target and biomarker. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018; 18 (4): 319–29. DOI: 10.1080/14737159.2018.1448269
- Макроглобулинемия Вальденстрема. Клинические рекомендации. Национальное гематологическое общество совместно с Ассоциацией онкологов России. М., 2023. Ссылка активна на 05.11.2023. URL: https://npngo.ru/uploads/media_document/733/54fd2ceb-240c-4577-af6d-7752foe10c06.docx
- Waldenström macroglobulinemia. Clinical guidelines. The National Hematology Society together with the Association of Oncologists of Russia. URL: https://npngo.ru/uploads/media_document/733/54fd2ceb-240c-4577-af6d-7752foe10c06.docx (in Russian).
- Kaseb H, Gonzalez-Mosquera LF, Parsi M, Mewawalla P. Lymphoplasmacytic lymphoma. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Балакирева Т.В., Андреева Н.Е. Макроглобулинемия Вальденстрема. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2009; 2 (2): 121–36. Ссылка активна на 05.11.2023. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/makroglobulinemiya-valdenstrema/viewer>
- Balakireva TV, Andreeva NE. Waldenström's macroglobulinemia. *Clinical oncohematology. Basic Research and Clinical Practice.* 2009; 2 (2): 121–36. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/makroglobulinemiya-valdenstrema/viewer> (in Russian).
- Hunter ZR, Xu L, Yang G et al. The genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood.* 2014; 123 (11): 1637–46. DOI: 10.1182/blood-2013-09-525808
- Monge J, Braggio E, Ansell SM. Genetic factors and pathogenesis of Waldenström's macroglobulinemia. *Curr Oncol Rep.* 2013; 15 (5): 450–6. DOI: 10.1007/s11912-013-0331-7
- Фияс А.Т., Чайковская О.П., Пищик Е.О., Френкель Б.И. К вопросу о макроглобулинемии Вальденстрема. Журнал ГрГМУ. 2010; (3): 95–7. Ссылка активна на 05.11.2023. URL: <http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/607/538>
- Fiyas AT, Chaikovskaya OP, Pishchik EO, Frenkel BI. On the issue of Waldenström's macroglobulinemia. *Journal GrSMU.* 2010; (3): 95–7.

- URL: <http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/607/538> (in Russian).
9. Vos JM, Gustine J, Rennke HG et al. Renal disease related to Waldenström macroglobulinemia: incidence, pathology and clinical outcomes. *Br J Haematol.* 2016; 175 (4): 623–30. DOI: 10.1111/bjh.14279
 10. Askari E, Rodriguez S, Garcia-Sanz R. Waldenström's Macroglobulinemia: An Exploration into the Pathology and Diagnosis of a Complex B-Cell Malignancy. *J Blood Med.* 2021; 12: 795–807. DOI: 10.2147/JBM.S267938
 11. Nobile-Orazio E. Antigenic determinants in IgM paraprotein-related neuropathies. *Clin. Lymph. Myeloma* 2009; 9 (1): 107–9. DOI: 10.3816/CLM.2009.n.02
 12. Дзеранова Н.Я., Кудряшова Е.Ю., Никитина А.В., Исаков В.А. Макроглобулинемия Вальденстрема: диагностика в клинической практике. *Медицина: теория и практика.* 2018; 3 (3): 10–5. Ссылка активна на 05.11.2023. URL: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/495>
 13. Dzeranova NYa, Kudryashova EYu, Nikitina AV, Isakov VA. Waldenström macroglobulinemia: diagnostics in clinical practice. *Medicine: theor and practice.* 2018; 3 (3): 10–5. URL: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/495> (in Russian).
 14. Castillo JJ, Ghobrial IM, Treon SP. Biology, prognosis, and therapy of Waldenström Macroglobulinemia. *Cancer Treat Res.* 2015; 165: 177–95. DOI: 10.1007/978-3-319-13150-4_7
 15. Kolikhat N, Moideen S, Khader A et al. Waldenström's Macroglobulinemia: A case report. *J Family Med Prim Care.* 2020; 9 (3): 1768–71. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_972_19

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Хохлова Светлана Михайловна – студентка 6-го курса, каф. факультетской терапии ЛФ, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: cxoxlova@inbox.ru; ORCID: 0009-0003-1110-0971

Пасюта Ольга Николаевна – студентка 6-го курса, каф. факультетской терапии ЛФ, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: olechkapasuta@gmail.com; ORCID: 0009-0000-2839-5970

Червякова Юлия Борисовна – канд. мед. наук, доц., каф. факультетской терапии ЛФ, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: chervyakova_j@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0069-4260

Громова Маргарита Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии ЛФ, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: margarita-gromov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3757-058X

Патраман Юлия Георгиевна – врач-терапевт, 4-е терапевтическое отделение, ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана». E-mail: iuliya_o2_07@mail.ru; ORCID: 0009-0009-5136-4860

Мазра Марианна Рамазиевна – студентка 6-го курса, каф. факультетской терапии ЛФ, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: mazra.marianna@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8064-2406

Копелев Александр Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии ЛФ, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: akopelev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4328-3384

Мышляева Тамара Олеговна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии ЛФ, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: tlix@mail.ru; ORCID: 0009-0005-8437-7482

Поступила в редакцию: 07.11.2023

Поступила после рецензирования: 14.11.2023

Принята к публикации: 16.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Svetlana M. Khokhlova – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: cxoxlova@inbox.ru; ORCID: 0009-0003-1110-0971

Olga N. Pasyuta – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: olechkapasuta@gmail.com; ORCID: 0009-0000-2839-5970

Julia B. Chervyakova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: chervyakova_j@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0069-4260

Margarita A. Gromova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: margarita-gromov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3757-058X

Julia G. Patraman – The general practitioner, Bauman Clinical City Hospital №29. E-mail: iuliya_o2_07@mail.ru; ORCID: 0009-0009-5136-4860

Marianna R. Mazra – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: mazra.marianna@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8064-2406

Alexander A. Kopelev – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: akopelev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4328-3384

Tamara O. Myshlyayeva – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: tlix@mail.ru; ORCID: 0009-0005-8437-7482

Received: 07.11.2023

Revised: 14.11.2023

Accepted: 16.11.2023



Обзор

Амиодарон-индуцированные поражения кожи

Д.И. Трухан✉, М.Ю. Рожкова, И.А. Викторова

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Важной составляющей рациональной фармакотерапии является лекарственная безопасность – одно из приоритетных базисных направлений современной медицины и фармации. Часто наличие побочных эффектов препарата, несмотря на его эффективность, является препятствием для его применения или требует тщательного мониторинга в процессе терапии. В качестве примера данного тезиса можно рассматривать амиодарон – самый известный и самый назначаемый антиаритмический препарат, который используется в клинической практике с 1960-х годов. К «типичным» проблемам относится влияние амиодарона на щитовидную железу, при этом наиболее серьезные – легочные (индуцированный амиодароном пневмонит или интерстициальный фиброз легких) и печеночные – недооцениваются в практике врачами, назначающими амиодарон в качестве препарата 1-го выбора. В представленном обзоре рассмотрены дерматологические побочные эффекты амиодарона.

Ключевые слова: амиодарон, побочные эффекты, эксфолиативный дерматит, фоточувствительность, фотосенсибилизация, немеланомный рак кожи, синдром синего человека, алопеция, лекарственно-индуцированная красная волчанка.

Для цитирования: Трухан Д.И., Рожкова М.Ю., Викторова И.А. Амиодарон-индуцированные поражения кожи. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (7): 106–111. DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00338

Review

Amiodarone-induced skin lesions

Dmitry I. Trukhan✉, Maria Yu. Rozhkova, Inna A. Viktorova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

An important component of rational pharmacotherapy is drug safety – one of the priority basic areas of modern medicine and pharmacy. Often, the presence of side effects of a drug, despite its effectiveness, is an obstacle to its use or requires careful monitoring during therapy. As an example of this thesis, we can consider amiodarone, the best-known and most prescribed antiarrhythmic drug, which has been used in clinical practice since the 60s. “Typical” problems include the effect of amiodarone on the thyroid gland, while the most serious – pulmonary (amiodarone-induced pneumonitis or interstitial fibrosis of the lungs) and liver – are underestimated in practice by doctors prescribing amiodarone as a 1st choice drug. This review examines the dermatological side effects of amiodarone.

Key words: amiodarone, side effects, exfoliative dermatitis, photosensitivity, photosensitization, non-melanoma skin cancer, blue man syndrome, alopecia, drug-induced lupus erythematosus.

For citation: Trukhan D.I. Rozhkova M. Yu., Viktorova I.A. Amiodarone-induced skin lesions. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (7): 106–111 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00338

Важной составляющей рациональной фармакотерапии является лекарственная безопасность – одно из приоритетных базисных направлений современной медицины и фармации [1, 2].

Часто наличие побочных эффектов препарата, несмотря на его эффективность, является препятствием для его применения или требует тщательного мониторинга в процессе терапии. В качестве примера данного тезиса можно рассматривать амиодарон – самый известный и самый назначаемый антиаритмический препарат, который используется в Европе с 1960-х годов [3, 4] и в США с 1970-х годов [3]. В европейских рекомендациях 2020 г. [5] отмечается, что амиодарон рекомендуется для длительного контроля ритма у всех пациентов с фибрилляцией предсердий, в том числе и при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. Однако из-за его экстракардиальной токсичности, в первую очередь, следует рассматривать применение

других антиаритмических препаратов. Подобная рекомендация присутствует и в отечественных рекомендациях 2020 г. [6], поскольку препарат вызывает различные внекардиальные побочные эффекты (щитовидная железа, печень, легкие, глаза), особенно при длительном применении, обоснованно его назначение лишь при неэффективности или невозможности назначения других антиаритмических препаратов.

Побочные эффекты амиодарона широко обсуждаются в многочисленных публикациях. Так, на запрос «side effects of amiodarone» (от 17.10.2023) в электронной информационной базе данных PubMed найдено 5460 источников, на аналогичный запрос «побочные эффекты амиодарона» в отечественной научной электронной библиотеке Elibrary.ru – 690 источников.

К «типичным» проблемам относится влияние амиодарона на щитовидную железу [7–9], при этом наиболее серьезные – легочные (индуцированный амиодаро-

ном пневмонит или интерстициальный фиброз легких) [10–12] и печеночные [13–16] – недооцениваются в практике врачами, назначающими амиодарон в качестве препарата 1-го выбора [17, 18]. Кроме этого, увеличивается число сообщений о развитии у пациентов DRESS-синдрома (лихорадка, сыпь, эозинофилия, аденопатия, гепатит, интерстициальная нефропатия, легочный фиброз) [17, 19].

Дерматологические осложнения, связанные с применением амиодарона, являются часто встречающимися проблемами антиаритмической терапии. Так, при длительном применении амиодарона их частота достигает почти 75% [20].

При описании активного вещества амиодарон* в справочнике Видаль указаны следующие дерматологические реакции, связанные с приемом амиодарона: кожная сыпь, эксфолиативный дерматит, фоточувствительность, алопеция; редко – серо-голубое окрашивание кожных покровов.

Эксфолиативный дерматит

Лекарственно-индуцированный эксфолиативный дерматит (ЭД) представляет собой группу редких и тяжелых реакций гиперчувствительности к лекарственным препаратам, поражающих кожу и обычно возникающих от нескольких дней до нескольких недель после воздействия препарата. Мультиформная эритема, синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) являются основными клиническими проявлениями медикаментозно-индуцированного ЭД [21]. Развитие ЭД на фоне терапии амиодароном является редким, но прогностически серьезным осложнением лекарственной терапии [22].

Нами найдены два описания развития ТЭН на фоне терапии амиодароном с летальным исходом. У 75-летнего итальянского мужчины через 10 дней после начала приема амиодарона появилась выраженная эритема в подмышечных и паховой области, которая впоследствии распространилась на более обширные участки с образованием волдырей на веках, во рту и в перигенитальной области. Несмотря на перфузию метилпреднизолона (80 мг в день внутривенно), в последние дни заболевание ухудшилось. При дерматологическом осмотре наблюдалась генерализованная буллезная сыпь с широкими и вялыми волдырями [23]. У 71-летней женщины в Новой Зеландии через 3 мес после начала приема амиодарона развилась обширная эритема, волдыри и эрозии, охватывающие 50% площади поверхности тела, а также пятнисто-папулезная сыпь на конечностях, что соответствует диагнозу ТЭН. У нее развился сепсис после двусторонней пневмонии с плевральным выпотом, и она умерла через 7 дней после госпитализации [24].

Британские дерматологи привели описание двух случаев, закончившихся благоприятно. У мужчины 68 лет

через 5 нед с начала приема амиодарона на коже появилась зудящая, макулярная, эритематозная сыпь на лице, конечностях и туловище, которая быстро приобрела сливной характер, типичный для ЭД, охватывающего около 70% поверхности тела пациента. В другом случае, у мужчины 78 лет через 6 дней после начала приема амиодарона по 200 мг три раза в день, развилось ярко выраженное симметричное периферическое шелушение и эритематозная сыпь, которая была диагностирована как ЭД, с распространением более чем на 70% поверхности тела [25].

Фотосенсибилизация и фоточувствительность

Фотосенсибилизация – это общий термин, описывающий состояние высокой чувствительности к ультрафиолетовым лучам (фоточувствительности). Фотосенсибилизирующие лекарственные реакции – это кожные высыпания, возникающие после воздействия ультрафиолетового излучения у пациентов, применяющих лекарственные препараты. Эти реакции разделяются на фототоксические и фотоаллергические, причем первые встречаются гораздо чаще [26]. Реакции фоточувствительности, вызванные амиодароном, являются обычным явлением [27].

Амиодарон во всех обзорах [26, 28–30], посвященных лекарственной фоточувствительности, возглавляет список потенциальных препаратов-виновников (culprit drugs). Амиодарон вызывает фоточувствительность у 75% пациентов, получавших этот препарат. Развитие фоточувствительности зависит от суммарной дозы амиодарона (40 г – это минимальная необходимая совокупная доза). При обычно используемых схемах фоточувствительности можно ожидать через 4 мес непрерывного лечения амиодароном, и она, по-видимому, не связана с типом кожи. Фоточувствительность постепенно снижается и возвращается к норме через 4–12 мес после отмены амиодарона [31].

В недавно опубликованном систематическом обзоре «Фотоиндуцированные кожные реакции на сердечно-сосудистые препараты» авторы отмечают, что пока остается неясным повышают ли фотосенсибилизирующие препараты риск рака кожи [32]. Однако стоит вспомнить, что согласно данным двух фармакоэпидемиологических исследований, выполненных с использованием данных Датского национального регистра рака [33, 34], была продемонстрирована связь между приемом тиазидного диуретика гидрохлоротиазида (ГХТ) и повышенным риском развития немеланомного рака кожи (НМРК) – базально-клеточной карциномы (БКК) и плоскоклеточного рака кожи (ПРК). Применение ГХТ (в суммарной дозе $\geq 50\ 000$ мг) было связано с относительным риском (ОР) 1,29 (95% доверительный интервал – ДИ 1,23–1,35) для БКК и ОР 3,98 (95% ДИ 3,68–4,31) для ПРК. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие

*Амиодарон. Описание, показания, дозировки, противопоказания активного вещества AMIODARONE (vidal.ru). URL: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/58>

ГХТ. Риск развития НМРК возрастал при увеличении суммарной (накопленной) дозы ГХТ. При кумулятивной дозе $\geq 200\ 000$ мг ГХТ отмечены ОР 1,54 (95% ДИ 1,38–1,71) для БКК и ОР 7,38 (95% ДИ, 6,32–8,60) для ПРК.

Ассоциация ГХТ с НМРК в дальнейшем получила подтверждение в исследованиях и обзорах, выполненных в Португалии [35], Испании [36], Франции [37, 38], Великобритании [39], США [40], Канаде [41], Бразилии [42], Тайване [43]. В исследованиях ученых из Тайваня [43] и США [44] была отмечена и связь применения ГХТ с развитием меланомы.

Британский дерматолог В. Monk в конце XX в. сообщил о четырех случаях развития БКК у пациентов, получавших лечение амиодароном [45, 46]. В публикации [47] начала XXI в. он указал еще на три аналогичных случая. Еще один случай развития БКК описали британские дерматологи у 60-летней пациентки, которая находилась за пределами Великобритании [48]. Три года подряд она лечилась амиодароном из-за резистентных желудочковых и наджелудочковых аритмий с хорошим эффектом. Тем не менее она была вынуждена прекратить лечение из-за значительных побочных эффектов на щитовидную железу и печень, а также сильной чувствительности к свету. Дерматологи из Израиля описали у пациента амиодарон-индуцированную пигментацию кожи и множественные БКК [49].

«Синдром синего человека»

Если реакции фоточувствительности, вызванные амиодароном, часто отмечаются в ходе терапии амиодароном, то специфическое окрашивание кожи синего цвета (Blue man syndrome – «синдром синего человека») является необычным побочным эффектом амиодарона и встречается менее чем у 3% пациентов, проходящих длительную терапию препаратом [27, 50]. Патогенез «синдрома синего человека» может быть связан либо с ускоренным физиологическим старением клеток дермы, приводящим к накоплению липофуцина (красящего пигмента) в лизосомах, либо возникает в результате непосредственного накопления амиодарона и его метаболитов в коже [51].

В недавно опубликованном обзоре [52] проведен анализ публикаций, включавших описание 32 случаев развития у пациентов амиодарон-индуцированного «синдрома синего человека». «Синдром синего человека» чаще развивается у лиц европеоидной расы (имеющими I–IV фототипы кожи) старших возрастных групп 60–70 лет (56,7%) и старше 70 лет (26,7%), среди пациентов преобладали мужчины (78,8%).

Развитию «синдрома синего человека» в большинстве случаев предшествовал длительный прием амиодарона и достижение определенной кумулятивной дозы. После отмены амиодарона в большинстве случаев было отмечено постепенное улучшение (чаще заключающееся в снижении интенсивности синего-серой окраски кожи), при этом временной промежуток составлял более 1 года. У одного пациента, наблюдавшего

в течение 33 мес после отмены амиодарона, массивная гиперпигментация синего-серого цвета оказалась обратимой [31].

Алопеция

Греческие кардиологи [53] описали клинический случай развития алопеции у 85-летнего мужчины, который через 6 мес после начала приема амиодарона заметил значительное выпадение волос на коже головы. В частности, он сообщал о том, что пучки волос выпадают каждый раз, когда он расчесывает волосы. Через 3 мес после прекращения приема амиодарона густота волос пациента восстановилась, и дальнейшего выпадения волос не наблюдалось. Авторы отмечают, что механизм этого неблагоприятного эффекта терапии амиодароном неизвестен. Опубликовано описание еще нескольких случаев развития алопеции на фоне терапии амиодароном [54–58]. В большинстве клинических случаев наблюдалось значительное выпадение волос, в одном случае произошла полная алопеция [55]. У всех пациентов этот побочный эффект был полностью обратимым после прекращения приема амиодарона. Однако в двух случаях возобновление приема амиодарона привело к рецидиву алопеции [56, 58]. Можно предположить, что истинная частота выпадения волос, вызванного амиодароном, может быть недооценена, поскольку в ряде случаев этот побочный эффект может быть умеренно выраженным, а часть пациентов (мужчины пожилого возраста) могут не акцентировать на нем свое внимание.

Лекарственно-индуцированная красная волчанка

Необходимо отметить, что в описании активного вещества амиодарон не указан еще один возможный дерматологический побочный эффект – лекарственно-индуцированная красная волчанка (ЛИКВ). Это аутоиммунный феномен, при котором воздействие лекарственного препарата приводит к развитию клинических проявлений, подобных системной красной волчанке (СКВ), но отличающихся обратимостью поражения органов-мишеней при прекращении воздействия провоцирующего фактора [59].

Американские нефрологи [60] описали клинический случай развития у 69-летнего мужчины после начала приема хлорталидона и амиодарона острого повреждения почек, сыпи и ЛИКВ, диагностированная серологически. Биопсия почки показала острый интерстициальный нефрит, а не волчаночно-индуцированный гломерулонефрит. Авторами подчеркивается роль биопсии почки в установлении патологического диагноза и определении терапии при ЛИКВ.

Индийским автором [61] описан случай фибрилляции предсердий у пожилого мужчины, который поступил с системными признаками волчанки после полугодовой терапии амиодароном. Испанскими врачами [62] представлен случай развития ЛИКВ у 71-летней женщины. Немецкие врачи [63] указали на

развитие у мужчины типичных клинических признаков ЛИКВ вместе с веррукозным эндокардитом и плевроперикардиальным выпотом, вызванным лечением амиодароном. После прекращения лечения амиодароном пациент полностью выздоровел. Американские исследователи [64] описали клинический случай возникновения ЛИКВ у 37-летнего мужчины вскоре после начала приема амиодарона. После прекращения воздействия препарата пациент полностью выздоровел.

Врачи из Пуэрто-Рико [65] привели описание 68-летней пациентки с клиническими проявлениями ЛИКВ после пяти лет лечения амиодароном. У нее были генерализованные высыпания на коже, артралгии на верхних и нижних конечностях, связанные с трудностями при ходьбе. Лабораторные результаты показали положительный тест на антинуклеарные антитела и биопсию кожной сыпи, показывающую поверхностную и глубокую периваскулярную инфильтрацию лимфоцитов, гистиоцитов и эозинофилов. После отмены амиодарона у нее наступила

полная ремиссия всех признаков и симптомов. Авторы отмечают, ранняя диагностика является важным условием для быстрого вмешательства и предотвращения дальнейших осложнений, связанных с этим редким побочным эффектом. Лечение ЛИКВ основано прежде всего на отмене препарата-виновника [66, 67].

Заключение

В представленном обзоре рассмотрены дерматологические проблемы, возникающие у пациентов, принимающих амиодарон. Следует отметить, что при проведении тщательного обследования у пациентов с дерматологическими побочными эффектами амиодарона выявляются и другие побочные эффекты, часто прогностически более значимые и требующие соответствующего мониторинга [3, 11, 52, 68, 69].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013; 4: 81–7. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21440231>
Tarasova LV, Trukhan DI. Drug safety in gastroenterology. Experimental and clinical gastroenterology. 2013; 4: 81–7. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21440231> (in Russian)
2. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в реальной клинической практике сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 2: 29–39. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00015
Truhan DI. Rational pharmacotherapy in real clinical practice through the prism of multimorbidity and drug safety. Clinical review for general practice. 2020; 2: 29–39. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00015 (in Russian).
3. Weiss SR, Lim HW, Curtis G. Slate-gray pigmentation of sun-exposed skin induced by amiodarone. J Am Acad Dermatol. 1984; 11 (5 Pt. 1): 898–900. DOI: 10.1016/s0190-9622 (84)80479-x
4. Yones SS, O'Donoghue NB, Palmer RA et al. Persistent severe amiodarone-induced photosensitivity. Clin Exp Dermatol 2005; 30 (5): 500–2. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2005.01820.x
5. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2020 Aug 29; ehaa612. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
6. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021; 26 (7): 4594. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594
Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russ J Cardiol. 2021; 26 (7): 4594. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594 (in Russian).
7. Medić F, Bakula M, Alfirević M et al. Amiodarone and thyroid dysfunction. Acta Clin Croat. 2022; 61 (2): 327–41. DOI: 10.20471/acc.2022.61.02.20
8. Mohammadi K, Shafie D, Vakhshoori M et al. Prevalence of amiodarone-induced hypothyroidism; A systematic review and meta-analysis. Trends Cardiovasc Med. 2023; 33 (4): 252–62. DOI: 10.1016/j.tcm.2022.01.001
9. Rahimi-Bashar F, Vahedian-Azimi A, Dalvand S et al. Prevalence of Amiodarone Induced Hypothyroidism and Hyperthyroidism in Patients with Heart Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Curr Med Chem. 2023; 30 (23): 2690–9. DOI: 10.2174/0929867329666220831145651
10. Papisris SA, Triantafyllidou C, Kolilekas L et al. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. Drug Saf. 2010; 33 (7): 539–58. DOI: 10.2165/11532320-000000000-00000
11. Сивякова О.Н., Шманова Н.Ю., Дулеба А.П. Случай множественных побочных эффектов амиодарона. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 71–4. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.71-74
Sivyakova ON, Shmanova NYu, Duleba AP. A clinical case of multiple amiodarone side effects development. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 71–4. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.71-74 (in Russian).
12. Feduska ET, Thoma BN, Torjman MC, Goldhammer JE. Acute Amiodarone Pulmonary Toxicity. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2021; 35 (5): 1485–94. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.10.060
13. Babatin M, Lee SS, Pollak PT. Amiodarone hepatotoxicity. Curr Vasc Pharmacol. 2008; 6 (3): 228–36. DOI: 10.2174/157016108784912019
14. Balint Ilie C, Montón Dito JM, Esteban Molina A. Severe acute hepatic failure secondary to amiodarone overdose. Med Clin (Barc). 2023; 160 (2): 97–8. DOI: 10.1016/j.medcli.2022.09.008
15. Nagai H, Amemiya T, Suzuki H. Risk factors for amiodarone-induced liver injury: A retrospective analysis of medical records. Int J Clin Pharmacol Ther. 2023; 61 (10): 455–9. DOI: 10.5414/CP204428
16. Calderon-Martinez E, Landazuri-Navas S, Kaya G, Cinicola J. Chronic Oral Amiodarone as a Cause of Acute Liver Failure. J Med Cases. 2023; 14 (2): 59–63. DOI: 10.14740/jmc4044
17. Тарасов А.В. Вопросы безопасности антиаритмической терапии. Consilium Medicum. 2014; (10): 44–9. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22441950>
Tarasov AV. Safety issues of antiarrhythmic therapy. Consilium Medicum. 2014; (10): 44–9. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22441950> (in Russian).
18. Hamilton DSr, Nandkeolyar S, Lan H et al. Amiodarone: A Comprehensive Guide for Clinicians. Am J Cardiovasc Drugs. 2020; 20 (6): 549–558. DOI: 10.1007/s40256-020-00401-5
19. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2014 Dec 2; 64 (21): 1–76. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.022
20. Jaworski K, Walecka I, Rudnicka L et al. Cutaneous adverse reactions of amiodarone. Med Sci Monit. 2014; 20: 2369–72. DOI: 10.12659/MSM.890881
21. Yacoub MR, Berti A, Campochiaro C et al. Drug induced exfoliative dermatitis: state of the art. Clin Mol Allergy. 2016; 14 (1): 9. DOI: 10.1186/s12948-016-0045-0
22. Duperrat B. Principle histoclinical forms of iatrogenic eruptions. Rev Stomatol Chir Maxillofac. 1976; 77 (5): 705–11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/137509/>
23. Bencini PL, Crosti C, Sala F et al. Toxic epidermal necrolysis and amiodarone treatment. Arch Dermatol. 1985; 121: 838. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4015131/>

24. Yung A, Agnew K, Snow J, Oliver F. Two unusual cases of toxic epidermal necrolysis. *Australas J Dermatol.* 2002; 43 (1): 35–8. DOI: 10.1046/j.1440-0960.2002.00549.x
25. Moots RJ, Banerjee A. Exfoliative dermatitis after amiodarone treatment. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988 May 7; 296 (6632): 1332–3. DOI: 10.1136/bmj.296.6632.1332-d
26. Montgomery S, Worswick S. Photosensitizing drug reactions. *Clin Dermatol.* 2022; 40 (1): 57–63. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2021.08.014
27. Jolly U, Klein G. Blue man syndrome. *CMAJ.* 2016; 188 (8): 604. DOI: 10.1503/cmaj.150393
28. Lugović-Mihčić L, Duvančić T, Ferček I et al. Drug-Induced Photosensitivity – a Continuing Diagnostic Challenge. *Acta Clin Croat.* 2017; 56 (2): 277–83. DOI: 10.20471/acc.2017.56.02.11
29. Kim WB, Shelley AJ, Novice K et al. Drug-induced phototoxicity: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 79 (6): 1069–75. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.06.061
30. Blakely KM, Drucker AM, Rosen CF. Drug-Induced Photosensitivity—An Update: Culprit Drugs, Prevention and Management. *Drug Saf.* 2019; 42 (7): 827–47. DOI: 10.1007/s40264-019-00806-5
31. Rappersberger K, Hönigsmann H, Ortel B et al. Photosensitivity and hyperpigmentation in amiodarone-treated patients: incidence, time course, and recovery. *J Invest Dermatol.* 1989; 93 (2): 201–9. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12277571
32. Götzinger F, Reichrath J, Millenaar D et al. Photoinduced skin reactions of cardiovascular drugs—a systematic review. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022; 8 (4): 420–30. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvao17
33. Pottegård A, Hallas J, Olesen M et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med.* 2017; 282 (4): 322–31. DOI: 10.1111/joim.12629
34. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ et al. Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78 (4): 673–81.e9. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.11.042
35. Garrido PM, Borges-Costa J. Hydrochlorothiazide treatment and risk of non-melanoma skin cancer: Review of the literature. *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2020; 39 (3): 163–70. DOI: 10.1016/j.repc.2019.07.008
36. Lecaros-Astorga DA, Molina-Guarneros JA, Rodríguez-Jiménez P et al. Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer in Spain: A case/non-case study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2021; 59 (4): 280–8. DOI: 10.5414/CP203769
37. Becquart O, Guillot B, Bourrain J-L et al. Hydrochlorothiazide use and risk of skin cancers: A systematic review. *Rev Med Interne.* 2019; 40 (9): 617–22. DOI: 10.1016/j.revmed.2019.04.008
38. Letellier T, Le Borgne F, Kerleau C et al; Divat Consortium. Association between Use of Hydrochlorothiazide and Risk of Keratinocyte Cancers in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; 15 (12): 1804–13. DOI: 10.2215/CJN.02560220
39. Carney K, Cousins M. Does hydrochlorothiazide increase the incidence of skin, lip and oral cancer in a UK population? *Evid Based Dent.* 2022; 23 (1): 38–9. DOI: 10.1038/s41432-022-0255-x
40. Eworuke E, Haug N, Bradley M et al. Risk of Nonmelanoma Skin Cancer in Association With Use of Hydrochlorothiazide-Containing Products in the United States. *JNCI Cancer Spectr.* 2021; 5 (2): pkab009. DOI: 10.1093/jncics/pkab009
41. Rouette J, Yin H, Pottegård A et al. Use of Hydrochlorothiazide and Risk of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer. *Drug Saf.* 2021; 44 (2): 245–4. DOI: 10.1007/s40264-020-01015-1
42. de Macedo Andrade AC, Felix FA, França GM et al. Hydrochlorothiazide use is associated with the risk of cutaneous and lip squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022; 78 (6): 919–30. DOI: 10.1007/s00228-022-03299-x
43. Shao SC, Lai CC, Chen YH et al. Associations of thiazide use with skin cancers: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2022; 20 (1): 228. DOI: 10.1186/s12916-022-02419-9
44. Habel LA, Achacoso N, Fireman B et al. Hydrochlorothiazide and risk of melanoma subtypes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021; 30 (10): 1396–. DOI: 10.1002/pds.5266
45. Monk B. Amiodarone-induced photosensitivity and basal-cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol.* 1990; 15 (4): 319–20. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1990.tb02102.x
46. Monk BE. Basal cell carcinoma following amiodarone therapy. *Br J Dermatol.* 1995; 133 (1): 148–9. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb02515.x
47. Monk B. Amiodarone and basal cell carcinoma, coincidence or association? *Br J Dermatol.* 2004 October; 151 (4): 933. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.06192.x>
48. Hall MA, Annas A, Nyman K et al. Basalioma after amiodarone therapy—not only in Britain. *Br J Dermatol.* 2004; 151 (4): 932–3; author reply 933. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.06193.x
49. Maoz KB, Dvash S, Brenner S, Brenner S. *Int J Dermatol.* 2009; 48 (12): 1398–400. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2008.03819.x
50. Fishman TJ, Spencer S, Harrell R, Salabei JK. Amiodarone induced "Blue man syndrome"; an unusual presentation. *Heart Lung.* 2020; 49 (2): 202–3. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2019.11.005
51. Safdar A, Ahmed T, Fatima S, Nasser MM. Amiodarone Related Skin Toxicity -The Blue Man Syndrome; a Case Report and Review of Literature. *Curr Probl Cardiol.* 2022; 47 (11): 101315. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101315
52. Трухан Д.И. Амидарон-индуцированное поражение кожи: в фокусе синдром синего человека. *Медицинский совет.* 2023; 17 (16): 120–8. URL: <https://doi.org/10.21518/ms2023-318>
- Trukhan DI. Amiodaron-induced skin lesion: focus on blue man syndrome. *Meditinskiiy Sovet.* 2023; 17 (16): 120–8. DOI: 10.21518/ms2023-318 (in Russian).
53. Korantzopoulos P, Kyrilas K, Goudevenos JA. Amiodarone-induced hair loss: case report and review of the literature. *QJM.* 2015; 108 (4): 325–7. DOI: 10.1093/qjmed/hcs168
54. McGovern B, Garan H, Kelly E, Ruskin JN. Adverse reactions during treatment with amiodarone hydrochloride. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287: 175–80. DOI: 10.1136/bmj.287.6386.175
55. Samanta A, Jones GR, Burden AC. Adverse reactions during treatment with amiodarone hydrochloride. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287: 503. DOI: 10.1136/bmj.287.6390.503-c
56. McKenna WJ, Harris L, Rowland E et al. Amiodarone for long-term management of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1984; 54 (7): 802–10. DOI: 10.1016/s0002-9149(84)80212-x
57. Samuel LM, Davie M, Starkey IR. Amiodarone and hair loss. *Postgrad Med J.* 1992; 68 (803): 771. DOI: 10.1136/pgmj.68.803.771-a
58. Ahmad S. Amiodarone and reversible alopecia. *Arch Intern Med.* 1995; 155 (10): 1106. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7748057/>
59. Хадыева Е.И., Якупова С.П., Абдракипов Р.З., Журавлева Н.В. Лекарственно-индуцированная красная волчанка. *Практическая медицина.* 2023; 21 (3): 44–47. DOI: 10.32000/2072-1757-2023-3-44-47 Khadieva EI, Yakupova SP, Abdrakipov RZ, Zhuravleva NV. Drug-induced lupus erythematosus. *Drug-induced lupus erythematosus. Practical medicine.* 2023; 21 (3): 44–7. DOI: 10.32000/2072-1757-2023-3-44-47 (in Russian).
60. Selamet U, Hanna RM, Sisk A et al. Acute interstitial nephritis and drug-induced systemic lupus erythematosus due to chlorthalidone and amiodarone: A case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2020; 8: 2050313X20910029. DOI: 10.1177/2050313X20910029
61. Kundu AK. Amiodarone-induced systemic lupus erythematosus. *J Assoc Physicians India.* 2003; 51: 216–7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12725272/>
62. Susano R, Caminal L, Ramos D, Díaz B. Amiodarone induced lupus. *Ann Rheum Dis.* 1999; 58 (10): 655–6. DOI: 10.1136/ard.58.10.655
63. Sheikhzadeh A, Schäfer U, Schnabel A. Drug-induced lupus erythematosus by amiodarone. *Arch Intern Med.* 2002; 162 (7): 834–6. DOI: 10.1001/archinte.162.7.834
64. Yachoui R, Saad W. Amiodarone-induced lupus-like syndrome. *Am J Ther.* 2015; 22 (1): e20-1. DOI: 10.1097/MJT.0b013e318296ee78
65. Fernández González F, Miranda S, Santiago Casiano M et al. An unexpected side-effect of a commonly used drug. *Bol Asoc Med P R.* 2013; 105 (3): 50–2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24282922/#full-view-affiliation-1>
66. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F et al. Drug-induced lupus erythematosus. *Autoimmunity.* 2005; 38 (7): 507–18. DOI: 10.1080/08916930500285857
67. Marzano AV, Vezzoli P, Crossti C. Drug-induced lupus: an update on its dermatologic aspects. *Lupus.* 2009; 18 (11): 935–40. DOI: 10.1177/0961203309106176
68. Bahadir S, Apaydin R, Cobanoilu U et al. Amiodarone pigmentation, eye and thyroid alterations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000; 14 (3): 194–5. DOI: 10.1046/j.1468-3083.2000.00039.x
69. Nikolidakis S, Kyriakides ZS, Barbatis C. Images in cardiology. Blue-grey cutaneous discolouration secondary to amiodarone treatment. *Heart.* 2006; 92 (4): 436. DOI: 10.1136/hrt.2005.072694

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID 0000-0002-1597-1876

Рожкова Мария Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: marroj@mail.ru; ORCID 0000-0002-7695-149X

Викторова Инна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: vic-inna@mail.ru; ORCID 0000-0001-8728-2722

Поступила в редакцию: 19.10.2023

Поступила после рецензирования: 25.10.2023

Принята к публикации: 26.10.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID 0000-0002-1597-1876

Maria Yu. Rozhkova – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: marroj@mail.ru; ORCID 0000-0002-7695-149X

Inna A. Viktorova – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: vic-inna@mail.ru; ORCID 0000-0001-8728-2722

Received: 19.10.2023

Revised: 25.10.2023

Accepted: 26.10.2023



Оригинальная статья

Интерлейкин-6 у больных пожилого и старческого возраста с трофическими язвами нижних конечностей

С.В. Тополянская^{1,2✉}, Л.И. Бубман¹, В.В. Карпов¹, А.И. Нечаев¹, С.О. Хан¹, Ю.Ю. Васильева¹, К.А. Лыткина¹, Г.Г. Мелконян¹, С.А. Рачина², Л.И. Дворецкий²¹ ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉sshekshina@yahoo.com

Аннотация

Цель. Изучить патогенетическую роль интерлейкина-6 (ИЛ-6) при трофических язвах нижних конечностей у больных пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы. Данная работа представляла собой одномоментное («поперечное») исследование, в которое были включены 66 больных с трофическими язвами нижних конечностей. Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 77,1±9,1 года, варьируя от 62 до 97 лет. Большинство больных (65,1%) составили женщины. Концентрацию ИЛ-6 в крови (норма <7,0 пг/мл) определяли иммуноферментным анализом.

Результаты. Повышенный уровень ИЛ-6 обнаружен у 77,3% больных. Средняя концентрация ИЛ-6 составила 14,9±14,6 пг/мл (1,5–288,6 пг/мл), медиана – 10,7 пг/мл. Средние значения ИЛ-6 у больных с венозными язвами достигали 12,7 пг/мл, артериальными – 13,4 пг/мл, смешанными – 26,7 пг/мл ($p=0,01$). Зарегистрирована прямая корреляция между уровнем ИЛ-6 и числом язв ($r=0,3$; $p=0,02$). Установлена прямая корреляция между концентрацией ИЛ-6 и длительностью существования язв ($r=0,28$; $p=0,03$). Отмечена тенденция к прямой взаимосвязи между содержанием ИЛ-6 и размером язв ($r=0,23$; $p=0,08$). У больных с инфицированными язвами средний уровень ИЛ-6 составил 17,5 пг/мл, у больных без роста микроорганизмов – 11,6 пг/мл, однако эти различия не достигли степени статистической достоверности ($p=0,3$). Установлены достоверные прямые корреляции между концентрацией ИЛ-6 и уровнем С-реактивного белка ($r=0,61$; $p<0,000001$), числом лейкоцитов ($r=0,36$; $p=0,006$), нейтрофилов ($r=0,39$; $p=0,002$), тромбоцитов ($r=0,39$; $p=0,002$), СОЭ ($r=0,40$; $p=0,003$), а также обратная корреляция – с уровнем гемоглобина ($r=-0,41$; $p=0,001$). Выявлена прямая взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 и выраженностью старческой астении ($r=-0,38$; $p=0,03$) и обратная – с показателями шкалы инструментальной активности в повседневной жизни ($r=-0,35$; $p=0,03$). У больных с повышенной концентрацией ИЛ-6 был выше уровень С-реактивного белка (18,3 и 6,7 мг/л; $p=0,001$) и СОЭ (42,5 и 28,1 мм/ч; $p=0,04$), но ниже – уровень гемоглобина (114,3 и 125,9 г/л; $p=0,01$). Наблюдалась тенденция к прямой взаимосвязи между содержанием ИЛ-6 в крови и возрастом больных ($r=0,23$; $p=0,06$).

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о частом повышении концентрации ИЛ-6 в крови больных пожилого и старческого возраста с трофическими язвами нижних конечностей. Повышение уровня ИЛ-6 ассоциируется с числом и длительностью существования язв, а также с различными гематологическими показателями.

Ключевые слова: трофические язвы, воспаление, интерлейкин-6, пожилой и старческий возраст.

Для цитирования: Тополянская С.В., Бубман Л.И., Карпов В.В. и др. Интерлейкин-6 у больных пожилого и старческого возраста с трофическими язвами нижних конечностей. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (8): 112–120. DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00339

Original article

Interleukin-6 in old patients with trophic ulcers of the lower extremities

Svetlana V. Topolyanskaya^{1,2✉}, Leonid I. Bubman¹, Viktor V. Karpov¹, Stanislav O. Khan¹, Aleksei I. Nechaev¹, Yulia Yu. Vasilyeva¹, Karine A. Lytkina¹, Georgii G. Melkonyan¹, Svetlana A. Ratchina², Leonid I. Dvoretzki²¹ War Veterans Hospital No3, Moscow, Russia;² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉sshekshina@yahoo.com

Abstract

Aim. To study the pathogenetic role of interleukin-6 (IL-6) in old patients with trophic ulcers of the lower extremities.

Methods. The study enrolled 66 patients suffered from trophic ulcers of the lower extremities. The mean age of study patients reached 77.1±9.1 years (62–97 years). The majority of patients (65.1%) were women. The concentration of IL-6 in the blood ($n<7.0$ pg/ml) was determined by enzyme immunoassay.

Results. Increased level of IL-6 was found in 77.3% of patients. The mean concentration of IL-6 was 14.9±14.6 pg/ml (1.5–288.6 pg/ml), median – 10.7pg/ml. The mean values of interleukin-6 in patients with venous ulcers reached 12.7 pg/ml, arterial – 13.4 pg/ml, mixed – 26.7 pg/ml ($p=0.01$). Direct correlation was registered between IL-6 level and the number of ulcers ($r=0.3$; $p=0.02$). There was a direct correlation between IL-6 concentration and the ulcers duration ($r=0.28$; $p=0.03$). There was a trend towards a direct correlation between interleukin-6 and ulcers size ($r=0.23$; $p=0.08$). In patients with infected ulcers, the mean IL-6 level was 17.5 pg/ml, in patients without microbiological growth – 11.6 pg/ml, but these differences did not reach the statistical significance ($p=0.3$). Significant direct correlations were established between IL-6 concentration

and the level of C-reactive protein ($r=0.61$; $p<0.000001$), leukocyte count ($r=0.36$; $p=0.006$), neutrophil count ($r=0.39$; $p=0.002$), platelet count ($r=0.39$; $p=0.002$), ESR ($r=0.40$; $p=0.003$), inverse correlation – with hemoglobin ($r=-0.41$; $p=0.001$). There was a direct correlation between IL-6 level and severity of frailty ($r=-0.38$; $p=0.03$) and inverse correlation – with instrumental activity in daily life scale ($r=-0.35$; $p=0.03$). Patients with elevated IL-6 concentration had higher CRP (18.3 and 6.7 mg/l; $p=0.001$) and ESR (42.5 and 28.1 mg/h; $p=0.04$), but lower hemoglobin levels (114.3 and 125.9 g/l; $p=0.01$). There was a tendency to a direct correlation between IL-6 level and the age of study patients ($r=0.23$; $p=0.06$).

Conclusion. Study results indicate a frequent increase in the interleukin-6 level in old patients with trophic ulcers of lower extremities. An increase in IL-6 concentration is associated with number and duration of ulcers as well as with various hematological parameters.

Key words: trophic ulcers, inflammation, interleukin-6, old age.

For citation: Topolyanskaya S.V., Bubman L.I., Karpov V.V. et al. Interleukin-6 in old patients with trophic ulcers of the lower extremities. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (8): 112–120 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00339

Введение

Трофические язвы нижних конечностей представляют собой существенную проблему для гериатрической хирургии в связи с их высокой распространенностью и большими экономическими затратами [1]. Помимо другой возраст-ассоциированной патологии, хронические язвы рассматривают как один из важных факторов инвалидности и значительного ухудшения качества жизни больных преклонного возраста [2]. Учитывая вышесказанное, представляется актуальным изучение различных факторов, способствующих длительному персистированию язв нижних конечностей, что может, в свою очередь, улучшить результаты лечения больных с данной патологией.

Известно, что заживление ран представляет собой сложный биологический феномен, характеризующийся несколькими фазами, включая воспаление, пролиферацию и ремоделирование [2–4]. В случае трофических язв нарушается нормальная последовательность фаз заживления ран и, как следствие, отсутствует их регенерация. Хронические язвы остаются в фазе воспаления, а фазы пролиферации и ремоделирования значительно задерживаются или вообще не наступают [2, 5]. Для трофических язв характерна персистирующая (поздняя) воспалительная фаза, ассоциирующаяся с гиперактивацией нейтрофилов и макрофагов и повышенным высвобождением провоспалительных цитокинов [2, 6]. Продемонстрировано, что у больных с трофическими язвами возникает дисбаланс различных цитокинов и факторов роста, среди которых интерлейкин-6 (ИЛ-6) [2].

ИЛ-6 представляет собой плеiotропный цитокин с разнообразными функциями. ИЛ-6 играет центральную роль в остром воспалении и необходим для своевременного заживления ран [2, 7]. Этот цитокин модулирует также пролиферацию, созревание гемопоэтических клеток-предшественников и других клеточных линий, а также регулирует рост опухолевых клеток и определенные метаболические процессы [7]. ИЛ-6 является индикатором ранней реакции на воспаление и травму. Моноциты, макрофаги, фибробласты, эндотелиальные клетки, кератиноциты, тучные клетки и Т-лимфоциты обладают способностью продуцировать ИЛ-6 [8]. Уровни ИЛ-6 в сыворотке повышаются при самых разных воспалительных процессах, таких как инфекции, аутоиммунные и лимфопролиферативные заболевания, острая реакция «трансплантат против хозяина».

Высвобождаемый на ранней стадии в ответ на повреждение ИЛ-6 индуцирует высвобождение провоспа-

лительных цитокинов из различных клеток и хемотаксис лейкоцитов в рану [2, 9]. В фазу воспаления ИЛ-6 участвует в дифференцировке лимфоцитов, способствует инфильтрации раны моноцитами, индуцирует синтез ИЛ-4 и ИЛ-13, способствует переходу к фазе пролиферации [2]. При нормальном заживлении ран экспрессия ИЛ-6 значительно снижается во время фазы ремоделирования [2]. В фазе пролиферации ИЛ-6 способствует синтезу фактора роста кератиноцитов, стимулирует продукцию коллагена и содействует неоваскуляризации [2]. Вместе с тем ИЛ-6 является одним из провоспалительных цитокинов, который можно обнаружить в крови на ранних стадиях раневой инфекции. Он также играет решающую роль в индукции синтеза С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена в печени при инфекции [10].

Учитывая единичные данные медицинской литературы, мы предприняли попытку своего исследования ИЛ-6 у больных с трофическими язвами нижних конечностей пожилого и старческого возраста. **Основная цель настоящего исследования** – изучить патогенетическую роль ИЛ-6 при трофических язвах нижних конечностей у больных пожилого и старческого возраста.

Материал и методы

Данная работа представляла собой одномоментное (поперечное, cross-sectional) исследование, выполненное на клинической базе Госпиталя для ветеранов войн №3 (г. Москва). В основную группу исследования включали мужчин и женщин в возрасте 60 лет и старше, находившихся на стационарном лечении с трофическими язвами нижних конечностей, в группу сравнения – сопоставимых по возрасту и полу пациентов с артериальной гипертензией (АГ), но без трофических язв. Для оценки состояния больных использовали стандартные методы обследования пациентов с трофическими язвами нижних конечностей, ультразвуковое исследование артерий и вен нижних конечностей, при необходимости – КТ-ангиографию. Кроме того, проводили комплексную гериатрическую оценку, включающую опросник «Возраст не помеха», шкалу базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел) и шкалу оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни (IADL).

Концентрацию ИЛ-6 в крови (норма ниже 7,0 пг/мл) определяли методом иммуноферментного анализа. Наряду с этим рассчитывали различные гематологиче-

ские индексы. Определяли отношение числа нейтрофилов к лимфоцитам, нейтрофилов к моноцитам, тромбоцитов к лимфоцитам, лимфоцитов к моноцитам, а также произведение нейтрофильно-лимфоцитарного отношения и числа тромбоцитов (системный иммуновоспалительный индекс). Оценивали также стандартные лабораторные показатели анализов крови (общий и биохимический) и мочи, рассчитывали индекс массы тела.

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения Statistica (версия 13.0). Для предоставления полученных данных использовали методы описательной статистики (среднее

значение и стандартное отклонение – для количественных переменных; число и долю – для качественных переменных). При сравнении групп использовали непараметрические методы (критерий Манна–Уитни, критерий χ^2); проводили корреляционный анализ с помощью критерия Спирмена.

Результаты

В исследование были включены 66 больных – 43 женщины и 23 мужчины с трофическими язвами нижних конечностей. Средний возраст пациентов достигал 77,1±9,1 года (от 60 до 97 лет); 58,9% больных были старше 75 лет. Клинико-демографическая характеристика больных основной группы представлена в табл. 1. Группу сравнения составили 48 пациентов с АГ.

Среднее значение шкалы инструментальной активности в повседневной жизни (IADL) достигало 5,6±1,6 балла, с колебаниями от 2 до 8 баллов. Показатели шкалы базовой активности в повседневной жизни (индекса Бартела) в среднем составили 79,2±12,4 балла, варьируя от 45 до 100 баллов. Основные характеристики трофических язв нижних конечностей отражены в табл. 2.

Повышенный уровень ИЛ-6 обнаружен у 77,3% больных. Средняя концентрация ИЛ-6 составила 14,9±14,6 пг/мл (1,5–288,6 пг/мл), медиана данного показателя – 10,7 пг/мл. В группе женщин ИЛ-6 был повышен в 88,2% случаев, у мужчин – в 68,1% ($p=0,06$). При проведении корреляционного анализа обнаружена тенденция к прямой взаимосвязи между уровнем ИЛ-6 и возрастом больных ($r=0,23$; $p=0,06$). Данная взаимосвязь достигала степени статистической достоверности в группе женщин ($r=0,33$; $p=0,03$). Средние значения ИЛ-6 у больных с венозными язвами составили 12,7 пг/мл, с артериальными – 13,4 пг/мл, со смешанными – 26,7 пг/мл ($p=0,01$), рис. 1. В группе пациентов с венозными язвами ИЛ-6 был повышен в 74,2% случаев, с артериальными – в 70%, со смешанными – в 90,9%.

Зарегистрирована прямая корреляция между уровнем ИЛ-6 и числом язв ($r=0,3$; $p=0,02$). В группе пациентов с наличием трех и менее язв ИЛ-6 был повышен в 70% случаев, более 3 язв – в 100% случаев ($p=0,007$). Выявлена прямая корреляция между концентрацией ИЛ-6 и длительностью существования язв ($r=0,28$;

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных с трофическими язвами
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with trophic ulcers

| Параметры | Значение |
|---------------------------------------|----------|
| Женщины | 65,2% |
| Мужчины | 34,8% |
| Инфаркт миокарда в анамнезе | 12,7% |
| Хроническая сердечная недостаточность | 50,9% |
| Фибрилляция предсердий | 43,6% |
| ОНМК в анамнезе | 16,4% |
| Сахарный диабет | 38,2% |
| Ожирение | 41,8% |

Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 2. Характеристики трофических язв нижних конечностей
Table 2. Characteristics of lower limb trophic ulcers

| Параметр | Значение |
|-----------------------|----------|
| Вид язв | |
| Венозные | 57,1% |
| Артериальные | 17,9% |
| Венозные+Артериальные | 19,6% |
| Другие | 5,4% |
| Длительность | |
| ≤12 мес | 79,6% |
| Более 1 года | 20,4% |
| Число язв | |
| 1 | 41,1% |
| 2 | 10,7% |
| 3 | 14,3% |
| >3 | 33,9% |
| Локализация | |
| Нижняя треть голени | 71,4% |
| Средняя треть голени | 12,5% |
| Стопы | 19,6% |
| Вся голень | 3,6% |
| Размеры язв | |
| ≤2см | 23,2% |
| 3–5 см | 33,9% |
| 6–9 см | 25% |
| ≥10 см | 26,8% |

Рис. 1. Концентрация ИЛ-6 у больных с различными видами язв.
Fig. 1. Interleukin 6 concentrations in patients with ulcers of various types.

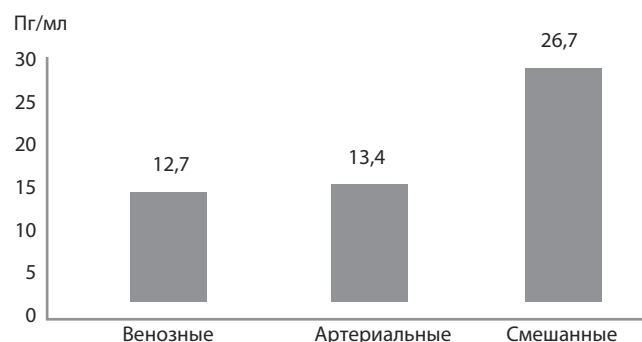


Таблица 3. Корреляции между ИЛ-6 и другими лабораторными показателями
Table 3. Correlations between interleukin 6 and other laboratory parameters

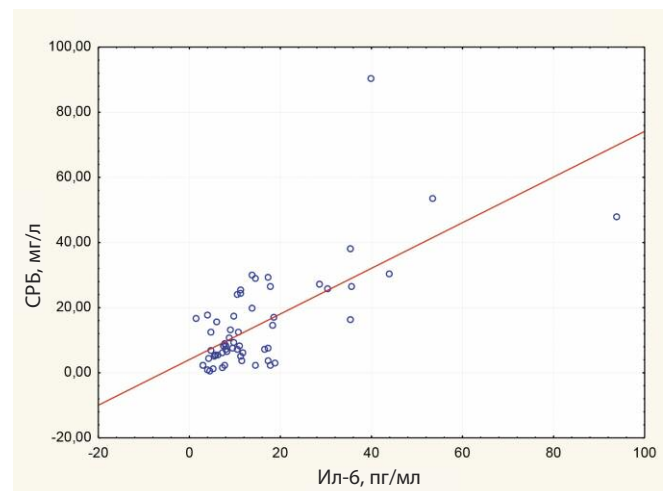
| Показатели | r (коэффициент корреляции) | p |
|---------------------------------------|----------------------------|-----------|
| СРБ | 0,61 | <0,000001 |
| Лейкоциты | 0,36 | 0,006 |
| Нейтрофилы | 0,39 | 0,002 |
| Лимфоциты | -0,04 | 0,74 |
| Тромбоциты | 0,39 | 0,002 |
| Моноциты | 0,2 | 0,1 |
| Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение | 0,3 | 0,02 |
| Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение | 0,27 | 0,03 |
| Нейтрофильно-моноцитарное отношение | 0,22 | 0,08 |
| Лимфоцитарно-моноцитарное отношение | -0,22 | 0,09 |
| Системный иммуновоспалительный индекс | 0,31 | 0,01 |
| СОЭ | 0,40 | 0,003 |
| Гемоглобин | -0,41 | 0,001 |
| Креатинин | 0,08 | 0,52 |
| Мочевина | 0,27 | 0,08 |
| Мочевая кислота | 0,19 | 0,52 |
| Глюкоза | -0,11 | 0,39 |
| Общий холестерин | -0,24 | 0,24 |

$p=0,03$). У больных с длительностью существования язв менее 12 мес ИЛ-6 был повышен в 63,6% случаев, около года – в 80,9%, более года – в 100% случаев ($p=0,02$). Обнаружена тенденция к прямой зависимости между ИЛ-6 и размером язв ($r=0,23$; $p=0,08$). У пациентов с диаметром язв 5 см и менее ИЛ-6 был повышен в 70,9% случаев, а с диаметром язв 10 см и более – в 89,5%. У больных с инфицированными язвами средний уровень ИЛ-6 составил 17,5 пг/мл, у больных без роста микроорганизмов при микробиологическом исследовании – 11,6 пг/мл, однако эти различия не достигали статистической значимости ($p=0,3$). При наличии инфицированной язвы концентрация ИЛ-6 была повышена в 81,1% случаев, без инфекции – в 66,7% ($p=0,2$). В группе больных с язвами, инфицированными высоко вирулентными патогенами (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*), средний уровень ИЛ-6 достигал 19,1 пг/мл, а у пациентов, инфицированных грамположительными кокками (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* и *Streptococcus epidermidis*), – 10,8 пг/мл. У больных с ко-инфекциями средний уровень ИЛ-6 составил 26,3 пг/мл, с моно-инфекциями – 14,7 пг/мл ($p=0,09$). При наличии ко-инфекции уровень ИЛ-6 был повышен в 90% случаев, моно-инфекции – в 80% случаев, без роста микроорганизмов – в 66,7%. У 88,9% больных с повышением уровня ИЛ-6 более 30 пг/мл обнаружен рост микроорганизмов в язве, тогда как при уровне ИЛ-6 менее 30 пг/мл – в 67,4% случаев.

В группе пациентов с повышенной концентрацией ИЛ-6 зарегистрированы более высокие показатели СРБ (18,3 и 6,7 мг/л соответственно; $p=0,001$) и СОЭ (42,5 и 28,1 мм/ч соответственно; $p=0,04$), но более низкий уровень гемоглобина (114,3 и 125,9 г/л соответственно; $p=0,02$), по сравнению с больными, имевшими нор-

Рис. 2. Корреляция между ИЛ-6 и СРБ.

Fig. 2. Correlation between interleukin 6 and C-reactive protein



мальную концентрацию этого провоспалительного цитокина. У 78,2% больных с повышенной концентрацией ИЛ-6 наблюдалось повышение уровня СРБ, тогда как при нормальном уровне ИЛ-6 повышение СРБ отмечено в 33,3% случаев ($p=0,001$). У больных с повышенным уровнем ИЛ-6 также наблюдалось достоверно большее число язв, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем ИЛ-6 – $3,0 \pm 1,9$ и $1,7 \pm 0,8$ соответственно ($p=0,03$). В табл. 3 и на рис. 2 представлены корреляционные взаимосвязи между концентрацией ИЛ-6 и другими лабораторными показателями.

Зарегистрирована прямая корреляция между концентрацией ИЛ-6 и выраженностью старческой астении, оцененной с помощью шкалы «Возраст не помеха»: $r=0,38$; $p=0,03$. Наряду с этим установлена обратная корреляция между уровнем ИЛ-6 и показате-

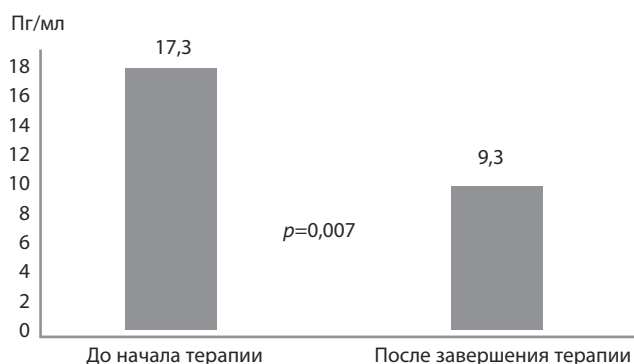
Таблица 4. Средняя концентрация основных лабораторных показателей у больных с трофическими язвами нижних конечностей и в группе сравнения

Table 4. Average levels of major laboratory indicators in patients with lower limb trophic ulcers and in the comparison group

| Показатели | Больные с трофическими язвами (среднее ± СО) | Больные с АГ (среднее ± СО) | p |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------|------------|
| ИЛ-6, пг/мл | 14,9±14,6 | 7,9±5,1 | 0,0002 |
| Лейкоциты, ×10 ⁹ /л | 7,4±2,6 | 5,8±1,3 | 0,001 |
| Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л | 4,9±2,3 | 4,1±1,2 | 0,04 |
| Лимфоциты, ×10 ⁹ /л | 1,6±0,7 | 1,4±0,4 | 0,09 |
| СОЭ, мм/ч | 39,3±20,8 | 15,4±8,6 | <0,0000001 |
| Гемоглобин, г/л | 116,9±17,1 | 123,7±14,1 | 0,02 |
| Креатинин, мкмоль/л | 104,1±21,5 | 100,7±21,8 | 0,4 |
| Мочевина, ммоль/л | 7,7±3,9 | 7,1±2,4 | 0,3 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 314,8±159 | 318,9±95,2 | 0,9 |
| Глюкоза, ммоль/л | 6,1±1,7 | 7,2±3,0 | 0,02 |
| Общий холестерин, ммоль/л | 4,2±1,1 | 4,6±1,1 | 0,18 |

Рис. 3. Динамика концентрации ИЛ-6 в ходе лечения.

Fig. 3. Dynamic changes in the interleukin 6 concentration during treatment.



лями инструментальной активности в повседневной жизни IADL: $r=-0,35$; $p=0,03$.

При регрессионном анализе наиболее значимыми факторами, ассоциированными с концентрацией ИЛ-6, был уровень СРБ ($\beta=0,82$; $p<0,000001$) и смешанный вид язв ($\beta=0,43$; $p=0,0008$). Наличие такой сопутствующей патологии, как перенесенные в прошлом инфаркт миокарда и инсульт, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, сахарный диабет и ожирение, не оказало значимого влияния на уровень ИЛ-6. В ходе регрессионного анализа не подтвержден также независимый эффект выраженности старческой астении в отношении концентрации ИЛ-6 в крови.

Средняя концентрация ИЛ-6 и других лабораторных показателей у больных с трофическими язвами нижних конечностей и в группе сравнения представлена в табл. 4.

У 10 больных с трофическими язвами нижних конечностей ИЛ-6 определялся дважды: в момент поступления больного в стационар и по завершении лечения. В ходе наблюдения достигнуто достоверное уменьшение концентрации ИЛ-6 – с 17,3 до 9,3 пг/мл ($p=0,007$), рис. 3. У 4 из 10 больных на фоне проводимой терапии уровень ИЛ-6 полностью нормализовался, еще у трех – практически нормализовался, снизившись до 7,25–7,57 пг/мл, при верхней границе нормы – 7 пг/мл (табл. 5). В табл. 5 представлена динамика концентрации ИЛ-6 и состояния язв в ходе наблюдения.

Как видно из представленной выше табл. 5, в 8 из 10 случаев снижение уровня ИЛ-6 в крови сопровождалось уменьшением размеров язв, их очищением и эпителизацией. У больной С. в ходе наблюдения размеры язв остались прежними, но появились грануляции в дне язв и прекратилось гнойное отделяемое. У больной Б. размеры относительно небольшой язвы также остались прежними, но она стала заживать.

Обсуждение

Согласно доступным данным медицинской литературы, наше исследование представляет собой одно из немногочисленных исследований ИЛ-6 у больных с трофическими язвами нижних конечностей в пожилом и старческом возрасте. Повышенный уровень ИЛ-6 в крови обнаружен нами более чем у 3/4 пациентов с трофическими язвами. Хорошо известно, что ИЛ-6 играет ключевую роль в различных иммунных реакциях и в процессах воспаления, способствует активации Т-лимфоцитов и дифференцировке В-лимфоцитов, модулирует синтез острофазовых белков, индуцирует и другие проявления воспаления [11]. Предполагают, что ИЛ-6, наряду с другими провоспалительными цитокинами (ИЛ-1, ИЛ-8 и фактором некроза опухоли- α – ФНО- α) имеет важное значение в патогенезе хронических язв нижних конечностей [12].

По нашим данным, повышение уровня ИЛ-6 наиболее часто отмечалось у больных со смешанными язвами (в 91% случаев); в этой группе пациентов концентрация данного цитокина была примерно в 2 раза выше, чем у больных с венозными и артериальными язвами. При этом различий по уровню и частоте повышения ИЛ-6 у пациентов с венозными и артериальными язвами не обнаружено. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о более высокой концентрации ИЛ-6 в отделяемом артериальных язв, по сравнению с язвами чисто венозной этиологии [13]. Напротив, другие авторы не обнаружили влияния ишемии на уровень цитокинов при смешанных венозно-артериальных язвах [14].

У наших больных зарегистрирована прямая корреляция между уровнем ИЛ-6 и числом, а также размером

Таблица 5. Динамика концентрации ИЛ-6 в крови и состояния трофических язв
Table 5. Dynamic changes in blood levels of IL6 and the state of trophic ulcers

| Больные | Исходно | | В конце наблюдения | |
|-----------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | ИЛ-6 | Состояние язв | ИЛ-6 | Состояние язв |
| Больная Б., 77 лет | 17,88 | Язва 1×1 см с рубцово-измененными краями | 7,57 | Размер без динамики, но язва заживает под струпом |
| Больная Го., 72 года | 16,69 | Язва 3×2 см, с налетом фибрина, умеренным серозно-гнойным отделяемым и перифокальным воспалением | 11,31 | Язва 2×1 см, очистилась, активно гранулирует |
| Больная Гр., 80 лет | 8,82 | Язва 12×12 см, с налетом фибрина, без признаков эпителизации, периранеовой дерматит | 1,5 | Язва 2×2 см, очистилась, активно гранулирует, прогрессирует краевая эпителизация |
| Больная Кор., 81 год | 11,33 | Обширные язвы 18×15 см и 17×16 см, с налетом фибрина, выраженным серозно-гнойным отделяемым | 5,82 | Язвы уменьшились в размерах до 7×3 см и 5×3 см, очистились, активно гранулируют, прогрессирует краевая эпителизация |
| Больной Кос., 83 года | 10,92 | 1. Язва 2×2 см, с фибрином и серозно-гнойным отделяемым. 2. Язва 15×12 см, с фибрином и серозно-гнойным отделяемым | 7,3 | 1. Язва практически полностью эпителизовалась. 2. Язва уменьшилась в размерах, чистая, активно эпителизуется |
| Больная Коч., 77 лет | 11,80 | Обширные язвы, полукольцом охватывающие голень, покрыты струпом черного цвета, фибрином, с серозно-гнойным отделяемым | 4,62 | Одна язва уменьшилась в размерах до 1×2 см, чистая, активно гранулирует, прогрессирует краевая эпителизация. Остальные язвы полностью эпителизовались |
| Больная М., 82 года | 35,77 | На правой голени язвы до 10×10 см, с гнойным отделяемым. На левой голени язвы до 10×10 см, с гнойным отделяемым, без грануляций. На левой стопе язва до 2×1 см, с гнойным отделяемым | 30,54 | На правой голени язвы уменьшились в размерах до 1×2 см, очистились, гранулируют. На левой голени язвы до 10×10 см, очистились. На левой стопе язва практически эпителизовалась |
| Больная Н., 68 лет | 8,26 | Обширные язвы правой и левой голени, занимающие 2/3 окружности голеней | 5,51 | Язвы уменьшились в размерах. Проведена аутодермопластика |
| Больная С., 81 год | 44,13 | 1. Язва 3×3 см, выполнена струпом серого цвета, отделяемое серозное. 2. Язва 8×6 см, выполнена струпом серого цвета, отделяемое серозно-гнойное | 12,31 | 1. Язва 3×3 см, вяло гранулирует, покрыта фибрином, отделяемое серозное. 2. Язва 8×6 см, гранулирует, покрыта фибрином |
| Больная Ф., 81 год | 11,22 | Язвы по передней поверхности правой голени 3×2 и 1×3 см, с фибрином и серозно-гнойным отделяемым. Язвы по задней поверхности правой голени 4×4 и 2×5 см, с фибрином и серозно-гнойным отделяемым. Язва на 1 пальце 1×1 см, с фибрином и серозно-гнойным отделяемым. Язва по передней поверхности левой голени 2×2 см, с фибрином и серозно-гнойным отделяемым. Язвы по латеральной поверхности левой голени 2×2 и 1×1 см, с фибрином и серозно-гнойным отделяемым | 7,25 | Язвы голеней практически полностью эпителизовались |

язв, что может быть обусловлено большим «плацдармом» очага воспалительной активности с большим числом нейтрофилов и макрофагов, синтезирующих различные провоспалительные медиаторы, в том числе ИЛ-6. Аналогично нашим данным, в исследовании С. Wiegand и соавт. более высокие концентрации других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ИЛ-8) ассоциировались с большим размером язв [15]. В другой научной работе по изучению эффективности ультразвуковой терапии у больных с рефрактерными венозными язвами нижних конечностей было продемонстрировано ускорение заживления язв и уменьшение их размеров по мере снижения экспрессии таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО- α [16]. Результаты исследования J. Escandon и соавт. подтверждают, что заживление ран улучшается по мере стиха-

ния воспалительного процесса, который может препятствовать регенерации, а уровень провоспалительных цитокинов может служить дополнительным прогностическим фактором заживления ран [16]. В относительно небольшой подгруппе наших больных с трофическими язвами нижних конечностей также было продемонстрировано существенное снижение уровня ИЛ-6 по завершении курса лечения, что можно трактовать как очередное подтверждение патогенетической роли данного цитокина в длительном персистировании язв.

В наших наблюдениях обнаружена прямая взаимосвязь между повышением уровня ИЛ-6 и длительностью существования язв, при этом у больных с продолжительностью язв более года концентрация данного цитокина в крови была повышена в 100% случаев. Аналогично нашим данным, в исследовании С. Wiegand

и соавт. была установлена прямая корреляция между уровнем другого ключевого провоспалительного цитокина ФНО- α и длительностью существования язв [15]. Известно, что хронические раны характеризуются персистирующим воспалением с гиперактивацией нейтрофилов и макрофагов и повышенным высвобождением провоспалительных цитокинов, тогда как при нормальном заживлении ран экспрессия ИЛ-6 достаточно быстро начинает снижаться при наступлении фазы ремоделирования и пролиферации [2, 6]. В исследовании F.A. Altaу и соавт. у пациентов с диабетическими язвами в стадии заживления зарегистрировано значительное снижение уровня ИЛ-6 в крови через две недели лечения, тогда как у больных с отсутствием положительной динамики в состоянии язв концентрация ИЛ-6 не изменилась [17]. Напротив, в исследовании C-S. Рап и соавт. обнаружены значительно более высокие уровни ИЛ-6 в острых ранах по сравнению с хроническими [9]. Вместе с тем в вышеупомянутой работе в 14 из 18 образцов отделяемого хронических язв выявлены очень высокие уровни ИЛ-6 (более 30 пг/мл) [9]. Различия в результатах наших исследований могут быть обусловлены разным материалом для определения ИЛ-6: в нашей работе это была сыворотка крови, тогда как в вышеупомянутом – отделяемое ран, а известно, что состав отделяемого ран может отличаться от сыворотки крови.

По нашим данным, наблюдалась тенденция к более высокой концентрации ИЛ-6 у больных с инфицированными язвами, у пациентов с язвами, инфицированными такими высоко вирулентными патогенами, как *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, а также в случае ко-инфекций. У 90% наших больных с повышением уровня ИЛ-6 более 30 пг/мл обнаружен рост микроорганизмов в язве, тогда как при концентрации ИЛ-6 менее 30 пг/мл – в 67% случаев. В исследовании S-C. Рап и соавт. пороговое значение ИЛ-6, равное 30 пг/мл, продемонстрировало хорошую чувствительность и специфичность в отношении ранней диагностики раневой инфекции, когда клинических проявлений еще не было [9]. В других научных работах у больных с трофическими язвами нижних конечностей, прежде всего венозной этиологии, более высокие уровни ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α также были обнаружены в случае язв с высокой бактериальной нагрузкой [12, 15, 17, 18]. Так, в исследовании R. Segга и соавт. более высокие уровни ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-8 и ФНО- α зарегистрированы у пациентов с инфицированными язвами, по сравнению с больными без локальной инфекции [17]. Показано, что ИЛ-6 обнаруживается в сыворотке крови уже на ранних стадиях инфекции, поэтому, по мнению ряда авторов, данный цитокин может быть более приемлемым и ранним суррогатным биомаркером для оценки раневой инфекции по сравнению с СРБ [9, 10, 19].

Аналогично нашим данным, в исследовании A. Ambrosch и соавт. было установлено, что при смешанных бактериальных инфекциях у больных с хроническими язвами нижних конечностей отмечались более высокие концентрации ИЛ-6 и ФНО- α по сравнению с мономик-

робными инфекциями [13]. В этом исследовании уровень ИЛ-6 был значительно повышен при высокой бактериальной нагрузке и при инфицировании *Pseudomonas aeruginosa* так же, как и у наших больных [13].

Полученные нами результаты свидетельствуют о различных взаимосвязях между ИЛ-6 и другими клиническими и лабораторными параметрами у больных пожилого и старческого возраста с трофическими язвами нижних конечностей. Так, в нашем исследовании зарегистрирована прямая корреляция между концентрацией ИЛ-6 и выраженностью старческой астении, оцененной с помощью шкалы «Возраст не помеха», и установлена обратная корреляция между уровнем данного цитокина и показателями инструментальной активности в повседневной жизни. Одним из важных эффектов ИЛ-6 в отношении различной возраст-ассоциированной патологии считают его влияние на развитие старческой астении и саркопении [11]. При старческой астении содержание ИЛ-6 выше, чем у лиц того же возраста без признаков астении, и повышенный уровень ИЛ-6 в крови позитивно коррелирует с такими маркерами старческой астении, как низкая скорость ходьбы и сниженная сила мышц [20].

В наших наблюдениях выявлена значимая прямая взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 и общим содержанием лейкоцитов, а также числом нейтрофилов. Известно, что в ответ на воспаление ИЛ-6 способствует стимуляции и рекрутированию лейкоцитов в рану [9, 21]. В свою очередь, ИЛ-6 продуцируется главным образом полиморфноядерными лейкоцитами и макрофагами [12]. В нашей работе показана также взаимосвязь между ИЛ-6 и различными лейкоцитарными индексами. В другом нашем исследовании по изучению различных гематологических индексов в качестве маркеров субклинического воспаления у больных ишемической болезнью сердца в старческом возрасте также наблюдались достоверные взаимосвязи между ИЛ-6 и различными гематологическими индексами, числом лейкоцитов, нейтрофилов и СОЭ [22]. В нашей группе пациентов с язвами и повышенной концентрацией ИЛ-6 зарегистрированы более высокие показатели СРБ и СОЭ. В исследовании F.A. Altaу и соавт. у больных с диабетическими язвами также наблюдалась положительная корреляция между ИЛ-6 и СОЭ, а также между ИЛ-6 и СРБ [19]. Хорошо известно, что ИЛ-6 играет ведущую роль в острофазовых реакциях и стимулирует синтез СРБ [7, 9].

При корреляционном анализе в нашей группе больных выявлена достоверная обратная взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 и содержанием гемоглобина ($p=0,001$). По мнению ряда авторов, ИЛ-6 может играть ключевую роль в развитии анемии хронического воспаления. Предполагают, что ИЛ-6 подавляет эритропоэз, ингибирует синтез эритропоэтина, активирует гепсидин и нарушает утилизацию железа; все эти факторы приводят в итоге к развитию анемии [23].

Несмотря на ряд значимых данных, полученных в настоящем исследовании, в этой работе имеются некото-

рые ограничения. Это исследование выполнено при участии больных пожилого и старческого возраста с множественной коморбидной патологией, которая могла повлиять на результаты данного исследования. Наряду с этим, мы определяли концентрацию ИЛ-6 не в отделяемом язв, а в сыворотке крови, что, вероятно, менее чувствительно и специфично.

Заключение

Результаты настоящего исследования позволяют говорить об определенной патогенетической роли ИЛ-6 в развитии и хронизации трофических язв нижних конечностей у больных пожилого и старческого возраста. Повышение концентрации ИЛ-6 связано, прежде всего, с числом и длительностью существования язв, а также с различными гематологическими показателями. Полу-

ченные данные способствуют улучшению понимания патогенетических основ хронизации трофических язв нижних конечностей, что в будущем может привести к созданию топических лекарственных препаратов, направленных на подавление воспалительной активности в язвах и ускорение их заживления. С нашей точки зрения, рутинное определение и мониторинг концентрации ИЛ-6 в крови у больных пожилого и старческого возраста с трофическими язвами нижних конечностей нецелесообразны. С целью определения воспалительной активности в этой группе больных достаточно использование таких классических маркеров воспаления, как уровень СРБ, СОЭ, лейкоциты и их соотношения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Hellström A, Nilsson C, Nilsson A et al. Leg ulcers in older people: a national study addressing variation in diagnosis, pain and sleep disturbance. *BMC Geriatr.* 2016; 16: 25. DOI: 10.1186/s12877-016-0198-1
- Makrantonaki E, Wlaschek M, Scharffetter-Kochanek K. Pathogenesis of wound healing disorders in the elderly. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017; 15 (3): 255–75. DOI: 10.1111/ddg.13199
- Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature.* 2008; 453 (7193): 314–21. DOI: 10.1038/nature07039
- Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM et al. The Role of IL-6 in Skin Fibrosis and Cutaneous Wound Healing. *Biomedicines.* 2020; 8 (5): 101. DOI: 10.3390/biomedicines8050101
- Willenborg S, Eming SA. Macrophages – sensors and effectors coordinating skin damage and repair. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014; 12 (3): 214–21. DOI: 10.1111/ddg.12290
- Charles CA, Romanelli P, Martinez ZB et al. Tumor necrosis factor- α in nonhealing venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60 (6): 951–55. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.09.012
- Hajong R, Newme K, Nath CK et al. Role of serum C-reactive protein and interleukin-6 as a predictor of intra-abdominal and surgical site infections after elective abdominal surgery. *J Family Med Prim Care.* 2021; 10 (1): 403–6. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1191_20
- Karakas A, Arslan E, Cakmak T et al. Predictive Value of Soluble CD14, Interleukin-6 and Procalcitonin For Lower Extremity Amputation in People with Diabetes with Foot Ulcers: A Pilot Study. *Pak J Med Sci.* 2014; 30 (3): 578–82. DOI: 10.12669/pjms.303.4575
- Pan S-C, Wu Y-F, Lin Y-C et al. Paper-Based Interleukin-6 Test Strip for Early Detection of Wound Infection. *Biomedicines.* 2022; 10 (7): 1585. DOI: 10.3390/biomedicines10071585
- Korkmaz P, Koçak H, Onbaşı K et al. The Role of Serum Procalcitonin, Interleukin-6, and Fibrinogen Levels in Differential Diagnosis of Diabetic Foot Ulcer Infection. *J Diabetes Res.* 2018; 2018: 7104352. DOI: 10.1155/2018/7104352
- Тополянская С.В. Роль интерлейкина-6 при старении и возраст-ассоциированных заболеваниях. *Клиницист.* 2020; 14 (3–4): 10–7. DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K633
- Тополянская СВ. The role of interleukin 6 in aging and age-associated diseases. *Clinician.* 2020; 14 (3–4): 10–7. DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K633 (in Russian).
- Burian EA, Sabah L, Karlsmark T et al. Cytokines and Venous Leg Ulcer Healing – A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 6526. DOI: 10.3390/ijms23126526
- Ambrosch A, Lobmann R, Pott A, Preissler J. Interleukin-6 concentrations in wound fluids rather than serological markers are useful in assessing bacterial triggers of ulcer inflammation. *Int Wound J.* 2008; 5 (1): 99–106. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2007.00347.x
- Trengove NJ, Bielefeldt-Ohmann H, Stacey MC. Mitogenic activity and cytokine levels in non-healing and healing chronic leg ulcers. *Wound Repair Regen.* 2000; 8 (1): 13–25. DOI: 10.1046/j.1524-475x.2000.00013.x.
- Wiegand C, Bittenger K, Galiano RD, Driver VR, Gibbons GW. Does noncontact low-frequency ultrasound therapy contribute to wound healing at the molecular level? *Wound Repair Regen.* 2017; 25 (5): 871–82. DOI: 10.1111/wrr.12595
- Escandon J, Vivas AC, Perez R et al. A prospective pilot study of ultrasound therapy effectiveness in refractory venous leg ulcers. *Int Wound J.* 2012; 9 (5): 570–8. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2011.00921.x
- Serra R, Grande R, Buffone G et al. Extracellular matrix assessment of infected chronic venous leg ulcers: role of metalloproteinases and inflammatory cytokines. *Int Wound J.* 2016; 13 (1): 53–8. DOI: 10.1111/iwj.12225
- McInnes RL, Cullen BM, Hill KE et al. Contrasting host immunoinflammatory responses to bacterial challenge within venous and diabetic ulcers. *Wound Repair Regen.* 2014; 22: 58–69.
- Altay FA, Sencan İ, Şentürk GÇ et al. Does treatment affect the levels of serum interleukin-6, interleukin-8 and procalcitonin in diabetic foot infection? A pilot study. *J Diabetes Complications.* 2012; 26 (3): 214–8. DOI: 10.1016/j.jdiacom.2012.03.018
- Cesari M, Penninx BW, Pahor M et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A BiolSci Med Sci.* 2004; 59 (3): 242–8. DOI: 10.1093/gerona/59.3.m242
- Krzyszczczyk P, Schloss R, Palmer A, Berthiaume F. The Role of Macrophages in Acute and Chronic Wound Healing and Interventions to Promote Pro-wound Healing Phenotypes. *Front Physiol.* 2018; 9: 419. DOI: 10.3389/fphys.2018.00419
- Тополянская С.В., Елисеева Т.А., Турна О.И. и др. Гематологические индексы – возможный маркер субклинического воспаления у больных ишемической болезнью сердца старческого возраста и долгожителей. *Клинический разбор в общей медицине.* 2022; 3 (6): 6–13. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00169
- Тополянская СВ, Елисеева ТА, Турнина ОИ et al. Hematological indices are a possible marker of subclinical inflammation in senile and long-lived patients with coronary heart disease. *Clinical review for general practice.* 2022; 3 (6): 6–13. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00169 (in Russian).
- MacCio A, Madeddu C. Management of Anemia of inflammation in the elderly. *Anemia.* 2012; 2012: 563251. DOI: 10.1155/2012/563251

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тополянская Светлана Викторовна – д-р мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), врач-терапевт, ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: sshekshina@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-4131-8432

Бубман Леонид Игоревич – зав. 7-м хирургическим отделением, ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: bubmanleo@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4195-3188

Карпов Виктор Викторович – врач-хирург 7-го хирургического отделения, ГБУЗ ГВВ №3

Нечаев Алексей Игоревич – врач-хирург 7-го хирургического отделения, ГВВ №3

Хан Станислав Олегович – врач-хирург 7-го хирургического отделения, ГВВ №3

Васильева Юлия Юрьевна – врач клинко-диагностической лаборатории, ГВВ №3

Льткина Каринэ Арнольдовна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по терапии, ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: lytkina.k@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9647-7492

Мелконян Георгий Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., глав. врач, ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-4021-5044

Рачина Светлана Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.ru; ORCID: 0000-0002-3329-7846

Дворецкий Леонид Иванович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. госпитальной терапии №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Поступила в редакцию: 16.10.2023

Поступила после рецензирования: 23.10.2023

Принята к публикации: 26.10.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Svetlana V. Topolyanskaya – Dr. Sci. (Med.), War Veterans Hospital No3; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: sshekshina@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-4131-8432

Leonid I. Bubman – Head of the Surgical Department No7, War Veterans Hospital No3. E-mail: bubmanleo@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4195-3188

Viktor V. Karpov – Surgeon, War Veterans Hospital No3

Aleksei I. Nechaev – Surgeon, War Veterans Hospital No3

Stanislav O. Khan – Surgeon, War Veterans Hospital No3

Yulia Yu. Vasilyeva – doctor of the clinical diagnostic laboratory, War Veterans Hospital No3

Karine A. Lytkina – Cand. Sci. (Med.), War Veterans Hospital No3. E-mail: lytkina.k@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9647-7492

Georgii G. Melkonyan – Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief doctor War Veterans Hospital No3. E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-4021-5044

Svetlana A. Ratchina – Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.ru; ORCID: 0000-0002-3329-7846

Leonid I. Dvoretzky – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Received: 16.10.2023

Revised: 23.10.2023

Accepted: 26.10.2023

Правила подготовки рукописей для авторов составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов

В журнале «Клинический разбор в общей медицине» публикуются клинические разборы, в том числе диагностически сложных случаев. Наряду с клиническими разборами публикуются оригинальные статьи, лекции и обзоры по наиболее актуальным проблемам современной медицины, а также интервью с экспертами в различных областях медицины. Общими критериями работ, принимаемых для публикации, являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или практическом аспектах.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. На основании рецензии и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или высылается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять по электронной почте (id@con-med.ru).

Объем статьи

- Объем клинических случаев должен составлять от 15 000 до 20 000 знаков (включая пробелы).
- Объем оригинальной статьи должен составлять от 20 000 до 25 000 знаков (включая пробелы).
- Для обзоров, обзоров с клиническими случаями и лекций допустим объем от 20 000 до 35 000 знаков (включая пробелы).

Требования к оригинальным статьям

1. Титульный лист должен содержать:

- название статьи;
- фамилии, полные имена и отчества, места работы и должности всех авторов;
- полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
- фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номер телефона автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.

2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

Требования к структурированию и оформлению статей

1. Название статьи должно быть информативным (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводаемого сленга, известного только русскоговорящим специалистам; недопустимо использование в названии торговых наименований лекарственных препаратов. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2.1. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках.

2.2. Полное название учреждения, а также полный адрес должны быть приведены на русском и английском языках.

3. Полные сведения об авторах размещаются в конце статьи и должны содержать фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов, ученые степени, ORCID (при наличии), Scopus Author ID (при наличии), Researcher ID (при наличии).

4. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках.

Структура резюме:

- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме – 100–250 слов. Под резюме помещаются «Ключевые слова» (от 5 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

5. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы:

5.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

5.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где они находятся.

5.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует упоминать только наиболее важные из них. На рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах.

Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором.

Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

5.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

5.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

6. Библиография. Каждый источник литературы – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы должны перечисляться в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции).

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»).

Пример: Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом.

Журнал: Eur Thyroid J 2013; 2: 215–28.

Книга: М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 97–116.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В:» («In:»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

7. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в подтабличных сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

8. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

9. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

10. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

11. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.