

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Изменения в системе антиоксиданты/прооксиданты у пациентов с сахарным диабетом, осложненным дистальной нейропатией и синдромом диабетической стопы; маскировка клинических проявлений сахарного диабета 2 типа у пациента с инсулиномой

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Дифференцированный подход к ведению пациенток с преждевременным старением кожи, планирующих эстетические вмешательства; диагностическая значимость гистологических изменений при верификации воспалительных дерматозов

COVID-19

Прогнозирование эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19 с использованием искусственного интеллекта; инвазивный аспергиллез с поражением головного мозга у пациентки после перенесенного COVID-19



РМЖ

№ 2, 2023

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»
Адрес: 1117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55
Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru
URL: <http://www.rmj.ru>

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинские редакторы

М.В. Челюканова
Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова
Ю.Д. Путьятова

дизайн

Д.Б. Баранов
Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков
Е.В. Федорова

техническая поддержка и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3
Тираж 50 000 экз. Заказ № 328965

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без письменного разрешения редакции не допускается

Фото на обложке: NataliMis.ru.depositphotos.com

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2020 – 0,426

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

30.03.2023

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекцией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдения.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) вывод/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц (до 24 000 знаков).

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций. Ссылки на анонимные источники, т.е. источники, не имеющие автора или редактора (приказы, отчеты НИР, нормативные акты, инструкции к лекарственным препаратам и т.п.) следует оформлять как сноски, не внося их в список литературы.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru

Содержание

Главный редактор номера д.м.н. И.В. Друк

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Особенности изменений в системе антиоксиданты/прооксиданты у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, осложненным дистальной нейропатией и синдромом диабетической стопы

А.С. Денисюкова, И.И. Павлюченко, Л.А. Иванова, З.С. Попов, В.И. Попов

3

Супрессивная терапия при дифференцированном раке щитовидной железы: теоретические основы, клиническое применение и осложнения

Е.Ю. Грицкевич, В.А. Животов, А.А. Грицкевич, Л.Г. Новгородцева, Н.В. Широкова

7

Место ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа в терапии сахарного диабета 2 типа

Н.А. Демидов

12

Использование рекомендаций CARE для описания случаев из практики врача

О.С. Елсукова

16

Инсулинома.

Клиническое наблюдение

И.В. Друк, С.С. Сафронова, Е.Н. Подольский, А.А. Марикян, А.Г. Шиманская, С.И. Мозговой, С.Б. Глатко, А.В. Кононов, О.О. Миронова, И.И. Минаев, А.Ю. Гамбург

25

НЕВРОЛОГИЯ

Недементные когнитивные нарушения у пациентов молодого и среднего возраста: возможности препарата БРЕЙНМАКС® (клиническое наблюдение)

Е.В. Екушева, В.Б. Войтенков

33

На приеме у невролога пациент молодого возраста с неспецифической болью в спине.

Диагностический алгоритм

О.А. Шавловская

37

РЕВМАТОЛОГИЯ

Применение теноксикама при активном аксиальном спондилоартрите: клинический и лабораторный ответ на терапию

А.П. Ребров, Н.М. Никитина, Н.А. Магдеева, Л.Р. Богдалова

38

Новая фармаконутрицевтическая композиция для антиген-специфической профилактики и вспомогательной терапии костно-мышечных заболеваний

И.В. Сарвилина, А.М. Лиля, О.А. Громова

44

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Пациенты с преждевременным старением кожи. Тактика ведения и прогнозирование рисков

Н.Н. Потекаев, О.Б. Борзых, Е.И. Карпова, М.М. Петрова, Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко, О.М. Демина, М.А. Затолокина, Е.Е. Тимечко

52

Биопсийная диагностика кожи при клинко-морфологической верификации воспалительного дерматоза

М.М. Тлиш, А.В. Сычева, Н.Л. Сычева, П.С. Осмоловская

58

ПЕДИАТРИЯ

Возможности и потенциал бактериофагов в лечении атопического дерматита у детей

С.Ф. Гладков, Н.К. Перевощикова

62

Острый тонзиллофарингит стрептококковой этиологии у детей: важность быстрой диагностики

И.Н. Захарова, И.В. Бережная, И.Д. Майкова, Н.Ф. Дубовец, Д.К. Дмитриева

67

COVID-19

Прогнозирование эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19

И.М. Сухомлинова, И.Г. Бакулин, М.Ю. Кабанов

72

Аспергиллез головного мозга как осложнение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (клиническое наблюдение)

Е.И. Бусалаева, И.Б. Башкова, Р.С. Максимов, Т.В. Щукина, Е.Н. Игнатьева, Н.Е. Иванова

77

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Квадротерапия ГЭРБ: новый подход к старой проблеме

С.Н. Мехтиев, О.А. Мехтиева, О.М. Берко

83

Нестероидные противовоспалительные препараты и риск сердечной недостаточности

П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов, Д.Т. Чипова, А.Ю. Казаков

88

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара

Гладышев Д.В., д.м.н., зам. глав. врача по хирургии СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург

Древаль А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Ефремов Е.А., д.м.н., зав. отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. неонатологии, кафедра педиатрии, проректор по учебной работе, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Иванов С.А., д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Карпов А.М., д.м.н., профессор, зав. каф. психотерапии и наркологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №1 ЛФ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург

Логутова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Максимов М.Л., д.м.н., профессор, декан факультета профилактической медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ВО РМАНПО Минздрава России, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Мишушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Пирадов М.А., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Чурикина Э.В., к.м.н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ НИИ КПССЗ, Кемерово

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

Галимова Е.С., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

Геппе Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра урологии и андрологии ЛФ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

Строкова Т.В., д.м.н., профессор РАН, зав. отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

Туровский А.Б., д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ», Москва

Хасанов Р.Ш., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

Шостаков Н.А., д.м.н., профессор каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Особенности изменений в системе антиоксиданты/прооксиданты у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, осложненным дистальной нейропатией и синдромом диабетической стопы

А.С. Денисюкова, д.м.н. И.И. Павлюченко, д.м.н. Л.А. Иванова, З.С. Попов, к.т.н. В.И. Попов

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить особенности изменений в системе антиоксиданты/прооксиданты у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа, осложненным дистальной нейропатией (ДН) и синдромом диабетической стопы (СДС).

Материал и методы: обследовано 149 пациентов с СД 1 и 2 типа в стадии декомпенсации, осложненным ДН и/или СДС, которых распределили в 4 группы. Первую группу составили пациенты с СД 1 типа, осложненным ДН ($n=23$, 45 ± 5 лет, 11 мужчин). Во 2-ю группу вошли пациенты с СД 2 типа и ДН ($n=58$, 55 ± 5 лет, 23 мужчины). В 3-ю группу включили пациентов с СД 1 типа, сопровождающимся ДН и СДС ($n=12$, 47 ± 7 лет, 7 мужчин). В 4-ю группу вошли пациенты с СД 2 типа, осложненным ДН и СДС ($n=56$, 59 ± 9 лет, 30 мужчин). Контрольную группу составили 19 практически здоровых лиц (50 ± 5 лет, 9 мужчин). Для оценки показателей системы антиоксиданты/прооксиданты проведено лабораторно-биохимическое исследование, в котором оценивали активность каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионтрансферазы и уровень малонового диальдегида в плазме крови.

Результаты и обсуждение: среди пациентов с СД уровень малонового диальдегида оказался значительно повышен, что свидетельствует о выраженном окислительном стрессе. У пациентов 3-й группы активность супероксиддисмутазы и глутатион S-трансферазы была ниже, чем у пациентов 4-й группы, что указывает на более выраженный окислительный стресс у пациентов 3-й группы. Активность каталазы во всех группах статистически незначимо отличалась от контроля.

Заключение: выявлены значительные изменения в системе антиоксиданты/прооксиданты у пациентов с СД 1 и 2 типа, осложненным ДН и СДС.

Ключевые слова: сахарный диабет, дистальная нейропатия, синдром диабетической стопы, антиоксиданты, прооксиданты, каталаза, супероксиддисмутаза, малоновый диальдегид, глутатион S-трансфераза.

Для цитирования: Денисюкова А.С., Павлюченко И.И., Иванова Л.А. и др. Особенности изменений в системе антиоксиданты/прооксиданты у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, осложненным дистальной нейропатией и синдромом диабетической стопы. РМЖ. 2023;2:3–6.

ABSTRACT

Patterns of changes in the antioxidant / prooxidant system in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus complicated by distal neuropathy and diabetic foot syndrome

A.S. Denisjukova, I.I. Pavlyuchenko, L.A. Ivanova, Z.S. Popov, V.I. Popov

Kuban State Medical University, Krasnodar

Aim: to study the patterns of changes in the antioxidant / prooxidant system in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus (DM) complicated by distal neuropathy and diabetic foot syndrome.

Patients and Methods: 149 patients with type 1 and type 2 DM in the decompensation stage complicated by distal polyneuropathy and/or diabetic foot syndrome were examined, who were divided into 4 groups. Group I consisted of patients with type 1 diabetes mellitus complicated by distal polyneuropathy ($n=23$, 45 ± 5 years, 11 male patients). Group II included patients with type 2 DM and distal polyneuropathy ($n=58$, 55 ± 5 years, 23 male patients). Group III included patients with type 1 DM accompanied by distal polyneuropathy and diabetic foot syndrome ($n=12$, 47 ± 7 years, 7 male patients). Group IV included patients with type 2 diabetes mellitus complicated by distal polyneuropathy and diabetic foot syndrome ($n=56$, 59 ± 9 years, 30 male patients). The control group consisted of 19 practically healthy individuals (50 ± 5 years, 9 men). To assess the indicators of the antioxidant / prooxidant system, a biochemistry laboratory study was conducted, in which the activity of catalase, superoxide dismutase, glutathione transferase and the level of malondialdehyde in blood plasma were evaluated.

Results: among patients with DM, the level of malondialdehyde was significantly increased, which indicated a significant oxidative stress. In group 3, the activity of superoxide dismutase and glutathione S-transferase was lower than in group 4, indicating more significant oxidative stress in group 3. Catalase activity in all groups differed slightly from the control.

Conclusion: significant changes in the antioxidants/prooxidants system were revealed in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus with complicated distal polyneuropathy and diabetic foot syndrome.

Keywords: diabetes mellitus, distal polyneuropathy, diabetic foot syndrome, antioxidants, prooxidants, catalase, superoxide dismutase, malondialdehyde, glutathione S-transferase.

For citation: Denisjukova A.S., Pavlyuchenko I.I., Ivanova L.A. et al. Patterns of changes in the antioxidant / prooxidant system in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus complicated by distal neuropathy and diabetic foot syndrome. RMJ. 2023;2:3–6.

ВВЕДЕНИЕ

Число больных сахарным диабетом (СД) в мире за последнее десятилетие увеличилось более чем в 2 раза и к концу 2021 г. превысило 537 млн человек. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации к 2030 г. СД будут страдать 643 млн человек, а к 2045 г. — 784 млн [1].

Согласно данным Федерального регистра СД на 01.01.2022 в Российской Федерации на диспансерном учете состояло 4 871 863 пациента с диагнозом СД, т. е. 3,34% населения. Среди них СД 1 типа диагностирован у 5,6%, СД 2 типа — у 92,3%, а 2,1% приходится на другие формы диабета, в том числе гестационный СД [2].

Исследования, проведенные в последние годы, подтверждают мультифакторную природу СД. Большое значение в развитии заболевания принадлежит внешним средовым факторам, прежде всего способствующим развитию дисбаланса в системе антиоксиданты/прооксиданты с активацией неконтролируемых процессов свободнорадикального окисления и перекисного окисления структурных и функциональных биомолекул организма [3].

Малоновый диальдегид (МДА) — продукт перекисного окисления липидов (ПОЛ), содержание которого в плазме крови коррелирует с активностью процессов перекисидации на тканевом и клеточном уровнях. Степень повреждения клеток, обусловленного воздействием свободных радикалов, можно определить по уровню МДА [4].

Супероксиддисмутаза (СОД) — основной фактор антиоксидантной защиты (АОЗ). Этот фермент регулирует окислительный стресс, липидный обмен, уровень воспаления; предотвращает ПОЛ, окисление липопротеинов низкой плотности в макрофагах, образование липидных капель и адгезию воспалительных клеток в эндотелии [5].

Важный компонент системы АОЗ — каталаза (КАТ), обеспечивающая контроль накопления перекисей, в том числе и образующихся за счет функционирования СОД. Существует корреляция между уровнем КАТ и метаболическими нарушениями при различных заболеваниях. Исследования показали, что содержание каталазоспецифической мРНК, белков и ферментативная активность КАТ напрямую коррелировали с повреждением тканей, что согласуется с более низкой экспрессией КАТ в нелеченых диабетических группах [6].

Глутатион S-трансфераза (Г-S-T) катализирует реакции детоксикации различных окисленных метаболитов, в частности катехоламинов, и является составной частью системы АОЗ, препятствуя дегенеративным клеточным процессам. Фермент Г-S-T и его кофермент глутатион — важные антиоксидантные факторы в системе клеточной защиты против активных форм кислорода. В эксперименте было показано, что перепроизводство свободных радикалов в мозге крыс с СД приводит к окислительному повреждению мембранных липидов, белка и в конечном итоге к снижению содержания Г-S-T [7].

Течение СД у каждого пациента индивидуально и зависит от выраженности изменений метаболизма на фоне гипергликемии, включая нарушения окислительных процессов, приводящих к развитию различных осложнений СД [8]. Дистальная нейропатия (ДН) и синдром диабетической стопы (СДС) значительно осложняют течение СД. Эти состояния являются наиболее частой причиной госпитализации, ухудшения качества жизни и инвалидизации больных СД. Именно поэтому изуче-

ние механизмов развития и особенностей течения ДН и СДС столь актуально.

Цель исследования: изучить особенности изменений в системе антиоксиданты/прооксиданты у пациентов с СД 1 и 2 типа, осложненным ДН и СДС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 149 пациентов с СД 1 и 2 типа в стадии декомпенсации, сопровождающимся ДН и СДС. Пациентов распределили в 4 группы. В 1-ю группу вошли пациенты с СД 1 типа и ДН ($n=23$, 45 ± 5 лет, 11 мужчин). Во 2-ю группу включили больных СД 2 типа и ДН ($n=58$, 55 ± 5 лет, 23 мужчины). В 3-ю группу вошли пациенты с СД 1 типа, сопровождающимся ДН и СДС ($n=12$, 47 ± 7 лет, 7 мужчин). В 4-ю группу включили пациентов с СД 2 типа, также сопровождающимся ДН и СДС ($n=56$, 59 ± 9 лет, 30 мужчин). Контрольную группу составили 19 практически здоровых лиц (50 ± 5 лет, 9 мужчин).

Критерии включения в исследование: пациенты 40–70 лет с СД 2 типа, осложненным ДН, принимающие пероральные сахароснижающие препараты или получающие инсулинотерапию; пациенты 40–70 лет с СД 2 типа, сопровождающимся СДС, получающие инсулинотерапию; пациенты старше 18 лет с СД 1 типа, осложненным ДН или СДС, получающие инсулинотерапию.

Критерии невключения: пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, в том числе онкологическими, неалкогольной жировой болезнью печени на стадии цирроза или фиброза; с острым коронарным синдромом; бронхообструктивными заболеваниями легких (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, обструктивный бронхит и др.); с тяжелыми неврологическими расстройствами; пациенты, не давшие добровольного согласия на исследование; беременные женщины.

Диагноз СД у всех пациентов подтвержден клинико-лабораторными исследованиями. В работе использованы рекомендации федеральной целевой программы «Сахарный диабет» [9]. Все обследованные пациенты дали информированное добровольное согласие на исследование.

Проведено лабораторно-биохимическое исследование с целью оценки показателей системы антиоксиданты/прооксиданты в плазме крови. Для лабораторных исследований использовали ламинарные шкафы 2-го класса защиты, ПЦР-бокс, морозильную камеру с температурой $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, криоморозильную камеру с температурой $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, спектрофотометр «Пикодроп» с персональным компьютером, весы аналитические электрические, рН-метр, термостат твердотельный TDB 2400, термостат-инкубатор, центрифугу «Вортекс», центрифугу MiniSpin, мешалки электромагнитные.

Из образцов периферической венозной крови получали гемолизат эритроцитов по стандартной методике [10]. Полученный прозрачный гемолизат помещали в стоящую на льду пробирку и использовали для определения активности КАТ, Г-S-T, СОД и уровня МДА.

Для расчета Г-S-T и СОД определяли количество гемоглобина (Hb) в гемолизате [10]. Активность КАТ определяли и рассчитывали с помощью методики, основанной на способности перекиси водорода (H_2O_2) образовывать стойкий окрашенный комплекс с солями молибдена. Активность КАТ описывали отношением H_2O_2 (нМоль) / Hb (мг) [11]. Активность Г-S-T исследовали по методике, основанной

на определении скорости конъюгации восстановленного глутатиона и 1-хлор-2,4-динитробензола и выражали в мМоль/мин/мг [12]. Уровень МДА в гемолизате определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой [13]. Активность СОД в гемолизате оценивали по методике, основанной на скорости ингибирования окисления адреналина [14], и выражали в условных единицах (у. е.).

Для сравнения выборок применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), одним из условий которого является нормальное распределение признака в статистических совокупностях, из которых извлечены выборки, проверенные с помощью критерия согласия Пирсона (χ^2). Множественные попарные сравнения выполнены с помощью критерия Тьюки. Статистически значимыми признаны показатели при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего арифметического со стандартной ошибкой.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе и статистической обработке полученных данных установлено, что у больных СД, по сравнению с контрольной группой, активируется ПОЛ, что сопровождается накоплением его первичных и конечных продуктов, прежде всего МДА (см. таблицу). Так, при оценке степени прооксидантной нагрузки на основании данных о содержании продуктов ПОЛ у пациентов всех исследуемых групп значения МДА отличались от показателей контрольной группы. Средний показатель МДА в контрольной группе составил $5,40 \pm 0,58$ мкМоль/л. У пациентов 1-й группы уровень МДА практически в 2 раза превышал значения в контрольной группе. У пациентов 2-й группы концентрация МДА оказалась на 30,4% выше, чем в контрольной группе. Среди пациентов с СД, осложненным ДН и СДС, отличие значений МДА от значений в контрольной группе оказалось еще более выраженным. У пациентов 3-й группы концентрация МДА в 3,8 раза превышала значения в контрольной группе, а у пациентов 4-й группы — в 4,4 раза.

Установлено статистически значимое повышение уровня МДА у пациентов 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы ($p < 0,01$). В то же время уровень МДА у пациентов 2-й группы статистически значимо превышал показатели МДА пациентов контрольной группы ($p < 0,001$). Анализ полученных данных показал, что у пациентов с СД 1 и 2 типа с ДН активируются избыточная пероксидация липидов и накопление ее продуктов по сравнению с контрольной группой.

У пациентов всех исследуемых групп значительно повышена активность ПОЛ по сравнению с контрольной груп-

пой, что свидетельствует о значительном окислительном стрессе, который наиболее выражен у пациентов с СД 1 и 2 типа, осложненным ДН и СДС. Данный факт может свидетельствовать о глубоких нарушениях метаболических процессов при СД, прежде всего у пациентов с осложнениями сосудистого характера, что, вероятно, связано с повреждением клеток свободными радикалами. Ранее было показано, что уровень МДА повышен у пациентов с СД, особенно сопровождающимся СДС [15].

Известно, что дефицит инсулина и гипергликемия активируют липопероксидацию у больных СД. Инсулин ингибирует ПОЛ, влияет на подвижность липидов мембран и утилизацию перекисей. Усиление процессов пероксидации приводит к дислипидемии и повреждению эндотелия. Накопление продуктов пероксидации при СД может влиять на биологические эффекты инсулина, его продукцию и функционирование. У пациентов с СД 1 типа недостаток инсулина абсолютный, что и лежит в основе патогенеза этого заболевания [3].

При изучении системы АОЗ установлены различные отклонения средних изучаемых показателей в группах пациентов с СД по сравнению с группой контроля (см. таблицу), однако эти изменения носили статистически незначимый характер. Тем не менее установлено, что показатель активности СОД оказался статистически значимо ниже у пациентов с СД 1 типа, осложненным ДН и СДС (3-я группа), по сравнению с группой пациентов с СД 2 типа, осложненным ДН и СДС (4-я группа) ($p < 0,01$). Ранее было показано, что у пациентов с СД, осложненным СДС, отмечались изменения таких показателей АОЗ, как СОД, Г-S-T и КАТ [15].

Анализ показателей СОД позволяет сделать вывод о том, что у пациентов с СД 1 типа с ДН и СДС уровень АОЗ ниже по сравнению с пациентами с СД 2 типа, осложненным ДН и СДС. Следовательно, у пациентов с СД 1 типа, осложненным ДН и СДС, выше окислительный стресс, в большей степени выражены ПОЛ, адгезия липидных клеток в эндотелии и другие нарушения липидного обмена.

На фоне снижения активности СОД у больных СД 1 типа с ДН и СДС показатели Г-S-T оказались статистически значимо ниже по сравнению со значениями в группе больных СД 2 типа с ДН и СДС ($p < 0,01$). Эти изменения могут привести к менее эффективному обезвреживанию продуктов свободнорадикального окисления.

Среди пациентов с СД 2 типа, осложненным ДН и СДС, Г-S-T оказался статистически значимо выше (на 27%), чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Анализ активности Г-S-T позволяет сделать вывод о том, что у пациентов с СД 1 типа,

Таблица. Показатели процессов свободнорадикального окисления у пациентов с СД 1 и 2 типа

Показатель	1-я группа (n=23)	2-я группа (n=58)	p	p ₁	p ₂	3-я группа (n=12)	4-я группа (n=56)	p	p ₁	p ₂	Контрольная группа
СОД, у. е.	72,68±2,51	69,51±1,46	0,506	0,903	0,274	69,42±1,98	80,72±1,42	0,003	0,437	0,058	74,22±2,77
МДА, мкМоль/л	10,56±1,36	7,09±0,30	0,001	<0,001	0,203	20,69±1,87	23,83±0,80	0,177	<0,001	<0,001	5,4±0,58
КАТ, H ₂ O ₂ (нМоль) / Hb (мг)	37,8±1,12	37,51±0,93	0,983	0,934	0,831	39,86±1,79	41,89±0,60	0,466	0,786	0,056	38,54±1,62
Г-S-T, мМоль/мин/мг	36,63±1,39	38,14±1,19	0,741	0,511	0,814	42,12±2,62	50,26±1,15	0,009	0,67	<0,001	39,47±1,69

Примечание. p — статистическое отличие показателя в группе пациентов с СД 1 типа от показателя в группе пациентов с СД 2 типа; p₁ — статистическое отличие показателя в группе пациентов с СД 1 типа относительно контрольной группы; p₂ — статистическое отличие показателя в группе пациентов с СД 2 типа относительно контрольной группы.

осложненным ДН и СДС, напряжение в системе АОЗ более выражено по сравнению с больными СД 2 типа, осложненным ДН и СДС. Кроме того, у этих пациентов также нарушена функция системы биотрансформации ксенобиотиков, что может быть причиной более активных дегенеративных процессов. В связи с этим можно предположить снижение эффективности фармакотерапии СД 2 типа, осложненного ДН и СДС, поскольку повышенная активность фермента 2-й фазы биотрансформации ксенобиотиков (в том числе и лекарственных веществ) может индуцировать их более быструю инактивацию и выведение.

Показатели активности фермента второй линии системы АОЗ — КАТ незначительно отличались от показателей в группе контроля. Несущественное, статистически незначимое повышение (на 8,8%) активности фермента отмечено у пациентов с СД 1 типа, осложненным ДН и СДС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Незначительные изменения в функционировании ферментов системы АОЗ на фоне значительной активации процессов ПОЛ могут служить отражением дисбаланса в системе антиоксиданты/прооксиданты и выраженного окислительного стресса у пациентов с СД. Окислительный стресс у больных СД способствует развитию таких осложнений, как ДН и СДС, о чем свидетельствует повышенный уровень продуктов липопероксидации, а именно МДА, у обследованных пациентов, а также снижение показателей АОЗ, таких как СОД. Эти осложнения являются следствием истощения компенсаторных механизмов организма на фоне окислительного стресса. Вместе с тем повышенный показатель Г-S-T у пациентов с СД 2 типа, осложненным ДН и СДС, свидетельствует о повышении активности системы АОЗ и изменениях в работе системы биотрансформации ксенобиотиков.

Таким образом, выявленные изменения в системе антиоксиданты/прооксиданты влияют на развитие и течение ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа.

Исследование выполнено за счет средств гранта «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» федерального государственного бюджетного учреждения «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере».

Литература

1. Sun H., Saeedi P., Karuranga S. et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109–119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.

2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204–221. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus.* 2021;24(3):204–221 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM12759.
3. Бардымова Т.П., Колесникова Л.И. Окислительный стресс у больных сахарным диабетом. Бюллетень ВШЦ СО РАМН. 2005;5(43):183–186. [Bardymova T.P., Kolesnikova L.I. Oxidative stress in patients with diabetes mellitus. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2005;5(43):183–186 (in Russ.)].
4. Handayani P.N., Shanty N.M.A., Guna N.K.S.D., Dewi N.W.S. Antioxidant potential of White Turi Stem (*Sesbania grandiflora*) in reducing Malondialdehyde (MDA) and blood glucose levels in type 2 diabetes mellitus model mice. *Int J Res Rev.* 2022;9(6):520–526. DOI: 10.52403/ijrr.20220655.
5. Islam M.N., Abdur R., Fahad F.I. et al. Superoxide dismutase: an updated review on its health benefits and industrial applications. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(26):7282–7300. DOI: 10.1080/10408398.2021.1913400.
6. Hamza R.Z., Al-Motaani S.E., Al-Talhi T. Therapeutic and ameliorative effects of active compounds of *Combretum molle* in the treatment and relief from wounds in a diabetes mellitus experimental model. *Coatings.* 2021;11(3):324. DOI: 10.3390/coatings11030324.
7. Onikanni A.S., Lawal B., Oyinloye B.E. et al. Therapeutic efficacy of *Clompanus pubescens* leaves fractions via downregulation of neuronal cholinesterases/Na⁺-K⁺ATPase/IL-1 β , and improving the neurocognitive and antioxidant status of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomed Pharmacother.* 2022;148:1127–1130. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.112730.
8. Сторожаков Г.И., Эттингер О.А., Швецова И.К. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения поражения сердца у больных сахарным диабетом. Атмосфера. Новости кардиологии. 2010;4:2–11. [Storozhakov G.I., Ettinger O.A., Shvetsova I.K. Modern aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment of heart disease in patients with diabetes mellitus. *Atmosfera. Novosti kardiologii.* 2010;4:2–11 (in Russ.)].
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет»: метод. рекомендации. М.; 2002. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Maksimova M.A. Federal target program «Diabetes mellitus»: method. recommendations. М.; 2002 (in Russ.)].
10. Лопатина Н.И., Геронимус А.Л., Тренестова Е.П. Определение фетального гемоглобина в крови при помощи ФЭКа. Лабораторное дело. 1976:328–331. [Lopatina N.I., Geronimus A.L., Trenestova E.P. Determination of fetal hemoglobin in the blood using FEC. *Laboratornoe delo.* 1976:328–331 (in Russ.)].
11. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988;1:16–19. [Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokarev V.E. Method for determining catalase activity. *Laboratornoe delo.* 1988;1:16–19 (in Russ.)].
12. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: метод. рекомендации. Под ред. В.Х. Хавинсона. СПб.: ИКФ «Фолиант»; 2000. [Arutyunyan A.V., Dubinina E.E., Zyбина N.N. Methods for assessing free radical oxidation and the antioxidant system of the body: method. recommendations. Havinson V.H., ed. St. Petersburg: IKF "Foliant"; 2000 (in Russ.)].
13. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии. М.: Медицина; 1977. [Stalnaya I.D., Garishvili T.G. Method of determination of malonic dialdehyde using thiobarbituric acid. *Modern methods in biochemistry.* М.: Medicine; 1977 (in Russ.)].
14. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide dismutase. *Biochimie.* 1975;57(5):657–660. DOI: 10.1016/s0300-9084(75)80147-7.
15. Николаева Л.П., Черданцев Д.В., Степаненко А.В., Козлов В.В. Состояние антиоксидантной активности у больных с синдромом диабетической стопы. Сибирское медицинское обозрение. 2011;2:37–39. [Nikolaeva L.P., Cherdanvez D.V., Stepanenko A.V., Kozlov V.V. Antioxidant activity in patients with diabetic foot syndrome. *Siberian medical review.* 2011;2:37–39 (in Russ.)].

Супрессивная терапия при дифференцированном раке щитовидной железы: теоретические основы, клиническое применение и осложнения

К.м.н. Е.Ю. Грицкевич¹, к.м.н. В.А. Животов², д.м.н. А.А. Грицкевич³, Л.Г. Новгородцева², Н.В. Широкова²

¹ООО «МЦ «МирА», Москва

²ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³РУДН, Москва

РЕЗЮМЕ

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) является гормонозависимой опухолью, и в лечении пациентов высокого и промежуточного риска используется длительная супрессия тиреотропного гормона (ТТГ) с целью подавления тиреотропин-зависимого роста остаточных опухолевых клеток. Вопросы степени и длительности подавления ТТГ, стратификации риска и отбора пациентов, которым необходима такая терапия, по-прежнему остаются дискуссионными. Был проведен поиск литературы с целью проиллюстрировать роль ТТГ в онкогенезе, основания применения супрессивной терапии и различные эффекты подавления ТТГ левотироксином на органы и ткани. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что ТТГ участвует в онкогенезе и прогрессировании ДРЩЖ. Супрессивная терапия снижает скорость прогрессирования, уменьшает частоту рецидивов и канцероспецифической смертности у больных раком щитовидной железы высокого риска. Однако длительное подавление ТТГ в результате ятрогенного субклинического тиреотоксикоза может привести к неблагоприятным исходам, таким как остеопороз, переломы, сердечно-сосудистые заболевания, в том числе фибрилляция предсердий. Таким образом, применение супрессивной терапии должно базироваться на исходном риске заболевания, при этом должна проводиться динамическая оценка этого риска.

Для цитирования: Грицкевич Е.Ю., Животов В.А., Грицкевич А.А. и др. Супрессивная терапия при дифференцированном раке щитовидной железы: теоретические основы, клиническое применение и осложнения. РМЖ. 2023;2:7–11.

ABSTRACT

Suppressive therapy for differentiated thyroid cancer: theoretical foundations, clinical use and complications
E.Yu. Gritskevich¹, V.A. Zhivotov², A.A. Gritskevich³, L.G. Novgorodtseva², N.V. Shirokova²

¹Medical Center "MirA" LLC, Moscow

²Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

³RUDN University, Moscow

Differentiated thyroid cancer (DTC) is a hormone-dependent tumor, and in the treatment of high- and intermediate-risk patients, long-term inhibition of thyroid-stimulating hormone (TSH) is used to suppress the thyroid-dependent growth of residual tumor cells. The issues of the TSH degree and inhibition duration, risk stratification and selection of patients who need such therapy are still debatable. A literature search was conducted to illustrate the role of TSH in oncogenesis, the grounds for the use of suppressive therapy and the various effects of TSH inhibition by levothyroxine on organs and tissues. The conducted studies indicate that TSH is involved in oncogenesis and progression of prostate cancer. Suppressive therapy reduces the rate of progression, reduces the frequency of relapses and cancer-specific mortality in patients with high-risk thyroid cancer. However, prolonged suppression of TSH as a result of iatrogenic subclinical thyrotoxicosis can lead to adverse outcomes, such as osteoporosis, fractures, cardiovascular diseases, including atrial fibrillation. Thus, the use of suppressive therapy should be based on the initial risk of the disease, whereas a dynamic evaluation of this risk should be conducted.

Keywords: differentiated thyroid cancer, suppressive therapy, osteoporosis, atrial fibrillation, thyrotoxicosis, relapse.

For citation: Gritskevich E.Yu., Zhivotov V.A., Gritskevich A.A. et al. Suppressive therapy for differentiated thyroid cancer: theoretical foundations, clinical use and complications. RMJ. 2023;2:7–11.

ВВЕДЕНИЕ

При лечении пациентов с гормонозависимыми опухолями в ближайшие десятилетия, вероятно, важная роль будет отводиться эндокринологам, поскольку именно данная специальность предполагает знание механизмов влияния гормонов на функции органов и систем. Наиболее известными гормонозависимыми опухолями являются рак предстательной железы у мужчин (андрогенозависимая опухоль),

рак молочной железы, рак яичников и рак тела матки (эстрогенозависимые опухоли), в лечении которых может использоваться депривация данных гормонов стероидной структуры. Однако гормоны белкового строения также могут влиять на рост и пролиферацию опухолевых клеток. В частности, в лечении дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) используется подавление продукции тиреотропного гормона (ТТГ), секретируемого гипофизом.

Роль ТТГ в онкогенезе

В исследованиях *in vitro* и на животных, а также в клинических исследованиях показано, что ТТГ может играть роль в пролиферации клеток ДРЩЖ и в онкогенезе [1–4]. ТТГ представляет собой нековалентно связанный гетеродимерный гликопротеин, состоящий из α - и β -субъединиц. Субъединица α — общая для таких гликопротеиновых гормонов, как лютеинизирующий гормон и фолликулостимулирующий гормон, тогда как β -субъединица является уникальной. Полноразмерная нативная форма ТТГ β (ТТГ β 1) в основном продуцируется клетками гипофиза, в то время как ТТГ β 2, укороченная, но биологически активная, высвобождается костным мозгом и клетками периферической крови, особенно клетками миелоидной/моноцитарной линии [5]. ТТГ связывается с рецептором ТТГ (рТТГ) в щитовидной железе и стимулирует выработку и высвобождение гормонов щитовидной железы. Помимо щитовидной железы, экспрессия рТТГ была продемонстрирована в различных тканях, таких как передняя доля гипофиза, гипоталамус, яичник, яичко, кожа, почка, костная ткань, ткань иммунной системы, костный мозг [6]. Рецептор ТТГ относится к серпентинам, суперсемейству трансмембранных рецепторов, сопряженных с Gs-белком, которые при связывании с ТТГ активируют аденилатциклазный и фосфолипазный каскады для реализации эффектов ТТГ. Процесс передачи сигнала ТТГ может играть важную роль в неоангиогенезе, поскольку, помимо тироцитов, ТТГ связывается со стромальными клетками, составляющими микроокружение опухоли, и стимулирует секрецию сосудистого эндотелиального фактора роста [7]. В доклинических исследованиях показано, что ТТГ может придавать более агрессивные свойства опухоли щитовидной железы, индуцированной BRAF-мутацией (V600E) вследствие увеличения геномной нестабильности [8, 9].

Основания применения супрессии ТТГ

В основе супрессивной терапии ТТГ лежит теория о том, что субнормальный уровень ТТГ может привести к замедлению роста и распространения существующего ДРЩЖ. Метаанализ 28 исследований, обобщивший данные о 42 032 пациентах и 5786 случаях ДРЩЖ, выявил корреляцию уровня ТТГ и заболеваемости ДРЩЖ [10]. Полученная в метаанализе модель показала, что вероятность наличия РЩЖ в 3 раза выше у пациента с уровнем ТТГ 4 мМЕ/л по сравнению с пациентом с уровнем ТТГ 0 мМЕ/л, удвоение отмечается между уровнем ТТГ 0,65 и 4 мМЕ/л, а также между 2,2 и 7 мМЕ/л. Авторы сделали вывод, что более высокая концентрация ТТГ в сыворотке крови ассоциирована с повышением риска развития ДРЩЖ.

Баланс риска и пользы супрессивной терапии продолжает изучаться и обсуждаться. Так, например, немецкое ретроспективное исследование, которое охватывало данные о больных ДРЩЖ с отдаленными метастазами на протяжении 25 лет, показало улучшение канцероспецифической выживаемости у пациентов с медианой уровня ТТГ $\leq 0,1$ мМЕ/л (медиана выживаемости 15,8 года) по сравнению с пациентами без супрессии (медиана выживаемости 7,1 года; $p < 0,001$) [11]. Однако дальнейшего улучшения выживаемости, вызванного подавлением ТТГ до уровня $\leq 0,03$ мМЕ/л, не наблюдалось ($p = 0,24$). В свою очередь, уровни свободного Т3 (св. Т3) и св. Т4 также были значимо связаны с более низкой выживаемостью. В за-

ключение авторы образно сравнили ведение пациентов с ДРЩЖ с хождением по натянутому канату: с одной стороны, уровень ТТГ $> 0,1$ мМЕ/л связан с ухудшением прогноза, с другой — в прогностическом плане нет никакой пользы от подавления ТТГ до уровня $< 0,1$ мМЕ/л. При этом улучшить прогноз можно посредством поддержания уровня св. Т3 на как можно более низких значениях. В проспективном исследовании крупной когорты, включавшей почти 5000 пациентов, с медианой наблюдения 6 лет, умеренное подавление ТТГ (поддержание уровня ТТГ в диапазоне от субнормального (0,1–0,4 мМЕ/л) до нормального (0,4–4 мМЕ/л)) приводило к лучшим исходам (увеличение общей и безрецидивной выживаемости) у пациентов на всех стадиях заболевания по сравнению с пациентами, у которых уровень ТТГ в сыворотке был в диапазоне от нормального до повышенного [12]. Однако преимущества подавления ТТГ не сохранялись после 5 лет наблюдения. Большинство проведенных исследований, касающихся эффективности длительной супрессивной терапии, были когортными. С целью улучшения качества информации японские исследователи провели рандомизированное проспективное исследование с участием 400 пациентов, которые были случайным образом распределены в группы: получавших послеоперационную супрессивную терапию (ТТГ $< 0,01$ мМЕ/л) — группа А или не получавших супрессии — группа В. Также была проведена стратификация по риску заболевания. Безрецидивная выживаемость больных без супрессии ТТГ не уступала более чем на 10% выживаемости больных из группы А. Через 7 лет различий в безрецидивной выживаемости между двумя группами не было, даже при субанализе в группе пациентов с высоким риском [13].

Существует еще одна спорная, в том числе и в отношении возможности супрессивной терапии, и широко обсуждаемая тема исследований в области ДРЩЖ — использование гемитиреоидэктомии. Для поддержания уровня ТТГ в пределах референсных значений большинству пациентов после гемитиреоидэктомии не требуется проведение заместительной гормональной терапии левотироксином (L-тироксин). Согласно действующим российским клиническим рекомендациям (2020) она выполняется пациентам с папиллярным РЩЖ группы низкого риска (без семейного анамнеза РЩЖ и облучения головы и шеи) с целью снижения хирургической травмы и повышения качества жизни [14]. Применение супрессивной терапии в этой когорте пациентов изучалось в ретроспективном сравнительном исследовании [15]. Исследователи оценивали безрецидивную выживаемость и динамическую стратификацию риска в группах супрессивной терапии и без нее в течение 8,6 года и не выявили достоверных различий в показателях безрецидивной выживаемости между группами ($p = 0,63$). Доля пациентов с отличным ответом на лечение была одинаковой в обеих группах (65,2% против 64,4%). Таким образом, показано, что супрессия ТТГ не улучшала клинические исходы, а уровни ТТГ не ассоциировались с рецидивами у пациентов с ДРЩЖ низкого риска после гемитиреоидэктомии. Более того, даже у тех пациентов, которые не получали терапию препаратами L-тироксина, не отмечено различий в безрецидивной выживаемости при уровне ТТГ < 2 мМЕ/л по сравнению с пациентами, у которых уровень ТТГ в сыворотке находился в пределах от 2,0 до 4,5 мМЕ/л. Однако отмечены различия при динамической стратификации риска: повышение риска биохимического неопределенного ответа

(повышение тиреоглобулина, АТ-ТГ) у пациентов, не получающих препараты гормонов щитовидной железы, по сравнению с пациентами, которые получали терапию гормонами щитовидной железы для поддержания уровня ТТГ <2 мМЕ/л (17,2% против 9,4%).

Побочные эффекты супрессивной терапии

Супрессивная терапия предполагает ятрогенное развитие субклинического тиреотоксикоза. Субклинический тиреотоксикоз — это лабораторный диагноз, определяемый по концентрации ТТГ в крови ниже референсного уровня (<0,4 мМЕ/л), а также по уровню св. Т4 в референсном диапазоне. Согласно как российским, так и американским клиническим рекомендациям по ДРЩЖ супрессивная терапия — это поддержание уровня ТТГ в пределах значений <0,1 мЕд/л, при уровне св. Т4, не превышающем верхнюю границу нормы; мягкая супрессия: уровень ТТГ 0,1–0,5 мМЕ/л; заместительная терапия: уровень ТТГ 0,5–2,0 мМЕ/л [14, 16]. Для компенсации послеоперационного гипотиреоза вследствие тиреоидэктомии необходимо применение препаратов L-тироксина в суточной дозе от 1,6 до 1,8 мкг/кг; для супрессии ТТГ суточные дозы, как правило, составляют 2,0–2,2 мкг/кг. Однако доза может существенно изменяться под влиянием множества факторов, включающих изменение/отклонение индекса массы тела (ИМТ), наличие синдрома мальабсорбции, одновременно приема других лекарственных препаратов, биодоступности лекарственной формы. Персистирующий субклинический тиреотоксикоз был ассоциирован с повышением риска сердечно-сосудистых событий (таких как фибрилляция предсердий (ФП) и сердечная недостаточность), потерей костной массы и переломами, а в некоторых исследованиях и со снижением когнитивных функций, т. е. ухудшением психологических, социальных и физических аспектов качества жизни [17–19].

Влияние супрессивной терапии на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность

На протяжении многих лет большинство пациентов с ДРЩЖ после хирургического лечения и радиойодтерапии получали супрессивную терапию с подавлением ТТГ до неопределяемого уровня (ТТГ <0,01 мМЕ/л) с целью профилактики рецидивов и прогрессирования. Это стало поводом для изучения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в группе таких пациентов [20, 21]. Большое количество исследований, проводимых с 90-х годов прошлого века, подтвердило увеличение сердечно-сосудистых рисков при супрессивной терапии. Наиболее крупные исследования за последние 10 лет объединены в таблице 1. С проведением супрессивной терапии были ассоциированы повышение частоты сердечных сокращений, увеличение массы миокарда левого желудочка, нарушение диастолической и систолической функции левого желудочка, нарушение перфузии миокарда. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что персистирующее состояние гиперкинеза и хроническая гемодинамическая перегрузка сердечно-сосудистой системы вследствие избытка гормонов щитовидной железы были основной детерминантой концентрического ремоделирования сердца [22–29]. Показано также, что некоторые изменения частично обратимы на фоне использования β-адреноблокаторов или при восстановлении эутиреоза [30, 31]. Наиболее значимыми побочными эффектами супрессивной терапии у пациентов с ДРЩЖ, которые приводили к увеличению риска госпитализации по поводу ССЗ, были ФП и протромботические изменения [29]. Отмечалась связь риска ССЗ с возрастом, полом, ИМТ, стадией опухоли [28]. На риск развития ФП не влияли традиционные факторы риска, но была выявлена корреляция с кумулятивной дозой радиойода [24]. В крупном европейском ретроспективном исследовании выявлено увеличение риска сердечно-сосудистой смертности в 3,3 раза,

Таблица 1. Исследования связи ССЗ с супрессивной терапией [21]

Автор, год	Тип исследования	Количество пациентов с ДРЩЖ (контрольная группа)	Результаты
A. Abonowara et al., 2012 [22]	Кросс-секционное	136	Ассоциация с ФП
E.N. Klein Hesselink et al., 2013 [23]	Ретроспективное	524 (1572)	Повышенная смертность от ССЗ и всех причин, не зависящая от установленных факторов риска, при относительно более низком уровне ТТГ
E.N. Klein Hesselink et al., 2015 [24]	Ретроспективное	518 (1563)	Повышенный риск ФП независимо от установленных факторов риска ФП
E.N. Klein Hesselink et al., 2017 [25]	Проспективное	266 (798)	Повышенный уровень NT-proBNP связан с увеличением риска сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин
K.A. Toulis et al., 2018 [26]	Проспективное	3009 (11 303)	Значительно более высокий риск ФП и инсульта
R. Wang et al., 2018 [27]	Наблюдательное	105	Длительная супрессия связана со снижением диастолической функции левого желудочка, систолической синхронности и перфузии миокарда
J. Park et al., 2018 [28]	Когортное	3822	Факторы риска ССЗ: возраст на момент постановки диагноза рака, пол, стадия рака, супрессивная терапия ТТГ, исходный ИМТ и исходная сопутствующая патология
N. Pajamaki et al., 2018 [29]	Ретроспективное	901	Повышенная сердечно-сосудистая заболеваемость, связанная с ФП и уровнем ТТГ <0,1 мМЕ/л

Примечание. ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, NT-proBNP — N-концевой мозговой натрийуретический пептид.

а риска общей смертности — в 4,4 раза у пациентов с ДРЩЖ по сравнению с контрольной группой. Эти риски не зависели от возраста, пола и сердечно-сосудистых факторов риска. Десятикратное снижение уровня ТТГ было независимо связано с 3,1-кратным увеличением риска смертности от ССЗ [23].

Влияние супрессивной терапии на минеральную плотность костной ткани и риск переломов

Еще одной важной проблемой применения супрессивной терапии является влияние ее на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и риск переломов. Показано, что избыток тиреоидных гормонов укорачивает цикл ремоделирования костей и ускоряет обновление костной ткани [32]. Предполагают, что участие ТТГ в ремоделировании костной ткани опосредовано рТТГ, обнаруженными на остеобластах и предшественниках остеокластов. Снижение экспрессии рТТГ приводит к остеопорозу и очаговому остеосклерозу. ТТГ ингибирует образование остеокластов, дифференцировку остеобластов и экспрессию коллагена I типа, воздействуя на различные сигнальные пути [33]. Показано, что супрессивная терапия влияет на микроструктуру трабекулярной кости, что выявлено путем определения трабекулярного костного индекса [34], при использовании количественной компьютерной томографии с высоким разрешением [35]. В опубликованном в 2022 г. систематическом обзоре китайских исследователей проведена оценка влияния супрессивной терапии на МПКТ у пациентов с ДРЩЖ (n=1651). Продемонстрировано наличие значимой связи супрессии ТТГ и МПКТ шейки бедренной кости (но не Total Hip) (p=0,02) и поясничного отдела позвоночника (p=0,04) в общей группе пациентов. При анализе в подгруппах выявлена связь супрессии ТТГ с МПКТ Total Hip и поясничного отдела позвоночника у женщин в пременопаузе, МПКТ Total Hip у женщин в постменопаузе. У мужчин не установлено связи между МПКТ шейки бедренной кости (p=0,94) и поясничного отдела позвоночника (p=0,29) [36]. В японском рандомизированном контролируемом исследовании супрессивная терапия привела к более выраженному снижению МПКТ уже через 1 год после оперативного лечения по сравнению с группой контроля. Значимое снижение МПКТ наблюдалось только в подгруппе женщин в возрасте 50 лет и старше. Длительная (5 лет) супрес-

сия ТТГ привела к выраженному снижению Т-критерия в поясничном отделе позвоночника, особенно у лиц пожилого возраста и при наличии более низкой предоперационной МПКТ [37]. Длительный субклинический ятрогенный тиреотоксикоз увеличивал риск переломов на фоне остеопороза, особенно у женщин в постменопаузе, что подтверждено в метаанализах проспективных и когортных исследований [38, 39]. Повышенному риску падений и переломов при супрессивной терапии могут способствовать саркопения, снижение мышечной силы, а также, возможно, снижение когнитивных функций у пожилых пациентов [20].

Рекомендации по терапии тиреоидными гормонами

Учитывая необходимость соблюдения сложного баланса пользы и риска супрессивной терапии при ДРЩЖ, согласно современным клиническим рекомендациям алгоритм принятия решения состоит в использовании концепции постоянной стратификации риска. Для определения тактики послеоперационного ведения выделяют 3 группы пациентов: высокого, промежуточного и низкого риска. Далее, в зависимости от ответа на лечение, выделяют 4 группы риска: биохимическая ремиссия, биохимический рецидив, неопределенный опухолевый статус, структурный рецидив. С целью снижения риска осложнений супрессивной терапии разработан алгоритм (табл. 2) [16]. Рекомендуется поддерживать уровень ТТГ в сыворотке между 0,5 и 2,0 мМЕ/л у пациентов с низким и промежуточным риском с отличным ответом на лечение (биохимическая и структурная ремиссия). Применение умеренной супрессии (ТТГ 0,1–0,5 мМЕ/л) рекомендовано пациентам высокого риска при отличном ответе на терапию. Мягкое подавление ТТГ также рекомендовано пациентам с биохимически неполным ответом. Более значительное подавление ТТГ (т. е. ТТГ < 0,1 мМЕ/л, но не обязательно неопределяемый уровень) рекомендуется молодым пациентам с резидуальной опухолевой тканью или биохимическим неполным ответом либо при низком риске осложнений ятрогенного субклинического тиреотоксикоза. Постоянная оценка состояния пациента, клинического статуса заболевания, а также своевременная оценка факторов риска, таких как пожилой возраст, постменопауза, развитие остеопороза и/или ССЗ, необходимы для предотвращения ухудшения состояния пациента.

Таблица 2. Алгоритм выбора целевого уровня ТТГ при лечении ДРЩЖ

Фактор риска	Ответ на лечение РЩЖ			
	биохимическая ремиссия	неопределенный опухолевый статус	биохимический рецидив	структурный рецидив
Нет известных факторов риска	ТТГ 0,5–2,0 мМЕ/л	ТТГ 0,1–0,5 мМЕ/л	ТТГ < 0,1 мМЕ/л	ТТГ < 0,1 мМЕ/л
Менопауза				
Остеопения/тахикардия				
Возраст старше 60 лет				
Остеопороз				
ФП				

ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ СУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

При необходимости подавления ТТГ остается открытым вопрос о том, как выявлять пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых событий. Возможно, более строгий контроль сердечно-сосудистых факторов риска помогут предотвратить сердечно-сосудистые события и улучшить выживаемость и качество жизни пациентов с ДРЩЖ. В настоящее время различные исследовательские группы изучают предикторы, возможности применения лекарственных препаратов для профилактики и лечения сердечно-сосудистых последствий супрессии ТТГ. В качестве потенциального биомаркера изучался NT-proBNP. Повышение уровня NT-proBNP у пациентов с ДРЩЖ увеличивало риск сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин [25]. Авторами из Нидерландов был разработан простой опросник, позволяющий оценить сердечно-сосудистый риск у пациентов с ДРЩЖ (табл. 3) [21].

Пока недостаточно ясно, какие критерии должны использоваться при назначении препаратов для профилактики развития и лечения остеопороза у больных ДРЩЖ, получающих супрессивную терапию. В исследованиях изучалось лечение бисфосфонатами по аналогии с пациентами, которым проводится андрогенная или эстрогенная депривация. Показано, что лечение алендронатом может предотвратить потерю трабекулярной кости у пациентов, получающих супрессивную терапию L-тироксина при ДРЩЖ [40]. Однако следует учитывать потенциальный риск развития ФП при терапии бисфосфонатами и проводить оценку риска и пользы такого лечения [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо дальнейшее изучение причинно-следственной связи ятрогенного субклинического тиреотоксикоза и ССЗ, снижения МПКТ, влияния супрессии ТТГ на другие важные параметры. Проведение крупных рандомизированных контролируемых исследований позволит оценить эффективность применения β -адреноблокаторов, лечения бисфосфонатами или другими препаратами для патогенетической терапии остеопороза, отмены супрессивной терапии и нормализации уровня ТТГ в отношении сердечно-сосудистого риска, остеопороза, переломов и других потенциальных негативных эффектов супрессивной терапии.

Литература

- Fröhlich E., Wahl R. Mechanisms in endocrinology: impact of isolated TSH levels in and out of normal range on different tissues. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):29–41. DOI: 10.1530/EJE-15-0713.
- Rivas M., Santisteban P. TSH-activated signaling pathways in thyroid tumorigenesis. *Molec Cell Endocrinol.* 2004;213(1):31–45. DOI: 10.1016/j.mce.2003.10.029.
- Zielke A., Hoffmann S., Plaul U. et al. Pleiotropic effects of thyroid stimulating hormone in a differentiated thyroid cancer cell line. Studies on proliferation, thyroglobulin secretion, adhesion, migration and invasion. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999;107(6):361–369. DOI: 10.1055/s-0029-1212127.
- Mitsumori K., Onodera H., Takahashi M. et al. Effect of thyroid stimulating hormone on the development and progression of rat thyroid follicular cell tumors. *Cancer Lett.* 1995;92(2):193–202. DOI: 10.1016/0304-3835(95)03777-t.
- Klein J.R. Biological impact of the TSH β splice variant in health and disease. *Front Immunol.* 2014;5:155. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00155.
- Annerbo S., Löck J. A clinical review of the association of thyroid stimulating hormone and cognitive impairment. *ISRN Endocrinol.* 2013;2013:856017. DOI: 10.1155/2013/856017.
- Song Y.S., Kim M.J., Sun H.J. et al. Aberrant Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Signaling Increases VEGF-A and CXCL8 Secretion of Thyroid Cancer Cells, Contributing to Angiogenesis and Tumor Growth. *Clin Cancer Res.* 2019;25(1):414–425. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0663.

Таблица 3. Оценка сердечно-сосудистого риска у больных ДРЩЖ [21]

Фактор риска	1 балл	2 балла
Пол	Мужской	-
Возраст	>45 лет	>60 лет
Индекс массы тела	>25 кг/м ²	-
Артериальная гипертензия	АД>140/90 мм рт. ст. ИЛИ прием антигипертензивных препаратов	-
Дислипидемия	Общий холестерин >5,1 ммоль/л, ИЛИ ЛПВП<1,04 ммоль/л, ИЛИ ЛПНП>2,5 ммоль/л, ИЛИ прием гиполипидемических препаратов	-
Курение	Курение в настоящее время	-
Сахарный диабет	Использование препаратов, снижающих уровень глюкозы в крови	-

Примечание. Максимальная оценка — 8 баллов. Оценка ≥ 4 балла указывает на высокий сердечно-сосудистый риск. ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

- Orim F., Bychkov A., Shimamura M. et al. Thyrotropin signaling confers more aggressive features with higher genomic instability on BRAF(V600E)-induced thyroid tumors in a mouse model. *Thyroid.* 2014;24(3):502–510. DOI: 10.1089/thy.2013.0038.
- Franco A.T., Malaguarnera R., Refetoff S. et al. Thyrotrophin receptor signaling dependence of Braf-induced thyroid tumor initiation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(4):1615–1620. DOI: 10.1073/pnas.1015557108.
- McLeod D.S., Watters K.F., Carpenter A.D. et al. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2682–2692. DOI: 10.1210/jc.2012-1083.
- Diessl S., Holzberger B., Mäder U. et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(4):586–592. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04272.x.
- Carhill A.A., Litofsky D.R., Ross D.S. et al. Long-term outcomes following therapy in differentiated thyroid carcinoma: NTCTCS Registry Analysis 1987-2012. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):3270–3279. DOI: 10.1210/JC.2015-1346.
- Sugitani I., Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):4576–4583. DOI: 10.1210/jc.2010-0161.
- Дифференцированный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации. Современная онкология. 2020;22(4):30–44. [Differentiated thyroid cancer. Clinical recommendations. *Journal of Modern Oncology.* 2020;22(4):30–44 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200507.
- Park S., Kim W.G., Han M. et al. Thyrotropin suppressive therapy for low-risk small thyroid cancer: a propensity score-matched cohort study. *Thyroid.* 2017;27(9):1164–1170. DOI: 10.1089/thy.2017.0177.
- Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- Jin S., Yang Y.T., Bao W. et al. Naming difficulties after thyroid stimulating hormone suppression therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma: a prospective cohort study. *Endocrine.* 2019;65(2):327–337. DOI: 10.1007/s12020-019-01943-8.
- Praw S.S., Brent G.A. Approach to the Patient With a Suppressed TSH. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(2):472–482. DOI: 10.1210/clinem/dgac635.
- Hoftijzer H.C., Heemstra K.A., Corssmit E.P. et al. Quality of life in cured patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):200–203. DOI: 10.1210/jc.2007-1203.
- Biondi B., Cooper D.S. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2010;20(2):135–146. DOI: 10.1089/thy.2009.0311.
- Links T.P., van der Boom T., Zandee W.T., Lefrandt J.D. Cardiovascular effects of overt and subclinical hyperthyroidism: focus on differentiated thyroid cancer. *Endocr Connect.* 2021;10(1):43–51. DOI: 10.1530/EC-20-0539.
- Abonowara A., Quraishi A., Sapp J.L. et al. Prevalence of atrial fibrillation in patients taking TSH suppression therapy for management of thyroid cancer. *Clinical and Investigative Medicine.* 2012;35(3):E152–E156. DOI: 10.25011/cim.v35i3.16591.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Место ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа в терапии сахарного диабета 2 типа

К.м.н. Н.А. Демидов

ГБУЗ «ЩКБ ДЗМ», Щербинка, Москва

РЕЗЮМЕ

Подходы к терапии сахарного диабета 2 типа (СД2) претерпели значительные изменения за последние 15 лет. Появление новых классов сахароснижающих препаратов привело к трансформации клинических подходов и изменению стратегических целей терапии. Внедрение в клиническую практику в 2005 г. препаратов, действие которых основано на эффектах инкретинов, позволило значительно повысить эффективность сахароснижающей терапии с одновременным улучшением параметров ее безопасности. До настоящего времени ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4) занимают ведущее место среди всех новых классов сахароснижающих препаратов. За последние 10 лет вектор сахароснижающей терапии сместился в сторону широкого использования препаратов с доказанными кардионепропротективными свойствами (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1). Несмотря на изменение клинических подходов к терапии СД2, эффективность и безопасность иДПП-4 определяют их широкое использование в реальной клинической практике. Новый препарат из группы иДПП-4 — эвоглиптин демонстрирует эффективность и безопасность, сопоставимую с «эталонными», хорошо изученными препаратами данного класса (ситаглиптин, линаглиптин) и может широко применяться в терапии СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ингибитор дипептидилпептидазы 4-го типа, инкретины, эвоглиптин.

Для цитирования: Демидов Н.А. Место ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа в терапии сахарного диабета 2 типа. РМЖ. 2023;2:12–15.

ABSTRACT

The place of DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus

N.A. Demidov

Shcherbinsk City Hospital, Shcherbinka, Moscow

Treatment tactics in type 2 diabetes mellitus (DM2) have undergone significant changes over the past 15 years. The emergence of new hypoglycemic drug classes has led to a transformation of clinical methods and a change in the therapy goals. The administration into clinical practice (2005) of incretin-based pharmacotherapies made it possible to significantly increase the efficacy of hypoglycemic therapy with simultaneous improvement of its safety parameters. To date, dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors occupy a leading place among all new classes of hypoglycemic drugs. Over the past 10 years, the vector of hypoglycemic therapy has shifted towards the widespread use of drugs with proven cardio-nephroprotective properties (sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists). Despite the change in clinical methods to the treatment of DM2, the efficacy and safety of DPP-4 inhibitors determine their widespread use in real clinical practice. A new drug from the DPP-4 inhibitor group, evogliptin, demonstrates efficacy and safety comparable to the reference, well-studied drugs of this class (sitagliptin, linagliptin) and can be widely adopted in the therapy of DM2.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, incretins, evogliptin.

For citation: Demidov N.A. The place of DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. RMJ. 2023;2:12–15.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — одна из глобальных медицинских проблем современного мира. Тяжесть проблемы определяется огромной распространенностью данного заболевания, его влиянием на продолжительность жизни и инвалидизацию пациентов.

Численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2019 г. превысила 463 млн. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации к 2030 г. СД будут страдать 578 млн человек, а к 2045 г. — 700 млн [1]. По данным федерального регистра СД, в РФ на 01.01.2021 состояло на диспансерном учете 4 799 552 человека (3,23% населения), из них 92,5% (4 434 876) — СД2 [1].

Результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) подтверждают, что диагностируется лишь 54% случаев СД2. Таким образом, реальная численность пациентов с СД2 в РФ не менее 10 млн человек (около 7% населения) [1].

В течение нескольких десятилетий арсенал препаратов для терапии СД2 был представлен преимущественно препаратами метформина, сульфонилмочевины (СМ) и инсулина. Значительно реже в терапии СД2 использовались глиниды, acarbose, тиазолидиндионы. Глобальные изменения в подходах к терапии СД2 произошли после внедрения в клиническую практику в 2005 г. [2] препаратов, оказывающих сахароснижающее действие за счет влияния на выработку инкретинов — гормонов ЖКТ, стимулирующих синтез инсулина β -клетками поджелудочной железы в качестве одного из многочисленных биологических эффектов.

Различные дефекты выработки инкретинов, по современным данным, занимают важное место в патогенезе развития и прогрессирования СД2 [3, 4].

В качестве инкретинов, играющих важнейшую роль в патогенезе СД2, рассматриваются: глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП, glucose-dependent

insulinotropic polypeptide, GIP) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1, glucagon-like peptide-1, GLP-1). Указанные инкретины синтезируются клетками слизистой кишечника в ответ на прием пищи, что приводит к стимуляции глюкозозависимой секреции инсулина поджелудочной железой с одновременным подавлением выработки глюкагона. За счет инкретиновых эффектов осуществляется 50–70% стимулированной пероральным употреблением глюкозы секреции инсулина, что говорит о важности данного механизма в поддержании энергетического баланса организма и стабильного физиологического диапазона уровня глюкозы крови [5].

Дефицит выработки инсулина, чаще всего лежащий в основе патогенеза СД2, в значительной части может быть обусловлен нарушением эффектов инкретиновых гормонов, связанным не только со снижением секреции инкретинов, но и с развитием инкретинорезистентности, прежде всего в отношении ГИП [6]. ГИП обладает большим потенциалом в стимуляции секреции глюкагона, что особенно наглядно при низких концентрациях глюкозы, в то время как ГПП-1 подавляет секрецию глюкагона наиболее значимо при гипергликемии, что, в свою очередь, приводит к снижению продукции глюкозы в печени [7].

На сегодняшний день в реальной клинической практике широко применяются два класса сахароснижающих препаратов, механизм действия которых связан с эффектами инкретинов: агонисты рецептора ГПП-1 (арГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (идППП-4).

Ингибиторы ДПП-4 — это препараты, влияющие на содержание ГПП-1 в крови за счет ингибирования фермента сериновой протеазы ДПП-4, биологической ролью которого как раз и является деградация ГПП-1. Создание ингибиторов данного фермента с целью увеличения времени действия эндогенного ГПП-1 позволило приблизить концентрацию ГПП-1 у больных СД2 к физиологическим значениям с одновременным восстановлением глюкозозависимой секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и снижением уровня гликемии [8].

К клиническим проявлениям идППП-4 относятся: высокий уровень безопасности в отношении гипогликемии, отсутствие влияния на массу тела, возможность использования в виде фиксированных комбинаций, а также потенциальный протективный эффект в отношении β -клеток поджелудочной железы [1].

Класс идППП-4 считается безопасным в отношении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так как для большинства представителей данного класса проведены рандомизированные клинические исследования либо имеются крупные метаанализы [9–14]. Сердечно-сосудистая безопасность применения идППП-4 была продемонстрирована в метаанализе, который включал 157 478 пациентов с СД2 [15]. Только саксаглиптин в исследовании SAVOR-TIMI [16] продемонстрировал статистически значимое повышение частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН). Вследствие этого ХСН указана в инструкции как противопоказание к применению препарата.

С 2015 г. в клинических подходах к терапии СД2 произошли существенные изменения. Опубликованные результаты многочисленных исследований по кардиобезопасности сахароснижающих препаратов привели к формированию нового направления в терапии СД2 — кардионепротек-

ции. Исследования EMPAREG-OUTCOME [17] и LIDER [18] впервые продемонстрировали кардионепротективные эффекты препаратов из классов ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и арГПП-1 и радикально изменили подходы к терапии СД2.

Российские алгоритмы специализированной помощи больным СД (2021) уже на старте терапии рекомендуют определить доминирующую клиническую проблему [1]. Если у пациента есть атеросклеротические ССЗ (АССЗ) или высокий риск их развития, то необходимо назначить арГПП-1 или иНГЛТ-2 с доказанными преимуществами для данной популяции пациентов. В случае наличия ХСН терапия больного СД2 обязательно должна включать препарат из группы иНГЛТ-2. При наличии хронической болезни почек (ХБП) также используются препараты из группы иНГЛТ-2 (имеют приоритет в случае микроальбуминурии) или арГПП-1 с доказанными для данной популяции больных протективными свойствами.

В случае, когда у пациента отсутствует необходимость назначения кардионепротективной терапии, современные российские алгоритмы рекомендуют обращать внимание на такие цели, как безопасность в отношении гипогликемических состояний (приоритетные классы: метформин, идППП-4, арГПП-1, иНГЛТ-2, тиазолидиндионы) или необходимость снижения массы тела (приоритетные классы: метформин, арГПП-1, иНГЛТ-2).

С учетом современных рекомендаций по выбору классов сахароснижающих препаратов возникает вопрос о месте идППП-4 в практике терапии СД2. Несмотря на то, что в рекомендациях по выбору сахароснижающих препаратов идППП-4 отнесены к приоритетным только в отношении безопасности с точки зрения развития гипогликемических состояний, реальные возможности по их эффективному использованию гораздо шире.

По данным Федерального регистра сахарного диабета, в 2021 г. из всех сахароснижающих препаратов современных классов чаще всего использовались именно идППП-4. Так, в монотерапии СД2 идППП-4 получали 3,2% пациентов (арГПП-1 и иНГЛТ-2 — менее 1,0% пациентов суммарно). В двухкомпонентной терапии пероральными сахароснижающими препаратами идППП-4 получали 16,3% пациентов, иНГЛТ-2 — 5,0%, арГПП-1 — 0,25% пациентов. В трех- и более компонентной терапии идППП-4 получали 64,5%, а иНГЛТ-2 — 35,8% [19].

Одной из клинических ситуаций, в которой назначение идППП-4 может быть приоритетным, является манифестация СД2 у пациентов без АССЗ. Преимущества применения данного класса препаратов в отношении длительного удержания показателей гликемического контроля в целевом диапазоне у больных СД2 с небольшой продолжительностью заболевания продемонстрированы в исследовании VERIFY на примере вилдаглиптина. Многочисленные эффекты инкретинов, влияющие на патогенез СД2, могут способствовать сохранению функционирующего пула β -клеток и тем самым замедлить развитие и прогрессирование отдаленных осложнений [20].

Еще одним основанием для широкого применения данного класса препаратов является их использование в двойных и тройных комбинациях с иНГЛТ-2 и другими классами сахароснижающих препаратов, в том числе у больных АССЗ, ХБП или ХСН (с учетом ограничений по применению). При этом необходимые кардионепротективные эффекты могут быть реализованы за счет использования иНГЛТ-2,

а добавление к терапии иДПП-4 может способствовать достижению целей гликемического контроля, без повышения риска гипогликемии и увеличения массы тела.

Кроме того, до настоящего времени в терапии СД2 широко используются препараты СМ, в том числе глибенкламид. При этом нередко препараты из группы СМ используются у пациентов старшей возрастной группы с АССЗ и высоким риском тяжелых последствий при развитии гипогликемии. Зачастую данные пациенты имеют уровень HbA1c <7,0%, а иногда и <6,5% и не нуждаются в мощной сахароснижающей терапии, а в некоторых случаях нуждаются в своевременном снижении дозировок сахароснижающих препаратов либо их отмене [21]. Замена в таких клинических ситуациях препаратов СМ на иДПП-4 может быть эффективным направлением повышения безопасности проводимой терапии без ущерба для сахароснижающей эффективности.

В реальной клинической практике терапии СД2 в РФ доля пациентов, получающих аГПП-1 (даже при наличии показаний), крайне невелика, и можно говорить о том, что кардионепротективные подходы чаще всего реализуются за счет применения иНГЛТ-2 [19]. Между тем иНГЛТ-2 имеют определенный спектр ограничений к применению и побочных эффектов, зачастую приводящих к отмене препаратов данного класса. Чаще всего побочные эффекты иНГЛТ реализуются в виде генитальных инфекций [1]. Таким образом, даже при наличии показаний к применению кардионепротективной терапии ряд пациентов по объективным причинам ее не получают. Использование иДПП-4, не обладающих доказанными кардионепротективными эффектами, но при этом имеющих лучший профиль переносимости и высокий уровень безопасности, может стать альтернативой в терапии таких пациентов.

Таким образом, несмотря на приоритет кардионепротективных подходов в современных рекомендациях по терапии СД2, иДПП-4 — это современный класс сахароснижающих препаратов с практически эталонной безопасностью и переносимостью, который в настоящее время широко используется в реальной клинической практике [19].

Одним из представителей класса иДПП-4, недавно появившимся на российском рынке, является эвоглиптин — селективный иДПП-4, участвующий в инактивации инкретинов: ГПП-1 и ГИП.

Биодоступность эвоглиптина при однократном приеме внутрь — более 50%, время достижения максимальной концентрации — от 3 до 5,5 ч. Препарат примерно одинаково распределяется между цельной кровью и плазмой, около 46% эвоглиптина связывается с плазменными белками. Основная часть (>80%) эвоглиптина циркулирует в крови в неизменном виде. При этом 5 метаболитов, образующихся в процессе биотрансформации, обнаруживаются преимущественно в плазме и моче и не обладают ДПП-4-ингибирующей активностью. Средний период полувыведения после однократного приема препарата в дозе от 1,25 до 60 мг составляет 32,5–39,8 ч. Экспозиция эвоглиптина увеличивается в 1,32 раза у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) от 30 до 59 мл/мин и в 1,52 раза у пациентов с рСКФ от 15 до 29 мл/мин по сравнению со здоровыми добровольцами¹.

Эвоглиптин при СД2 показан как дополнение к диетотерапии и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля. Препарат может использоваться в качестве монотерапии и в комбинации с метформином.

Препарат принимается внутрь, независимо от приема пищи, которая не оказывает влияния на абсорбцию препарата. Рекомендованная доза эвоглиптина (Эводин®) составляет 5 мг 1 р/сут в качестве монотерапии или в комбинации с метформином; максимальная суточная доза препарата составляет 5 мг.

Предпосылками создания эвоглиптина были задачи по объединению всех клинически значимых для данной группы положительных характеристик, что позволило снизить однократную суточную дозу до 5 мг при сохранении терапевтических эффектов.

Эффективность и безопасность эвоглиптина у пациентов с СД2 были оценены в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании III фазы в параллельных группах. Сто шестьдесят пациентов с СД2 получали эвоглиптин в дозе 5 мг или плацебо в течение 24 нед. На 24-й неделе эвоглиптин значительно снижал уровни HbA1c по сравнению с плацебо (-0,23% против -0,05% соответственно, $p < 0,0001$). Кроме того, доля пациентов, достигших уровня HbA1c <6,5%, была значительно выше в группе эвоглиптина, чем в группе плацебо (33,3% против 15,2%, $p = 0,008$). Общая частота нежелательных явлений, включая гипогликемию, была одинаковой в обеих группах [22].

Исследование, направленное на оценку фармакокинетических и фармакодинамических характеристик эвоглиптина у пациентов с почечной недостаточностью, продемонстрировало, что экспозиция эвоглиптина в плазме крови и степень ингибирования активности ДПП-4 увеличивались при снижении функции почек. Средние площади под кривыми «концентрация-время» от 0 до 120 ч были увеличены в 1,2, 1,8 и 1,98 раза у субъектов с легкой, средней и тяжелой почечной недостаточностью соответственно. С учетом результатов предыдущих клинических исследований был сделан вывод, что подобное увеличение концентрации эвоглиптина в плазме крови не приведет к изменению его эффективности или безопасности [23].

Эффективность и безопасность эвоглиптина по сравнению с линаглиптином были изучены в исследовании EVERGREEN [24]. Исследование продемонстрировало высокую эффективность снижения уровня глюкозы и значительное улучшение показателей вариабельности гликемии (оценивалась по результатам непрерывного мониторинга гликемии) одновременно с высоким уровнем безопасности и переносимости у пациентов с СД2. Эффективность и безопасность были сопоставимы с таковыми для линаглиптина.

В рандомизированном двойном слепом параллельном исследовании с участием 146 больных СД2 ($7,5\% \leq \text{HbA1c} \leq 10,5\%$), проведенном в Бразилии, пациенты были случайным образом распределены на 12-недельное лечение эвоглиптином с использованием 1 р/сут дозы 2,5 мг ($n = 35$), 5 мг ($n = 36$) и 10 мг ($n = 36$) или ситаглиптином 100 мг ($n = 39$). Среднее снижение уровня HbA1c составило 1,26% (90% ДИ -1,7%, -0,8%), -1,2% (90% ДИ -1,4%, -0,8%), -1,29% (90% ДИ -1,6%, -1,0%) и -1,15% (90% ДИ -1,5%, -0,8%) в груп-

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эводин®. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0e809b94-862f-4281-bcd7-7f5a34bb2568 (дата обращения: 20.12.2022).

пах эвоглиптина 2,5 мг, 5 мг, 10 мг и ситаглиптина 100 мг соответственно. Оба препарата показали себя как безопасные. В исследовании была подтверждена клиническая эффективность восточной дозы эвоглиптина 5 мг [25].

Для оценки эффективности и безопасности эвоглиптина по сравнению с ситаглиптином у пациентов с СД2 было проведено 24-недельное многоцентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование и 52-недельное открытое исследование. Взрослые пациенты с СД2 (n=222) с уровнем HbA1c от 6,5 до 11%, получавшие стабильные дозы метформина (≥ 1000 мг/сут), были рандомизированы в соотношении 1:1 для добавления эвоглиптина 5 мг (n=112) или ситаглиптина 100 мг (n=110) 1 р/сут в течение 24 нед. Первичный анализ эффективности состоял из сравнения уровня HbA1c исходно и на 24-й неделе. Средние изменения HbA1c после добавления эвоглиптина или ситаглиптина составили -0,59% и -0,65% соответственно. Разница между группами составила 0,06% (двусторонний 95% ДИ от -0,10 до 0,22), что свидетельствует о сопоставимой эффективности. После 52-недельного лечения эвоглиптин демонстрировал стойкое снижение уровня HbA1c (-0,44% \pm 0,65%, p<0,0001). Оба вида терапии показали хорошую переносимость. Частота и типы нежелательных явлений были сопоставимы в обеих группах. Был сделан вывод о том, что добавление к терапии метформин эвоглиптина в дозе 5 мг улучшает показатели гликемического контроля сопоставимо с добавлением ситаглиптина в дозе 100 мг [26].

В исследовании Эвокомби изучалась эффективность и безопасность эвоглиптина 5 мг у пациентов с СД2 с неадекватным контролем гликемии по сравнению с ситаглиптином (100 мг) в комбинации с метформин на популяциях пациентов из разных этнических групп (Южная Корея и РФ). Исследование было спланировано как международное рандомизированное двойное слепое многоцентровое в параллельных группах с активным контролем и проведено на базе 33 клинических центров, 6 из которых расположены на территории Российской Федерации, 27 — на территории Южной Кореи. План исследования включал скрининг продолжительностью 2 нед. и период лечения, склавивший 24 нед. Первичной конечной точкой в исследовании являлось изменение уровня HbA1c на 24-й

неделе по сравнению с исходными значениями. По результатам исследования эвоглиптин показал сопоставимую с ситаглиптином эффективность при добавлении к терапии метформин у пациентов с СД2 с неадекватным контролем гликемии [27].

Безопасность с точки зрения повышения риска сердечно-сосудистых событий (ССС) у больных СД2 при использовании эвоглиптина была оценена по сравнению с глимепиридом. Популяционное когортное исследование было проведено с использованием общенациональной базы данных здравоохранения Южной Кореи с 1 января 2014 г. по 31 декабря 2018 г. В качестве первичной конечной точки были определены госпитализация или экстренный визит по поводу ССС, в качестве комбинированной конечной точки — цереброваскулярные события, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака, стенокардия и процедура реваскуляризации. По сравнению с глимепиридом применение эвоглиптина ассоциировалось со статистически значимым снижением риска наступления первичной конечной точки (скорректированное отношение рисков (сОР) 0,67, 95% ДИ 0,48–0,95), цереброваскулярных событий (сОР 0,41, 95% ДИ 0,22–0,78). Был сделан вывод, что применение эвоглиптина по сравнению с глимепиридом не увеличивает риск ССС [28].

Таким образом, можно утверждать, что, несмотря на глобальные изменения в подходах к терапии СД2, фокус на более раннее и широкое применение препаратов с доказанными кардионепротективными эффектами в соответствующих когортах пациентов, иДПП-4 на настоящий момент занимают ведущие позиции в терапии СД2. Для применения иДПП-4 сохраняются очевидные терапевтические ниши, в которых могут быть эффективно использованы сильные стороны данных препаратов, особенно связанные с их уникальным профилем безопасности и переносимости.

Новый иДПП-4 эвоглиптин благодаря сочетанию эффективности и безопасности может быть широко использован как в монотерапии больных СД2, так и в составе комбинаций с другими сахароснижающими препаратами, в том числе препаратами инсулина. ▲

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Верхняя ступень эволюции глиптинов по оптимальной цене

Высокоселективный ингибитор ДПП-4 нового поколения, не требующий коррекции дозы при заболеваниях почек

Рег. номер: ЛП-НК(000415)-(P)-RU



Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников, подлежит распространению в рамках повышения профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая выставки, конференции, симпозиумы и т. д. Подробная информация находится в инструкции по применению лекарственного препарата.

Торговое наименование: Эводин®. **Международное непатентованное наименование (МНН):** эвоглиптин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** действующее вещество: 5 мг эвоглиптина (в виде тартрата).

Спирогонельные вещества: маннитол, крахмал прежелатинизированный, гипролоза низкозамещенная, гипролоза, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, Опадрай® O3B28796 белый (гипрометеллоза, титана диоксид, макрогол/полиэтиленгликоль).

Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство — дипептидил-пептидаза-4 ингибитор.

Код АТХ: A10BH07 **Показания к применению:** Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диетотерапии и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве: монотерапии, комбинированной терапии с метформин. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к эвоглиптину и/или другим ингибиторам ДПП-4, и/или к любому вспомогательному веществу в составе препарата. Сахарный диабет 1 типа. Диабетический кетоацидоз. Беременность и период грудного вскармливания. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA). **Меры предосторожности:** Следует соблюдать осторожность у следующих пациентов: У пациентов с ХСН I функционального класса по классификации NYHA в связи с ограниченным опытом применения. У пациентов с наличием острого панкреатита в анамнезе. У пациентов с буллезным пемфигоидом. У пациентов с печеночной недостаточностью, т.к. не проводилось исследование. У пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени. Не рекомендуется применение эвоглиптина у пациентов с терминальным нарушением функции почек, требующим диализа.

Нежелательные реакции: При проведении 2-х контролируемых клинических исследований препарата эвоглиптин 5 мг как монотерапии, так и в комбинации с метформин в течение 24-х и 52-х недель, частота которых превысила 3 %, составили: Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: гастрит, диспепсия, зубная боль, диарея, Инфекция и инвазия: назофарингит, перидонит, инфекции верхних дыхательных путей. Нарушения со стороны репродуктивной системы: эректильная дисфункция. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: артралгия. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: контактный дерматит, зуд. Нарушения со стороны нервной системы: ишиалгия. Нарушения со стороны метаболизма и питания: гипогликемия. **Срок годности:** 2 года. Отпускают по рецепту. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-НК(000415)-(P)-RU. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** ООО «ГЕРОФАРМ», Россия.

Использование рекомендаций CARE для описания случаев из практики врача

К.м.н. О.С. Елсукова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, Киров

²КОГБУЗ «ККБ № 7», Киров

РЕЗЮМЕ

Доступные и понятные описания клинических случаев помогают получать новые данные о заболеваниях, а также о возможной пользе и неблагоприятном влиянии лекарственных препаратов, предоставляют информацию для клинической, научной работы, такими описаниями дополняются клинические рекомендации, их активно интегрируют в медицинское образование. Вероятность подготовки качественного описания клинического случая и его ценность для медицины увеличиваются, если авторы следуют определенным правилам написания таких статей. В 2011–2012 гг. группа клиницистов, ученых и редакторов журналов разработала рекомендации для точного представления информации при описании случаев, итогом которых стало положение и проверочный перечень CARE (CAse Report — описание случаев), представленные в 2013 г. на Международном конгрессе по экспертному рецензированию и биомедицинским публикациям, поддержанные многочисленными медицинскими журналами и переведенные на 9 языков. Цель этой статьи — внедрение и распространение использования проверочного перечня CARE при подготовке и опубликовании описаний случаев клиницистами. К каждому пункту проверочного перечня CARE даны пояснения и прилагаются примеры из клинической практики. Объяснения и пример описания случая из клинической практики по применению биосимиляра инсулина гларгин при сахарном диабете 2 типа в данной публикации вместе с положением и проверочным перечнем CARE от 2013 г., с которыми можно ознакомиться на веб-сайте CARE (www.care-statement.org) и веб-сайте группы EQUATOR (www.equator-network.org), могут помочь клиницистам улучшить полноту и прозрачность описания случаев из реальной клинической практики.

Ключевые слова: клинический случай, описание случая, перечень CARE, сахарный диабет 2 типа, биосимилар, морбидное ожирение. **Для цитирования:** Елсукова О.С. Использование рекомендаций CARE для описания случаев из практики врача. РМЖ. 2023;2:16–24.

ABSTRACT

CARE recommendations for describing cases of real clinical practice

O.S. Elsukova^{1,2}

¹Kirov State Medical University, Kirov

²Kirov Clinical Hospital No. 7, Kirov

Accessible and understandable descriptions of clinical cases help to obtain new data about diseases, as well as about the possible benefits and adverse events of medicinal products, and provide information for clinical and scientific work. Such descriptions are supplemented by clinical recommendations which are actively integrated into medical education. The probability of preparing a qualitative description of a clinical case and its value for medicine increases if the authors follow certain rules for writing such articles. In 2011–2012, a group of clinicians, scientists and journal editors developed recommendations for the accurate presentation of information when describing cases, which resulted in the provision and checklist of CARE (CAse Report), presented in 2013 at the International Congress on Peer Review and Scientific Biomedical Publications, supported by numerous medical journals and translated into 9 languages. The purpose of this article is to introduce and spread the use of the CARE checklist in the preparation and publication of case reports by clinicians. Explanations are given to each item of the CARE checklist, as well as the attached examples from clinical practice. Explanations and an example of a case description from clinical practice on the use of the insulin glargine biosimilar in type 2 diabetes mellitus in this publication together with the provisions and the CARE checklist from 2013, presented on the official website (www.care-statement.org) and the EQUATOR Group website (www.equator-network.org), can help clinicians improve completeness and transparency of case descriptions from real clinical practice.

Keywords: clinical case, case description, CARE checklist, type 2 diabetes mellitus, biosimilar, morbid obesity.

For citation: Elsukova O.S. CARE recommendations for describing cases of real clinical practice. RMJ. 2023;2:16–24.

ВВЕДЕНИЕ

Описание клинического случая является относительно слабым аргументом с точки зрения доказательной медицины. Больше доверия у клиницистов вызывают метаанализы и контролируемые исследования. Эталонами являются рандомизированные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования, на основании которых строятся систематические обзоры и метаанализы. В то же время большой интерес со стороны клиницистов вызывают описания клинических случаев. Это связано с тем, что та-

кие описания понятны всем специалистам и не требуют специальных знаний в области статистики. Описание клинического случая можно опубликовать за короткое время, поделиться интересными результатами. Во время многомесячной процедуры подготовки результатов для публикации клинических испытаний или метаанализа информация уже может быть известна не только медицинской общественности [1]. Кроме того, описание конкретного случая позволяет избежать ограничений, связанных с регламентированными критериями включения/исключения

в исследования. Описание конкретного случая проводится в условиях реальной практики, близких к повседневной работе клиницистов. В то же время клинические случаи имеют ограничения и допущения, связанные с особенностями измерений. При описании отдельного случая обобщения можно делать только на основе систематического повторения ситуации. На этом принципе строится научный подход к изучению серии подобных случаев в целом. Возможность систематизации случаев свидетельствует о тесной взаимосвязи исследования отдельного случая и клинической практики [2]. Дискуссия об актуальности и целесообразности публикации случаев из клинической практики не исчерпана. Зачастую ключевой проблемой представляемых на рассмотрение материалов остается их качество. Часто описания клинических ситуаций бывают неполными, непоследовательными и неточными [3]. Тогда клинические случаи уже не дают той информации о ведении больного, которая прояснила бы ситуацию и повысила бы вероятность воспроизведения [4]. Одним из основных инструментов для обеспечения качества таких материалов являются рекомендации профессиональных (редакторских или медицинских) сообществ. Недавно принят стандарт оформления, учитывающий рекомендации групп CARE (CAse REport) [5] и SCARE (Surgical CAse REport) [6]. Декларация CARE (available at www.care-statement.org) предназначена для улучшения качества описания случаев.

ПОДХОДЫ К ОПИСАНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕКОМЕНДАЦИЙ CARE

Описание клинического случая представляет собой подробный клинический разбор отдельного случая, содержащий полезные сведения для медицинского сообщества. Согласно рекомендациям CARE план, в соответствии с которым должен быть представлен клинический случай, состоит из следующих разделов: абстракт, вступление, описание случая, включающее информацию о пациенте (физикальные данные, диагностические процедуры, дифференциальный диагноз, медицинские вмешательства, динамика и исходы, прогноз), обсуждение, заключение (табл. 1) [7].

Если брать за основу проверочный перечень CARE (см. табл. 1), то работа над описанием клинического случая становится легче и понятнее для клинициста и дает автору возможность сконцентрироваться на самом случае как таковом, поделиться с читателем заинтересовавшей его историей пациента, а также предоставить информацию для научных и образовательных целей.

ПРОВЕРОЧНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ CARE: ПОЯСНЕНИЯ И ПРИМЕР ОПИСАНИЯ СЛУЧАЯ

Пункт 1. РАЗДЕЛ «НАЗВАНИЕ»

Слова «описание случая» должны быть частью названия вместе с указанием на то, что в данном случае представляет наибольший интерес (например, симптом, диагноз, обследование, вмешательство). Название должно быть емким, содержательным, позволяющим понять основное содержание описания случая (т. е. заболевание, вмешательство, исход, категория пациентов). Важно, чтобы статья была обозначена как «описание случая» для облегчения индексирования в базах данных и поиска публикации [8].

Пример. Применение биосимиляра инсулина гларгин у пациентки с декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа (СД2) и морбидным ожирением: описание случая.

Пункт 2. РАЗДЕЛ «КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА»

Используется от двух до пяти ключевых слов для конкретного случая. В качестве одного из ключевых слов необходимо использовать словосочетание "case report" (описание случая), которое обозначает тип публикации и помогает поиску в базах данных. Ключевые слова, по которым идентифицируется основное содержание описания случая, можно выбрать из терминов MeSH (см. www.pubmed.com) или в Google Scholar.

Пример. Ключевые слова: описание случая (case report), биосимиляр (biosimilar), сахарный диабет 2 типа (type 2 diabetes mellitus), морбидное ожирение (morbid obesity).

Пункт 3. РАЗДЕЛ «АБСТРАКТ»

Абстракт является первым разделом статьи, с которым знакомится читатель. В нем дается краткий обзор, помогающий читателю решить, интересно ли ему данное описание случая [9, 10]. Структурированный абстракт к описанию случая обычно содержит три раздела: введение, представление случая и заключение [9, 11]. Абстракт описания случая кратко, в двух-трех предложениях, суммирует базовую информацию и указывает на главный момент описания случая (см. табл. 1). Часто аннотация пишется в последнюю очередь, это позволяет автору кратко изложить особенности клинического случая.

Пример. Введение: описан случай применения биосимиляра инсулина гларгин у пациентки с длительно декомпенсированным СД2 и морбидным ожирением. Применение биосимиляров инсулинов является важной темой для клиницистов и пациентов с СД. Описание случая: пациентке 61 года с морбидным ожирением была проведена коррекция неэффективной предшествующей сахароснижающей терапии. Назначен биосимиляр инсулина гларгин с оценкой эффективности при помощи непрерывного суточного мониторинга гликемии (НМГ) исходно, через 1 и 12 мес. наблюдения. Вывод: применение инсулина гларгин у пациентки с СД2 и морбидным ожирением обеспечило улучшение гликемического контроля, достижение целевых значений НМГ, показало хорошую переносимость и безопасность терапии.

Пункт 4. РАЗДЕЛ «ВСТУПЛЕНИЕ»

Описание в проверочном перечне CARE: краткая основная информация о случае со ссылками на соответствующую медицинскую литературу. Для введения читателя в суть проблемы можно сослаться на самые важные исследования в данной области медицины. Введение обычно заканчивается фразами, подчеркивающими важность конкретного случая и/или указывающими на определенный пробел в области медицинских знаний и значимость данного случая [11].

Пример. В последнее время все чаще отмечают важность индивидуализированного подхода в терапии пациентов с СД2. В то же время алгоритмы лечения базируются на рандомизированных клинических исследованиях. Когорта пациентов, участвующих в клинических исследованиях, ограничивается критериями включения и исключения. В исследования по эффективности терапии зачастую не включают пациентов с морбидным ожирением,

Таблица 1. Контрольный список вопросов, необходимых для описания клинического случая в соответствии с рекомендациями CARE (2013)

Раздел	Пункт	Описание пунктов списка
Название	1	Слова «клинический случай» должны быть использованы в названии помимо области интереса
Ключевые слова	2	От двух до пяти ключевых слов, определяющих затрагиваемые области случаев
Абстракт	3a	Вступление: в чем уникальность этого случая? Что нового он добавляет к имеющейся информации?
	3b	Основные симптомы у пациента и важные клинические проявления
	3c	Основной диагноз, проведенное лечение и результаты лечения
	3d	Заключение: каковы основные уроки, извлеченные из этого клинического случая?
Вступление	4	Один-два абзаца, кратко описывающих уникальность данного случая, со ссылками
Информация о пациенте	5a	Неперсонифицированная демографическая и другая специфическая информация о пациенте
	5b	Основные жалобы и симптомы у пациента
	5c	Анамнез жизни, семейный анамнез, психосоциальные факторы, релевантная генетическая информация
	5d	Значимые предшествовавшие лечебные вмешательства и их результат
Клинические проявления	6	Релевантные данные физического осмотра и другие важные клинические проявления
Хронология	7	Важная информация из анамнеза, упорядоченная в хронологическом порядке
Диагностические исследования	8a	Диагностические методы (лабораторные тесты, лучевая диагностика, опрос и т. д.)
	8b	Трудности в диагностике (доступность, финансовые или культурные ограничения)
	8c	Диагноз, включая дифференциальный диагноз и все сопутствующие состояния
	8d	Прогностические факторы (такие, как стадия в онкологии), если применимо
Проведенное лечение	9a	Типы лечебного вмешательства (такие, как фармакологические, хирургические, профилактические, самопомощь)
	9b	Виды лечебного вмешательства (дозировка, интенсивность, длительность)
	9c	Если лечение было изменено — описание смены с обоснованием
Контрольные посещения	10a	Результаты лечения с точки зрения врача и с точки зрения пациента (когда уместно)
	10b	Важные повторные диагностические исследования и другие результаты
	10c	Оценка следования лечению пациентом и его переносимость
	10d	Побочные и неожиданные эффекты
Обсуждение	11a	Научное обсуждение преимуществ и недостатков терапевтического подхода, примененного в данном клиническом случае
	11b	Обсуждение медицинской литературы по данной теме
	11c	Научное обоснование всех сделанных выводов (включая оценку возможных причин)
	11d	Важнейшие выводы, сделанные на основании этого клинического случая
Точка зрения пациента	12	Пациент может поделиться своим мнением о проведенном лечении
Информированное согласие	13	Отметьте, дал ли пациент информированное согласие

пожилых, с выраженной декомпенсацией углеводного обмена (уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) >10%), выраженным нарушением функции печени и почек [12]. Кроме того, лечение диабета является высокозатратным, в частности когда речь идет о назначении аналогов инсулинов, особенно пациентам с СД2. Это связано с тем, что для достижения целевых уровней гликемического контроля у пациентов с СД2 требуются большие дозы инсулинов. Назначение дорогостоящего оригинального препарата снижает приверженность лечению в 2–3 раза в сравнении с более «экономичным» подобным препаратом, приводя в итоге к отказу от лечения [13]. Биосимиляры оригинальных препаратов, в частности аналогов инсулина, производящиеся после окончания срока патента на оригинальные препараты, позволяют расширить доступ к высокотехнологичным препаратам широким

слоям населения [14, 15]. Биосимиляры в настоящее время используют во всем мире: в Европе, Азии, Америке и т. д. [16]. Их применение позволяет снизить затраты на лечение пациентов. В настоящее время понятие биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биосимиляров) закреплено в Федеральном законе «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ¹. Применение биоаналогов инсулина у пациентов с СД2 и морбидным ожирением является недостаточно изученным и представляет интерес для практикующих эндокринологов и терапевтов.

Пункт 5. РАЗДЕЛ «ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ»

Характеристики, идентифицирующие пациента, должны включать возраст, пол, расу и этническое происхождение. Важно обеспечить анонимность информации о пациенте.

¹ Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010 с дополнениями от 27.12.2019 г. «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» № 475-ФЗ. (Электронный ресурс). URL: <https://docs.cntd.ru/document/564069058> (дата обращения: 25.02.2023).

Таблица 2. Изменение сахароснижающей терапии и показателей гликемии

Дата осмотра	Терапия	Гликемия, ммоль/л	HbA1c, %	Комментарии
11.02.2010	Гликлазид МВ 60 мг/сут, метформин 2000 мг/сут	4,2–12	-	Частые гипогликемии
17.10.2014	Метформин 3000 мг/сут, гликлазид 60 мг/сут	8,0–12,0	10,6	-
12.03.2016	Метформин 3000 мг/сут, гликлазид 60 мг/сут	9–13	11,6	К терапии добавлен инсулин гларгин 16 Ед
23.10.2020	Метформин 3000 мг/сут, гликлазид 60 мг/сут, инсулин гларгин 16 Ед	Нет данных	11,7	Увеличена доза инсулина до 26 Ед
12.03.2021	Метформин 3000 мг/сут, гликлазид 60 мг/сут, инсулин гларгин 26 Ед	8–20	11,8	-

Если возможно и целесообразно, можно процитировать слова самого пациента о главных жалобах или симптомах, которые заставили его впервые обратиться к врачу с данной проблемой. Важно бывает указать длительность симптомов, их характеристики, провоцирующие или купирующие факторы. Необходимо выделить сопутствующие заболевания, время их начала, рецидивирующий характер, ранее проводившееся и текущее лечение, а также исходы.

Пример. Женщина европеоидной расы, 61 год, обратилась в клинику с жалобами на постоянную сухость во рту, учащенное мочеиспускание до 8 раз в сутки, прибавку веса на 4 кг за 6 мес. История заболевания: СД2 в течение 13 лет на фоне морбидного ожирения и гипертонической болезни. Осложнения СД: диабетическая полинейропатия нижних конечностей, диабетическая макроангиопатия: атеросклероз артерий нижних конечностей, множественные стенозы 30–45% берцовых артерий, медиакальциноз. Сопутствующая патология: ожирение морбидное, длительность заболевания — более 20 лет, гипертоническая болезнь — 15 лет. Принимает регулярно антигипертензивную терапию: бисопролол 10 мг/сут, периндоприл 8 мг/сут внутрь. АД на уровне 120–130/90–80 мм рт. ст. Суточное мониторирование АД: найтпикер, увеличение скорости и величины утреннего подъема АД, вариабельность САД и ДАД в пределах допустимых значений. Дислипидемия в течение 10 лет, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) 4,38 ммоль/л, статины принимает нерегулярно. Назначен розувастатин 10 мг/сут внутрь.

Пункт 6. РАЗДЕЛ «КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ»

В разделе следует представить значимые результаты физикального обследования и другие существенные клинические данные с указанием методов обследования. Они могут быть перечислены в текстовом виде, а также включать фотографии без идентификации личности пациента.

Пример. Объективно: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Телосложение — гиперстеник, морбидное ожирение. Рост 153 см, окружность талии 134 см, масса тела 100 кг, ИМТ 42,7 кг/м². Климактерический «горбик». Кожные покровы чистые. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена абдоминально. Лимфатические узлы не увеличены, безболезненны. Варикозное расширение вен голени, пастозность голени. Кожа стоп теплая, явления гиперкератоза выражены умеренно. Пульсация артерий нижних конечностей на *a. dorsalis pedis*, *a. tibialis posterior* снижена. Признаки диабетической сенсомоторной полинейропатии. По Шкале NDS 16 баллов, что соответствует умеренно выраженной полинейропатии. Видимые слизистые полости рта чистые, суховатые. Язык сухой, незначительно увеличен в размере, негусто обложен белым налетом. Зоб

0-й степени (ВОЗ, 2001 г.), плотноватый, дополнительных образований нет, безболезненный, смещаемый. Дыхание через нос свободное. Охриплости голоса нет. Придаточные пазухи при пальпации и перкуссии безболезненны. Грудная клетка при пальпации безболезненна. Над всей поверхностью легких выслушивается ослабленное везикулярное дыхание. Хрипов нет. Артериальный пульс на обеих лучевых артериях 70 в 1 мин, симметричный, ритмичный, удовлетворительного наполнения, дефицита пульса нет. Верхушечный толчок + в 5-м межреберье на уровне 1,0 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Границы относительной сердечной тупости: правая — 1,0 см от правого края грудины в 4-м межреберье; левая — на 1 см кнаружи от левой среднеключичной линии в 5-м межреберье; верхняя — на 1,5 см кнаружи от левой парастернальной линии на уровне 3-го межреберья слева. Сосудистый пучок 8 см. Конфигурация сердца аортальная. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумов нет. АД на плечевых артериях: справа — 120/70 мм рт. ст., слева — 120/70 мм рт. ст. Конфигурация живота нормальная. Послеоперационных рубцов нет. При пальпации живот мягкий, безболезненный.

Пункт 7. РАЗДЕЛ «ХРОНОЛОГИЯ»

Хронология — это отражение значимых событий в анамнезе пациента в хронологическом порядке в виде схемы или таблицы. Хронология позволяет емко и кратко обобщить одно или несколько главных событий, относящихся к описываемому случаю, и дает читателю возможность сразу увидеть основные элементы этого случая. В некоторых случаях в хронологию событий могут быть включены рисунки.

Пример. С 2010 г. назначена комбинированная сахароснижающая терапия: метформин 2000 мг/сут, гликлазид 60 мг/сут. Контроль гликемии регулярно 3–4 раза в день, HbA1c (17.10.2014) 10,6%. Увеличена доза метформина до 3000 мг/сут. HbA1c от 12.03.2016 — 11,6%. В апреле 2016 г. к терапии добавлен инсулин гларгин в дозе 16 Ед вечером. Диету старалась соблюдать. HbA1c от 23.10.2020 — 11,7%, проведена коррекция терапии — увеличена доза инсулина гларгин до 28 Ед. Несмотря на коррекцию терапии, сохранялась гипергликемия от 8,0 до 20 ммоль/л, HbA1c от 12.03.2021 — 11,8%, пациентка отметила увеличение массы тела на 4 кг и повышение аппетита (табл. 2).

Пункт 8. РАЗДЕЛ «ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ»

Раздел включает описание использованных диагностических методов, трудностей, возникших в диагностике. В нем также должен быть представлен диагноз, дифференциальный диагноз, все сопутствующие состояния и прогностические факторы (такие, как стадия в онкологии), если применимо.

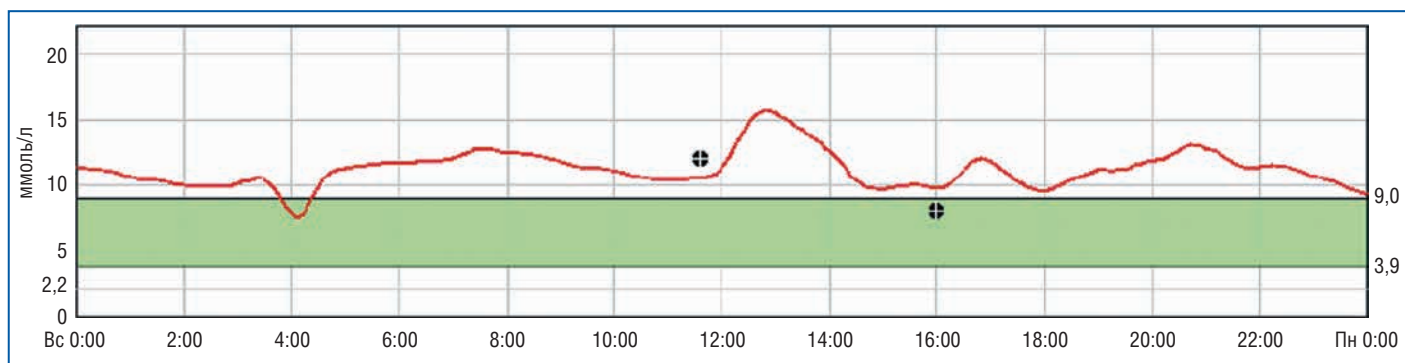


Рис. 1. Результаты суточного мониторинга гликемии от 20.03.2021

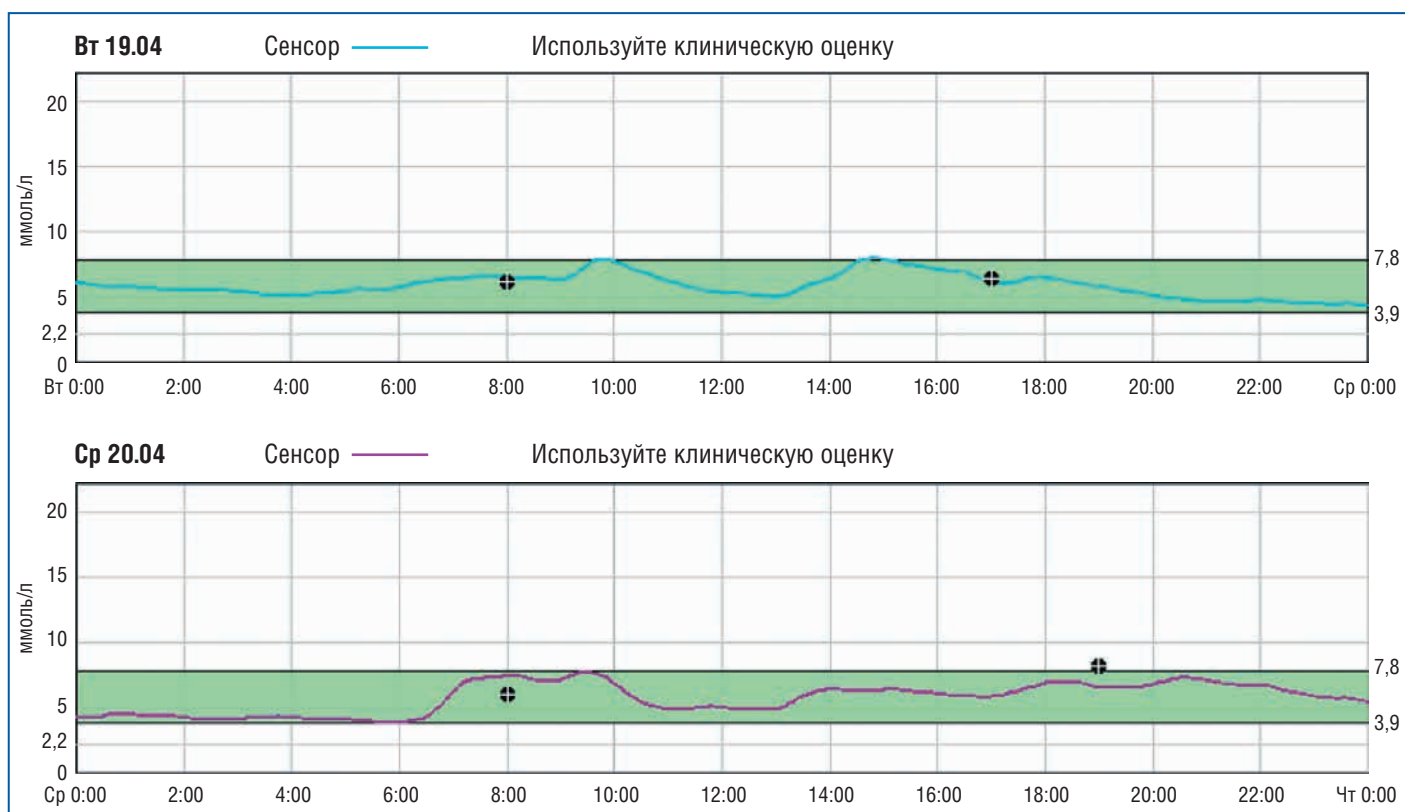


Рис. 2. Результаты суточного мониторинга гликемии после перевода на инсулин гларгин и коррекции дозы инсулина

Пример. Лабораторно от 20.03.2021: HbA1c 11,7%, креатинин 52 мкмоль/л (СКФ СКD-EPI — 112 мл/мин/1,73 м²), ЛПНП 2,1 ммоль/л, тиреотропный гормон 1,4 ммоль/л, АЛТ 180 Ед/л, АСТ 280 Ед/л, клинический анализ крови — без патологии. С-пептид 4,5 нг/мл, индекс IR (НОМА2) 6,7 (норма 1,0). С момента поступления в стационар пациентке начато непрерывное мониторирование гликемии (Medtronic i-pro2). Проведена оценка гликемии на предшествующей терапии (гларгин 28 Ед, метформин 3000 мг/сут, глулизин 10–10–10 Ед (рис. 1)).

Во время мониторирования гликемии выявлено отсутствие гипогликемий, значения гликемии натошак и постпрандиально находятся выше значений целевого диапазона, что подтверждает высокий уровень HbA1c. Причиной гипергликемии, скорее всего, является недостаточная доза инсулина гларгин. При исследовании НОМА ИР выявлена выраженная инсулинорезистентность. Также у данной пациентки на выбор сахароснижающей терапии оказывает патология печени — стеатогепатит.

Пункт 9. РАЗДЕЛ «ПРОВЕДЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ»

В разделе необходимо перечислить типы лечебного вмешательства (такие, как фармакологические, хирургические, профилактические, самопомощь), виды лечебного вмешательства (дозировка, интенсивность, длительность). Если лечение было изменено, необходимо представить описание смены с обоснованием. В описаниях случаев основное внимание часто уделяется лечению, как и ключевой диагностической информации. Необходимо охарактеризовать его достаточно подробно, чтобы использованные подходы можно было воспроизвести.

Пример. Проведена коррекция сахароснижающей терапии: пациентка переведена на инсулин гларгин (РинГлар®), проведена титрация дозы инсулина по утренней гликемии — доза инсулина гларгин составила 60 Ед, метформин 2000 мг/сут, гликлазид 60 мг/сут. Проведено обучение пациентки в школе управления СД. На фоне назначенной терапии достигнуты целевые значения гликемии — от 3,9 до 10,0 ммоль/л (рис. 2). Гипогликемии отрицает.

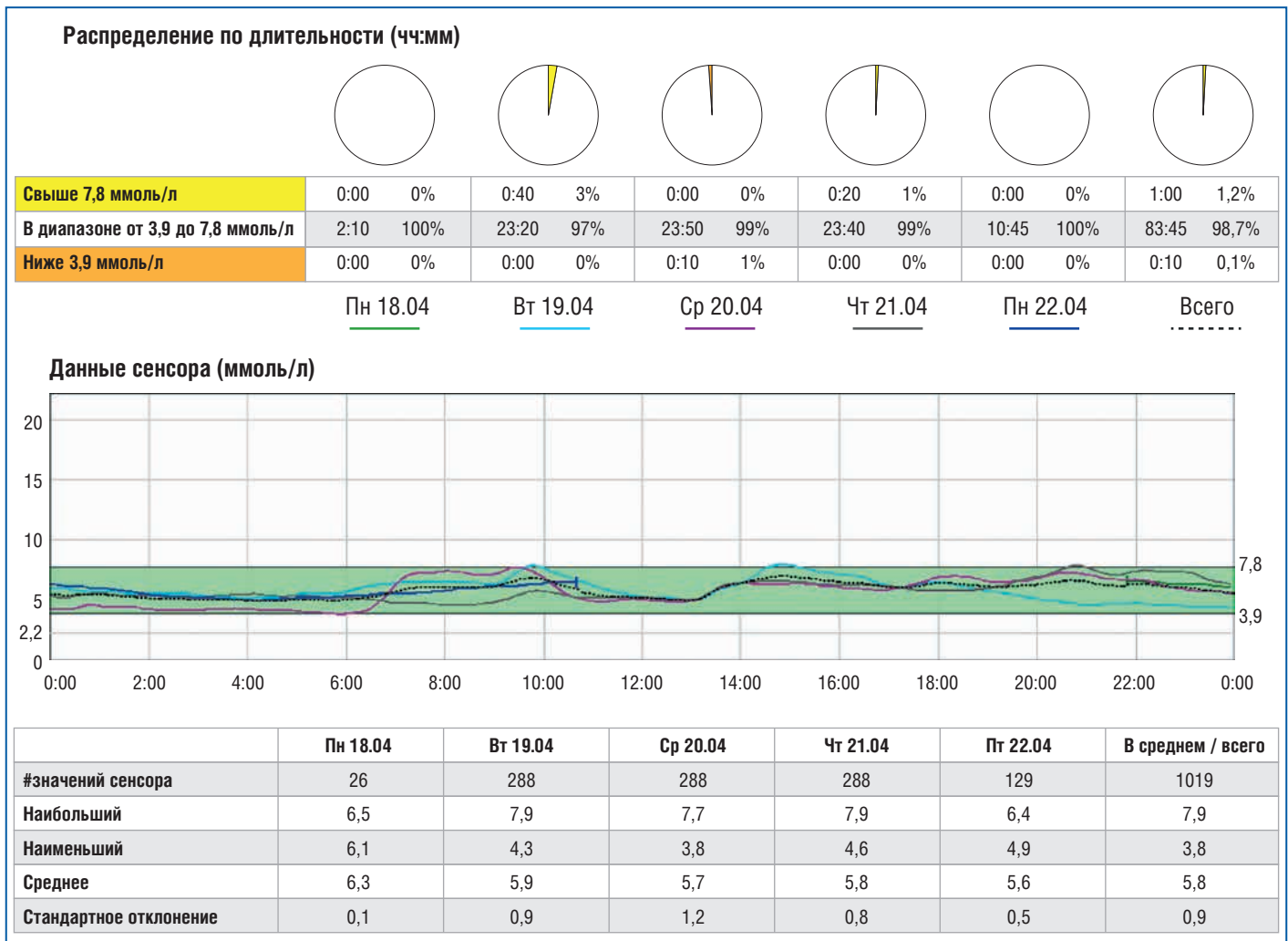


Рис. 3. Результаты мониторинга гликемии после назначения инсулина гларгин

Стойкий гипогликемизирующий эффект терапии сохранялся в течение всех последующих дней наблюдения, причем более 97% значений гликемии находились в очень узком целевом диапазоне — 3,9–7,8 ммоль/л (рис. 3).

Пункт 10. РАЗДЕЛ «КОНТРОЛЬНЫЕ ПОСЕЩЕНИЯ»

В разделе излагаются результаты лечения с точки зрения врача и с точки зрения пациента, важные результаты повторных диагностических исследований, приводится оценка приверженности лечению и его переносимости пациентом. В этом же разделе необходимо описать побочные и неожиданные эффекты.

Пример. Через 1 год, в апреле 2022 г., у пациентки проконтролирована эффективность назначенной терапии. Терапия: гларгин (РинГлар®) 50 Ед в 21:00, гликлазид 60 мг/сут, метформин 1000 мг/сут 1-0-1. Масса тела снизилась на 3 кг за год. Отмечает значительное улучшение самочувствия, расширение социальной активности, отсутствие симптомов гипогликемии и гипергликемии. Гликемия по данным самоконтроля — 4–9 ммоль/л, HbA1c в течение года не контролировала. HbA1c от 12.04.2022 — 8,2% (2021 г. — 11,7%), т. е. зарегистрировано снижение на 3,5%. Оценены результаты суточного мониторинга гликемии на фоне проводимой терапии (рис. 4). Средний уровень гликемии по данным мониторинга составил

6,4 ммоль/л, 82% времени уровень HbA1c был в целевом диапазоне 3,9–7,8 ммоль/л, расчетный показатель HbA1c составил 5,6%.

Пункт 11. РАЗДЕЛ «ОБСУЖДЕНИЕ»

В этом разделе должно быть представлено научное обсуждение преимуществ и недостатков терапевтического подхода, описанных в представленном клиническом случае, обсуждение данных литературы по теме статьи, научное обоснование всех сделанных выводов (включая оценку возможных причин). Необходимо перечислить важнейшие выводы, сделанные на основании этого клинического случая.

Пример. Пациенты с СД2 и морбидным ожирением зачастую не включаются в клинические исследования, имеют выраженную полиморбидность, нередко осложняющую выбор сахароснижающей терапии. Ведение таких пациентов часто базируется на рекомендациях, основанных на клинических исследованиях, проведенных на когортах пациентов, имеющих и меньшую массу тела, и более низкий индекс коморбидности [12]. Применение биосимиляров инсулинов у данной категории пациентов также остается малоизученным. В то же время понятие биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биосимиляров) закреплено в Федеральном законе «Об обращении лекарственных средств»

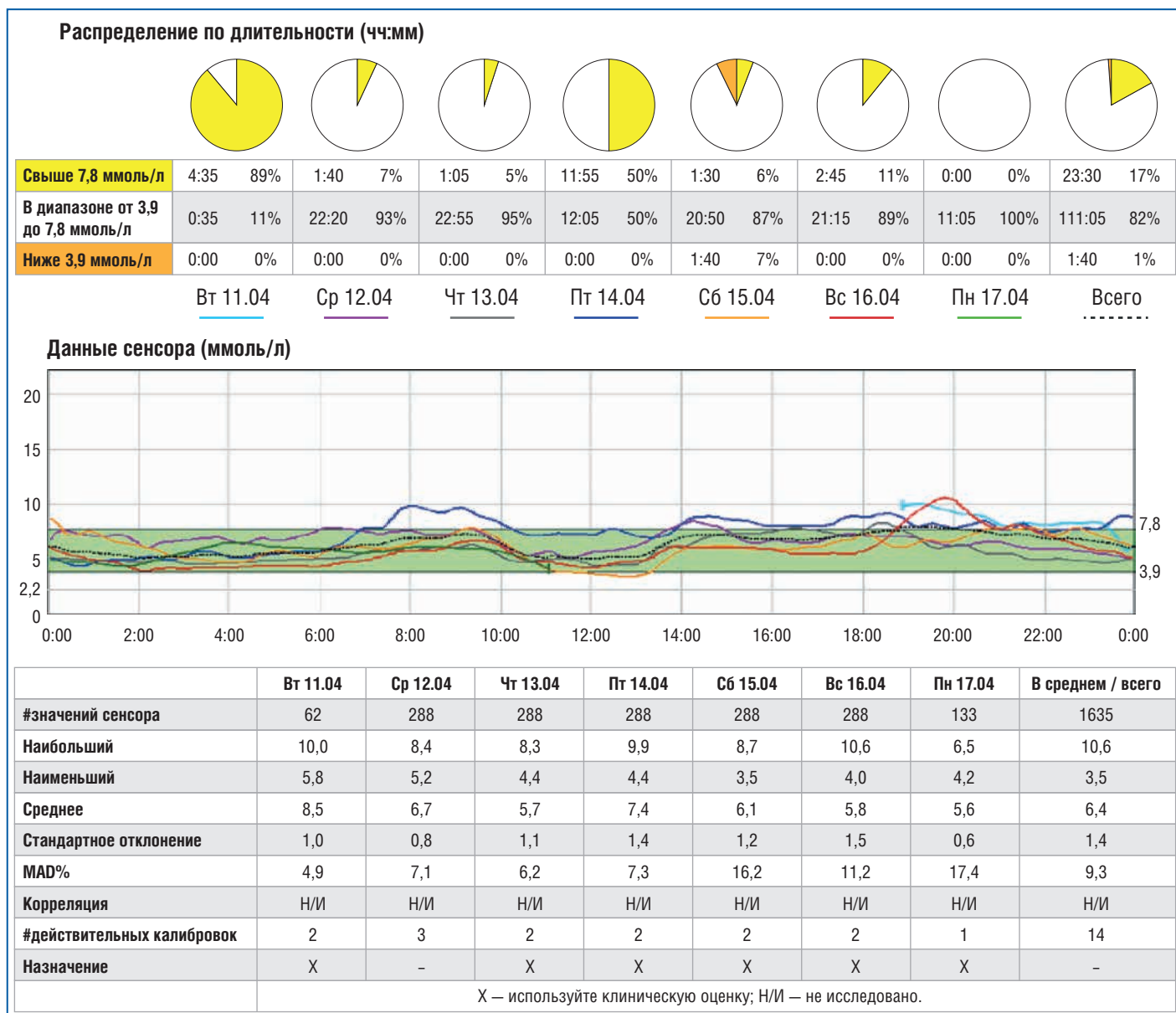


Рис. 4. Результаты суточного мониторинга гликемии на фоне проводимой терапии

от 12.04.2010 № 61-ФЗ². Представленный клинический случай демонстрирует особенность данной категории пациентов. Продемонстрирована возможность применения инсулина гларгин у пациентки с СД2 и морбидным ожирением. Показана возможность достижения стойкой компенсации углеводного обмена.

Пункт 12. РАЗДЕЛ «ТОЧКА ЗРЕНИЯ ПАЦИЕНТА»

В разделе по возможности должна приводиться точка зрения или опыт с позиции пациента.

Пример. Пациентка отметила положительное влияние терапии на самочувствие, гликемию. Нежелательных явлений при применении препарата не наблюдалось. Пациентка готова продолжать назначенную терапию.

Пункт 13. РАЗДЕЛ «ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ»

Описание в проверочном перечне CARE: дал ли пациент информированное согласие? При необходимости его

следует предоставить. По возможности у пациента следует взять подписанное информированное согласие на описание и публикацию его случая.

Пример. Пациент подписал информированное согласие на описание и публикацию его случая.

Описание результатов клинических случаев при оказании медицинской помощи отдельным пациентам дополняют данные клинических исследований и метаанализов. Публикуя результаты своих наблюдений, клиницисты способствуют расширению объема полезной информации, публикуемой в рецензируемых медицинских журналах [17]. Доказательная медицина базируется на интеграции клинического опыта и клинических доказательств, полученных в результате систематических научных исследований и метаанализов [18]. Многие врачи в своей клинической практике умело комбинируют свой клинический опыт, в том числе и конкретные клинические случаи, с данными доказательной медицины. Это

² Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010 с дополнениями от 27.12.2019 г. «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» № 475-ФЗ. (Электронный ресурс). URL: <https://docs.cntd.ru/document/564069058> (дата обращения: 25.02.2023).

СЕГОДНЯ МЫ СОЗДАЕМ ЗАВТРА



gPh
ГЕРОФАРМ

Тел.: +7(812)703-79-75,
e-mail: inform@geropharm.ru
www.geropharm.ru

Реклама

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ ВРАЧА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

и является основой индивидуального подхода к лечению пациента с целью улучшения качества медицинской помощи. Использование рекомендаций CARE по описанию случаев может облегчить подготовку таких статей, улучшить интеграцию доказательств и опыта. Качественные описания случаев могут быть использованы в обучении и клинической практике. Проблема часто заключается в том, что у рядового клинициста, который лечит пациентов, отсутствует опыт подготовки статей. При анализе анамнеза выясняется, что медицинская документация зачастую ведется неполно, неаккуратно, а при наличии электронной карты пациента нет бумажного носителя. Научные сотрудники не часто прибегают к описанию клинических случаев не только в связи со сложностью получения полной и достоверной информации о важных вмешательствах, выполненных пациенту другими специалистами, но и в связи с их редким цитированием [18]. Все вышеперечисленное ограничивает количество опубликованных описаний случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Статья информирует о проверочном перечне CARE, применении его в качестве инструмента для описания качественно структурированного клинического случая. Представлен пример описания клинического случая назначения инсулина РинГлар® пациентке с СД2, морбидным ожирением согласно перечню CARE. В статье указано на некоторые ограничения, часто сопутствующие описанию случаев и, следовательно, их публикации. Знание перечня CARE клиницистами и использование его уже при сборе информации «у постели больного» могут не только обеспечить повышение качества описанных клинических случаев, их информативность, но и позволит им внести свой вклад в развитие доказательной медицины. Описания в соответствии с рекомендациями CARE клинических случаев ведения пациентов, выпадающих из поля зрения клинических исследований, могут быть единственным источником информации о методах ведения таких пациентов, особенно в случае применения биоаналогов. ▲

Литература

1. Nissen T., Wynn R. The clinical case report: a review of its merits and limitations. *BMC Res Notes*. 2014;7:264. DOI: 10.1186/1756-0500-7-264.
2. Хиггинс Р. Методы анализа клинических случаев: Руководство для начинающих психотерапевтов. Пер. с англ. М.: Когито-Центр; 2003. [Khiggins R. Methods of analysis of clinical cases: A guide for beginner psychotherapists. Translation from English. М.: Когито-Тсентр; 2003 (in Russ.).]
3. Kaszkin-Bettag M., Hildebrandt W. Case reports on cancer therapies: the urgent need to improve the reporting quality. *Glob Adv Health Med*. 2012;1(2):8–10. DOI: 10.7453/gahmj.2012.1.2.002.
4. Richason T.P., Paulson S.M., Lowenstein S.R., Heard K.J. Case reports describing treatments in the emergency medicine literature: missing and misleading information. *BMC Emerg Med*. 2009;9:10. DOI: 10.1186/1471-227X-9-10.
5. Barber M.S., Aronson J.K., von Schoen-Angerer T. и др. Рекомендации CARE для описания случаев: разъяснения и уточнения. *Digital Diagnostics*. 2022;3(1):16–42. [Barber M.S., Aronson J.K., von Schoen-Angerer T. et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *Digital Diagnostics*. 2022;3(1):16–42 (in Russ.).] DOI: 10.17816/DD105291.
6. Agha R.A., Fowler A.J., Saeta A. et al. The SCARE Statement: Consensus-based surgical case report guidelines. *Int J Surg*. 2016;34:180–186. DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.08.014.
7. 2013 CARE Checklist. (Electronic resource.) URL: <https://www.care-statement.org/checklist> (access date: 17.01.2023).
8. Jenicek M. *Clinical case reporting in evidence-based medicine*. 2nd ed. London/New York: Arnold and Oxford University Press; 2001.
9. Cooper I.D. How to write an original research paper (and get it published). *J Med Libr Assoc*. 2015;103(2):67–68. DOI: 10.3163/1536-5050.103.2.001.
10. Jha K.N. How to write articles that get published. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(9):XG01–XG03. DOI: 10.7860/JCDR/2014/8107.4855.
11. Cohen H. How to write a patient case report. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63(19):1888–1892. DOI: 10.2146/ajhp060182.
12. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 10-й выпуск, дополненный. М.; 2021. [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds. 10th ed., revised. М.; 2021 (in Russ.).] DOI: 10.14341/DM12802.
13. Hobbs A.L., Crawford J.P. Biosimilars and implications for pharmacy practice: Ready or not, here they come! *Pharm Pract (Granada)*. 2019;17(3):1659. DOI: 10.18549/PharmPract.2019.3.1659.
14. Kawalec P., Stawowczyk E., Tesar T. et al. Pricing and reimbursement of biosimilars in Central and Eastern European Countries. *Front Pharmacol*. 2017;8:288. DOI: 10.3389/fphar.2017.00288.
15. Park S.K., Park S.H., Lee M.Y. et al. Cost-effectiveness analysis of treatment sequence initiating with etanercept compared with leflunomide in rheumatoid arthritis: impact of reduced etanercept cost with patent expiration in South Korea. *Clin Ther*. 2016;38:2430–2446.e3. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.09.016.
16. Godman B., Haque M., Leong T. et al. The Current Situation Regarding Long-Acting Insulin Analogues Including Biosimilars Among African, Asian, European, and South American Countries; Findings and Implications for the Future. *Front Public Health*. 2021;9:671961. DOI: 10.3389/fpubh.2021.671961.
17. Akers K.G. New journals for publishing medical case reports. *J Med Libr Assoc*. 2016;104(2):146–149. DOI: 10.3163/1536-5050.104.2.010.
18. Sackett D.L., Rosenberg W.M., Gray J.A. et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71–72. DOI: 10.1136/bmj.312.7023.71.

Инсулинома. Клиническое наблюдение

Д.м.н. И.В. Друк¹, С.С. Сафронова¹, Е.Н. Подольский², А.А. Марикян²,
к.м.н. А.Г. Шиманская¹, д.м.н. С.И. Мозговой¹, С.Б. Глатко³, профессор А.В. Кононов¹,
О.О. Миронова², к.м.н. И.И. Минаев³, А.Ю. Гамбург¹

¹ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

²ФГБУЗ ЗСМЦ ФМБА России, Омск

³БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», Омск

РЕЗЮМЕ

Инсулинома — наиболее распространенная панкреатическая нейроэндокринная опухоль, обуславливающая развитие гипогликемического симптомокомплекса вследствие эндогенного органического гиперинсулинизма. В 85–90% случаев инсулинома представляет собой солитарную доброкачественную опухоль. Множественные синхронные или метасинхронные инсулиномы могут возникать при множественной эндокринной неоплазии типа 1. «Золотым стандартом» диагностики является проба с трехдневным голоданием, цель которого — провокация патогномичной триады Уиппла. Визуализирующие методы исследования включают компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, трансабдоминальное и эндоскопическое ультразвуковое исследование и методы молекулярной визуализации. Радикальным методом лечения является хирургический, а именно энуклеация опухоли или резекция части поджелудочной железы. Операция в подавляющем большинстве случаев обеспечивает полное излечение. Консервативная тактика лечения рассматривается, когда состояние здоровья пациента значительно повышает риск хирургического вмешательства. В статье представлено описание клинического наблюдения инсулиномы, демонстрирующее классическое течение доброкачественной инсулиномы, информативность основных лабораторно-инструментальных методов диагностического поиска, включая типичные результаты пробы с голоданием, первого этапа визуализации и иммуногистохимического исследования, в также эффективность оперативного лечения как метода выбора терапии солитарных доброкачественных инсулином. Органический гиперинсулинизм маскировал клинические проявления сахарного диабета 2 типа у пациентки с факторами риска.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, эндогенный гиперинсулинемический гиперинсулинизм, инсулинома, поджелудочная железа, диагностика, лечение.

Для цитирования: Друк И.В., Сафронова С.С., Подольский Е.Н. и др. Инсулинома. Клиническое наблюдение. РМЖ. 2023;2:25–32.

ABSTRACT

Insulinoma. Case report

I.V. Druk¹, S.S. Safronova¹, E.N. Podolsky², A.A. Marikyan², A.G. Shimanskaya¹, S.I. Mozgovoy¹, S.B. Glatko³, A.V. Kononov¹,
O.O. Mironova², I.I. Minaev³, A.Yu. Hamburg¹

¹Omsk State Medical University, Omsk

²West Siberian Medical Center of Federal Medical-Biological Agency of Russian Federation, Omsk

³Clinical Oncological Dispensary, Omsk

Insulinoma is the most common pancreatic neuroendocrine tumor that causes the development of a hypoglycemia due to endogenous hyperinsulinism. In 85–90% of cases, insulinoma is a solitary benign tumor. Multiple synchronous or metachronous insulinomas can occur in multiple endocrine neoplasia type 1. The gold standard of diagnostics is a 72-hour fast, the purpose of which is to provoke the pathognomonic Whipple's triad. Imaging techniques include computed tomography, magnetic resonance imaging, transabdominal and endoscopic ultrasound, and molecular imaging techniques. The radical treatment method is surgical, namely, tumor enucleation or pancreatectomy. The operation in the vast majority of cases provides a complete cure. Conservative treatment tactics are considered when the patient's health condition significantly increases the risk of surgical intervention. The article presents a description concerning the clinical case of insulinoma, demonstrating the standard course of benign insulinoma, the information value of the main laboratory and instrumental methods of diagnostic search, including typical results of a fasting test, the first stage of imaging and immunohistochemistry, as well as the efficacy of surgical treatment as a method of treatment tactics for solitary benign insulinoma. Organic hyperinsulinism masked the clinical manifestations of type 2 diabetes mellitus in a patient with risk factors.

Keywords: neuroendocrine tumors, endogenous hyperinsulinism, insulinoma, pancreas, diagnosis, treatment.

For citation: Druk I.V., Safronova S.S., Podolsky E.N. et al. Insulinoma. Case report. RMJ. 2023;2:25–32.

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные новообразования (НЭН) представляют собой группу гетерогенных опухолей, которые возникают из диссеминированной эндокринной клеточной системы, в основном из органов желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы (ПЖ). Классифицируются НЭН в соответствии с морфологией их клеток и индексом пролиферации (Ki-67) как высокодифференцированные нейроэн-

докринные опухоли (НЭО), включая G1 (Ki-67≤2), G2 (Ki-67 3–20%) и хорошо дифференцированный G3 (Ki-67>20%), демонстрируя более благоприятное поведение по сравнению с плохо дифференцированными G3 и нейроэндокринными карциномами (НЭК, мелко- и крупноклеточные). Реже встречаются опухоли бронхолегочного тракта (20–25%), которые в настоящее время классифицируются как типичные и атипичные карциноидные опухоли. Большинство НЭН

не функционируют, в то время как у меньшинства наблюдаются симптомы, связанные с гиперсекрецией биоактивных соединений [1]. Панкреатические НЭН (ПанНЭН) являются редкими новообразованиями, проявляются симптомами гиперпродукции гормонов. Наиболее распространенным вариантом ПанНЭО является инсулинома, происходящая из β -клеток ПЖ и обуславливающая развитие гипогликемического симптомокомплекса. Согласно данным эпидемиологических исследований частота новых случаев заболевания за последние годы не увеличилась, составляя 1–3 случая на 1 млн человек в год в любом возрасте [2]. Основной пик распространенности приходится на пятое десятилетие жизни, заболеваемость у женщин несколько выше, чем у мужчин [2, 3]. В 85–90% случаев инсулиномы представляют собой солитарные доброкачественные опухоли, в 10–15% выявляются множественные опухоли, менее 6% опухолей оказываются злокачественными [4]. Множественные синхронные или метакронные ПанНЭО/инсулиномы могут возникать при множественной эндокринной неоплазии типа 1 (МЭН-1). Практически 50% пациентов с МЭН-1 имеют ПанНЭО [2].

Клинические проявления инсулином

В основе клинических проявлений лежит автономная гиперпродукция инсулина, провоцируемая голоданием или физическими упражнениями. Не подчиняясь физиологическим механизмам, регулирующим гомеостаз глюкозы, инсулиномы приводят к развитию гипогликемии, в ответ на которую происходит выброс контринсулярных гормонов, вызывающих характерную симптоматику. Отличительными чертами клинических проявлений инсулином являются вегетативные симптомы, связанные с компенсаторной активацией симпатической нервной системы, и нейрогликопенические вследствие снижения в крови уровня глюкозы — основного энергетического субстрата для головного мозга (табл. 1) [2].

Важным клиническим проявлением инсулиномы считается увеличение массы тела (вплоть до развития морбидного ожирения) вследствие вынужденного частого приема пищи для устранения симптомов гипогликемии [5].

Первым шагом в диагностике инсулиномы является выявление гиперинсулинемической гипогликемии, которая может возникнуть спонтанно, но чаще требуется проведение пробы с голоданием. «Золотым стандартом» диагностики гипогликемического синдрома является проба с трехдневным голоданием, цель которого — провокация патогномичной для инсулиномы триады Уиппла [2]:

- возникновение приступов гипогликемии натощак;
- падение уровня глюкозы в крови ниже 3,0 ммоль/л во время приступа;
- купирование приступа внутривенным введением глюкозы.

Более 95% случаев можно диагностировать на основе результатов этого простого теста. Во время проведения пробы пациент находится под пристальным наблюдением медицинского персонала. Начало голодания — это время последнего употребления пищи. Во время голодания следует прекратить прием всех второстепенных лекарств. В начале голодания берутся образцы крови для определения уровня глюкозы, инсулина, С-пептида [6]. В ходе проведения пробы исключается любой прием пищи, и каждые 6 ч проводится определение уровня глюкозы крови. Когда

Таблица 1. Отличительные симптомы гипогликемии [2]

Вегетативные симптомы	Нейрогликопенические симптомы
Адренергические	Затуманенное зрение
Сердцебиение	Когнитивные нарушения
Тремор	Изменение в поведении
Тревога	Психомоторные нарушения
Возбуждение	Спутанность сознания
Нервозность	Дезориентация
Холинергические	Потеря памяти
Потливость	Судороги
Чувство голода	Ступор
Парестезии	

уровень глюкозы в плазме падает ниже уровня 3,3 ммоль/л (60 мг/дл), образцы следует брать каждые 1–2 ч под тщательным наблюдением. Голодание продолжается до тех пор, пока уровень глюкозы в плазме не упадет ниже 2,5 ммоль/л (уровень глюкозы в плазме менее 3,0 ммоль/л является альтернативной конечной точкой, если ранее была задокументирована триада Уиппла) и не проявятся симптомы нейрогликопении [6].

При гликемии менее 3,0 ммоль/л в сочетании с симптомами гипогликемии проводится забор венозной крови для определения уровня инсулина, проинсулина и С-пептида. Поскольку абсолютный уровень инсулина повышен не у всех пациентов с инсулиномами, неопределяемый или неповышенный уровень инсулина не исключает инсулиному. Значения инсулина, равные или превышающие 3 мкЕд/мл при уровне глюкозы в крови менее 3 ммоль/л, с высокой вероятностью свидетельствуют в пользу инсулиномы. Большинство специалистов предпочитают ориентироваться на более строгие предельные значения глюкозы, составляющие 2,2 ммоль/л или менее для повышения диагностической специфичности. Из-за потенциальной повышенной секреции проинсулина, которая не обнаруживается с помощью используемых в настоящее время анализов на инсулин, обычно рекомендуется также измерять уровни проинсулина и/или С-пептида, особенно в тех случаях, когда уровень инсулина в крови низкий или неопределяемый [1]. Результат определения указанных маркеров, а также содержания в крови пероральных сахароснижающих препаратов позволяет проводить дифференциальную диагностику между эндогенным и экзогенным гиперинсулинизмом (табл. 2).

Примерно у 75% пациентов с инсулиномами гипогликемия диагностируется после 24-часового голодания, у 90–94% — через 48 ч. Тем не менее некоторые эксперты утверждают, что продление голодания до 72 ч сводит к минимуму ошибочный диагноз и максимизирует вероятность диагностики инсулиномы [6].

Визуализация инсулином

При наличии эндогенной гиперинсулинемической гипогликемии проводятся визуализирующие исследования, успешно выявляющие примерно 75% инсулином. Анатомическая локализация доброкачественных инсули-

Таблица 2. Дифференциальная диагностика симптоматической гипогликемии (уровень глюкозы <3,0 ммоль/л) после длительного голодания [6]

Инсулин, мкЕд/мл	С-пептид, нмоль/л	Проинсулин, пмоль/л	Прием пероральных гипогликемических препаратов	Интерпретация
>>3	<0,2	<5	Нет	↑ экзогенный инсулин
≥3	≥0,2	≥5	Нет	↑ эндогенный инсулин*
≥3	≥0,2	≥5	Да	Ятрогенная гипогликемия

Примечание. *Инсулинома; гипогликемия панкреатогенная, не связанная с инсулиномой; гипогликемия после операции желудочного шунтирования.

ном также важна для выбора между лапароскопической, роботизированной и открытой хирургической операцией, а также для выбора между энуклеацией или частичной панкреатэктомией [2]. Процедуры визуализации могут включать традиционные методы: компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), трансабдоминальное и эндоскопическое ультразвуковое исследование (УЗИ), а также методы молекулярной визуализации.

Методы, наиболее часто используемые для выявления опухолей в ПЖ, включают трехфазную КТ и МРТ, а также эндоскопическое УЗИ [2]. По результатам КТ инсулиномы, как правило, небольшие (0,5–2 см) образования, гиперваскулярные на ранних и поздних постконтрастных изображениях, в то время как нефункционирующие ПанНЭН, как правило, большие по размеру, могут быть кистозными или демонстрировать некротические изменения. Метастазы в печень при злокачественных инсулиномах могут сочетаться с признаками стеатоза печени. МРТ с большей вероятностью выявляет небольшие образования из-за лучшего контраста мягких тканей, однако это различие часто не считается клинически значимым из-за более длительного времени обследования и доступности МРТ. Типичные нейроэндокринные опухоли проявляются в виде темных образований на T1-взвешенных МР-изображениях и в виде ярких образований на T2-взвешенных МР-изображениях. В остальном контрастное усиление и морфологические характеристики часто схожи с КТ (табл. 3).

Открытие молекулярных мишеней из-за сверхэкспрессии специфических рецепторов пептидных гормонов на поверхности НЭО привело к разработке нескольких методов радионуклидной визуализации, в том числе и для определения локализации ПанНЭН. Рецептор глюкагоноподобного пептида-1 (rГПП-1) в основном экспрессируется на β-клетках ПЖ и поэтому является основной мишенью для визуализации инсулином, которые сложно диагностировать из-за их небольшого размера и анатомической близости к почкам. Инсулинома обычно экспрессирует малое количество рецепторов соматостатина (pCCT), что приводит к низкой частоте выявления при использовании pCCT-визуализации. Однако rГПП-1 экспрессируются с высокой частотой и высокой плотностью в инсулиномах [7]. В отличие от доброкачественных инсулином, в злокачественных часто отсутствует ГПП-1 [8]. Были разработаны ГПП-1-подобные радиолиганды, сохраняющие высокую аффинность к rГПП-1. Один из таких радиолигандов — эксендин-4. Процедура ⁶⁸Ga-DOТА-exenдин-4 ПЭТ/КТ с использованием эксендина-4, нацеленного на rГПП-1, вероятно, станет методом выбора при подозрении на инсулиному, не выявленную при обычной визуализации, а также при оценке множественных поражений ПЖ у пациентов с МЭН-1. Благодаря дополнительному преимуществу, заключающемуся в более коротком

Таблица 3. Чувствительность различных методов визуализации инсулином, % [2]

Метод визуализации	Чувствительность, %
До операции	
Трехфазная КТ	60–80
МРТ (взвешенные изображения T1 + T2 + подавление жира)	85–90
Эндоскопическое УЗИ	75–90
Селективная внутриартериальная стимуляция кальцием и венозный забор проб	80–90
Интраоперационно	
Пальпация	70
Интраоперационное УЗИ (ИОУЗИ)	75–90
Пальпация + ИОУЗИ	85–95
Молекулярные	
Визуализация pCCT ОФЭКТ/ПЭТ (⁶⁸ Gallium-SSTR)	46–50/50–86
ПЭТ с ¹⁸ F-DOPA	50
Визуализация rГПП-1 ОФЭКТ/ПЭТ (⁶⁸ Ga-DOТА-exenдин-4)	75/95

времени исследования и меньшей лучевой нагрузке, ПЭТ/КТ ⁶⁸Ga-DOТА-exenдин-4 был предложен в качестве метода диагностики выбора при подозрении на инсулиному и отрицательном результате обычной визуализации, что позволяет избежать громоздкой селективной внутриартериальной стимуляции кальцием с забором проб венозной крови [7].

При злокачественной инсулиноме экспрессия rГПП-1 ограничена, но часто сохраняется экспрессия рецепторов соматостатина, что делает их также пригодными для визуализации с помощью ⁶⁸Ga-SSTR-ПЭТ/КТ. Экспрессируются pCCT на поверхности большинства хорошо дифференцированных нейроэндокринных опухолей, при этом плотность экспрессии снижается в плохо дифференцированных образованиях. Долгое время pCCT подтипа 2 был единственным объектом визуализации и терапии, в настоящее время большое значение приобрели подтипы 3 и 5. Визуализация опухолей с различными характеристиками чувствительности возможна при применении однофотонной эмиссионной КТ (ОФЭКТ)/КТ с октреосканом (на протяжении многих прежних лет — «золотой стандарт» визуализации pCCT), ПЭТ/КТ с галлием (⁶⁸Gallium-SSTR-ПЭТ

на основе ^{68}Ga -DOTATOC (аффинность к рССТ подтипов 2, 3, 5), ^{68}Ga -NOC (аффинность к рССТ подтипов 2, 3, 5) и ^{68}Ga -DOTATATE (аффинность к рССТ подтипа 2)); применяется в качестве стандартного метода визуализации для определения стадии нейроэндокринных опухолей. Поскольку доброкачественные инсулиномы часто небольшие и обычно имеют низкую экспрессию рССТ, правильная локализация не всегда возможна с использованием ^{68}Ga -SSTR-ПЭТ/КТ [7]. Альтернативными методами визуализации рССТ являются ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (показана высокая клиническая значимость для выявления прогрессирования заболевания с неблагоприятным клиническим исходом), ПЭТ с F-18 фтордигидроксифенилаланином (^{18}F -ДОРА, описана роль в дифференциальной диагностике эндогенного гиперинсулинизма, является альтернативным ПЭТ-индикатором для стран, где недоступна визуализация ^{68}Ga -SSTR) (табл. 3).

В настоящее время ^{68}Ga -exendin-4 ПЭТ/КТ используется только в рамках клинических исследований и доступна лишь в нескольких центрах, однако многообещающие данные об эффективности при выявлении небольших рГПП-1-позитивных инсулином, вероятно, приведут к увеличению использования в клинической практике. По мнению большинства участников международного консенсуса экспертов по молекулярной визуализации и тераностике НЭН, ^{68}Ga -exendin-4 ПЭТ/КТ станет методом первого выбора для выявления доброкачественной инсулиномы. При инсулиноме со значительной экспрессией рССТ (рГПП-1-негативная, злокачественная инсулинома) ^{68}Ga -DOTA-SSA также является диагностическим и терапевтическим вариантом, когда применение ^{18}F -ДОРА ПЭТ может быть затруднено физиологическим биораспределением в ПЖ [1].

Гистопатология НЭО

Панкреатические НЭО имеют выраженную нейроэндокринную дифференцировку, которая проявляется особенностями морфологической структуры и иммуногистохимической экспрессией синаптофизина — маркера мелких везикул, а также в большинстве случаев хромогранина А — характерного неспецифического маркера, связанного с плотными секреторными гранулами [2, 5, 13]. Экспрессия хромогранина А может варьировать или отсутствовать в низкодифференцированных формах, при этом наличие синаптофизина обязательно для постановки диагноза НЭО. Для подтверждения эпителиальной природы НЭО используют иммуногистохимическое окрашивание на кератины, большинство демонстрируют положительную экспрессию при окрашивании антителами к панцитокератину (AE1/AE3) и антителами к низкомолекулярным цитокератинам (СК8, СК18, САМ 5.2) [5]. Окрашивание инсулином не всегда положительное при инсулиномах и обычно не является обязательным требованием после постановки клинического диагноза [2].

Классификация НЭО

В классификации НЭО введена градация (G1, G2 и G3) степени злокачественности панкреатических опухолей, основанная на оценках степени дифференцировки (митотического индекса) и пролиферативной активности опухоли, которую необходимо определять при помощи окрашивания на маркер пролиферации Ki-67 (табл. 4) [5].

Таблица 4. Классификация и градация ПанНЭН (ВОЗ, 2017 г.) [5]

Градация	Индекс Ki-67, %	Митотический индекс
Высокодифференцированные ПанНЭН: панкреатические НЭО		
ПанНЭО G1	Менее 3	Менее 2
ПанНЭО G2	3–20	От 2 до 20
ПанНЭО G3	Более 20	Более 20
Низкодифференцированные ПанНЭН: панкреатический НЭР		
ПанНЭР G3	Более 20	Более 20
Мелкоклеточный тип	-	-
Крупноклеточный тип	-	-
Смешанные нейроэндокринные и не нейроэндокринные новообразования		

Примечание. Индекс пролиферации Ki-67 базируется на оценке более 500 клеток в областях наиболее высокого ядерного мечения, митотический индекс — на оценке митозов в 50 полях зрения при большом увеличении (0,2 мм²) в областях наибольшей плотности и выражается как митозы в 10 HPF (2 мм²). Градация определяется на основании наивысшего показателя. Для оценки индекса Ki-67 рекомендуется подсчет с использованием распечатанного изображения; НЭР — нейроэндокринный рак.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

У пациентов без сахарного диабета спектр заболеваний и состояний для дифференциальной диагностики гипогликемии довольно широк. Среди причин гипогликемии у взрослых выделяют (по [6]):

- прием лекарственных средств (сахароснижающие средства, глюкагон (во время эндоскопии), индаметацин, фторхинолоны, сульфониламиды, салицилаты, иАПФ, неселективные антагонисты β-адренорецепторов, инсулиноподобный фактор роста 1 и др.);
- алкоголь;
- печеночную, почечную или сердечную недостаточность;
- сепсис, травму, ожоги;
- недостаточное питание;
- гормональный дефицит (кортизол, глюкагон, адреналин);
- опухоли неостровковых клеток (опухоль, секретирующие инсулиноподобный фактор роста 2);
- инсулиному (опухоль, секретирующие инсулин);
- панкреатогенную гипогликемию, не связанную с инсулиномой (незидиобластоз);
- операции желудочного шунтирования;
- антитела к инсулину или антитела к рецептору инсулина (болезнь Хирата, применение клопидогрела или α-липоевой кислоты);
- случайно скрытую или преднамеренную гипогликемию;
- генетические нарушения (мутация в гене *ABCC8*).

При дифференциальной диагностике гипогликемических состояний необходимо учитывать гипогликемию, связанную с приемом медикаментозных средств, стимулирующих секрецию инсулина, — производных сульфонилмочевины, меглитинидов или введения инсулина, а также возможные случаи при приеме неселективных

β -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, фторхинолоновых антибиотиков (ципрофлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина) и противогрибкового лекарственного препарата пентамидина [6, 8, 9]. Риск гипогликемии повышается при почечной недостаточности, заболеваниях печени, сепсисе, расстройстве пищевого поведения, употреблении алкоголя и наркотиков, перенесенной бариатрической операции [6, 11]. Также дифференциальная диагностика проводится с инсулиновым аутоиммунным синдромом, для которого характерно наличие антител к инсулину и/или проинсулину, или рецептору инсулина у лиц, ранее не получавших экзогенный инсулин [6, 12]. Воздействие препаратов, содержащих сульфгидрильную группу, таких как клопидогрел или α -липоевая кислота, которая также содержит серу, может вызвать инсулиновый аутоиммунный синдром. Предполагается, что сульфгидрильная группа разрушает дисульфидную связь инсулина, увеличивая ее иммуногенность [6].

Лечение инсулином

В настоящее время единственным радикальным методом лечения инсулином ПЖ является хирургический, а именно энуклеация опухоли или резекция части железы, поэтому важна точная локализация опухоли до или во время операции. Операция в подавляющем большинстве случаев обеспечивает полное излечение. Однако это должно выполняться только тогда, когда диагноз установлен, и только хирургом, который имеет опыт в хирургии ПЖ. Инсулиномы обычно удаляются путем энуклеации опухоли, редко опухоли в головке ПЖ требуют панкреатодуоденэктомии. Доказано, что лапароскопическая или роботизированная энуклеация инсулиномы возможна, особенно если поражение визуализируется до операции на КТ или УЗИ [1, 11]. Когда гипогликемию можно контролировать только с помощью диеты или небольших, хорошо переносимых доз диазоксида, и/или когда состояние здоровья пациента значительно повышает риск хирургического вмешательства, может быть рассмотрено только медикаментозное лечение. Консервативная тактика при доброкачественных инсулинах включает в себя изменение рациона питания с включением легких углеводов или нерафинированных углеводов, которые дают так часто, как требуется для предотвращения гипогликемии. Нередко пациенты могут избежать симптомов гипогликемии в течение различных периодов времени, сокращая количество часов между приемами пищи. Для некоторых достаточно дополнительного питания перед сном (в 23:00); для других необходим перекус в середине утра, в середине дня и/или ночью в 3:00. Как правило, предпочтительны более медленно усваиваемые формы углеводов (например, крахмалы, хлеб, картофель, рис). Во время эпизодов гипогликемии для их купирования используются легкоусвояемые углеводы быстро (например, фруктовые соки с добавлением глюкозы или сахарозы) [1].

Осложнения и прогноз

Осложнения, связанные с инсулиномой, включают стойкую гипогликемию, вызывающую нарушения повседневной деятельности, необратимые нейрокогнитивные нарушения и смерть. У пациентов с инсулиномой 10-летняя выживаемость

составляет 88% после успешного хирургического удаления, 87,5% пациентов излечиваются (без симптомов не менее 6 мес.) после операции. По некоторым данным, 10-летняя выживаемость при злокачественных инсулиномах составляет 29% после успешного хирургического лечения. Пациенты с синдромом МЭН-1 или со злокачественными инсулиномами имеют более высокую частоту неудачных первоначальных операций или рецидивов заболевания. Частота рецидивов среди пациентов с МЭН-1 составляет около 21% в течение 10 и 20 лет, в то время как у пациентов без МЭН-1 сообщается о 5% рецидивов в течение 10 лет и 7% рецидивов — в течение 20 лет [13].

Клиническое наблюдение

Пациентка Н., 73 года, поступила в ФГБУЗ ЗСМЦ ФМБА России (г. Омск) с жалобами на слабость, головокружение, эпизоды потери сознания, сонливость.

Считает себя больной с июня 2022 г., когда на фоне относительного здоровья стала отмечать эпизоды выраженной общей слабости, головокружения, появление которых объясняла пропуском приема пищи (примерно 6-часовое голодание), а полное устранение связывала с приемом пищи. В связи с этим в течение 1–1,5 мес. пациентка увеличила кратность приема пищи до 5–6 раз в день, на фоне чего отметила постепенное увеличение массы тела. В июле 2022 г. впервые при пропуске приема пищи в обед возник эпизод резкой слабости, нарушения координации движений и потери сознания. Со слов пациентки, очнулась глубоким вечером, расценив время суток как раннее утро. В связи с указанными жалобами пациентка обратилась за медицинской помощью амбулаторно, была консультирована неврологом, обследована (включая МРТ головного мозга). Ввиду отсутствия данных за неврологическую патологию было рекомендовано наблюдение и обследование у терапевта, чем пациентка пренебрегла. Через несколько недель пациентка была госпитализирована бригадой скорой медицинской помощи, вызванной соседями по подъезду, которые обнаружили пациентку стоящей на улице босиком, не ориентирующейся в месте пребывания и плохо поддерживающей контакт. По данным медицинской документации, была впервые зарегистрирована гипогликемия с уровнем глюкозы крови $<1,1$ ммоль/л. По лабораторным данным, в стационаре отмечалось колебание уровня глюкозы от 1,7 до 6,6 ммоль/л. Была проведена МСКТ органов брюшной полости, выявлено образование тела ПЖ. От оперативного лечения пациентка отказалась и была выписана с рекомендациями соблюдения дробного режима питания и разъяснениями способов выявления и купирования гипогликемии. В дальнейшем Н. периодически отмечала эпизоды легких симптомных вероятных гипогликемий, которые купировала приемом углеводов, уровень гликемии при этом не определяла. Через 1 мес. пациентка самостоятельно обратилась для проведения планового хирургического лечения в ФГБУЗ ЗСМЦ ФМБА России.

Из анамнеза жизни: отягощенная наследственность по онкологическим заболеваниям (у отца и деда по линии отца — рак желудка), ранний климакс (в 39 лет), артериальная гипертензия (в течение 20 лет; максимальное артериальное давление (АД) 160/100 мм рт. ст., адаптированное АД 130/80 мм рт. ст.; постоянный прием в течение 3 лет гипотензивной терапии: индапамид 1,5 мг, тораемид 5 мг, бисопролол 5 мг, лозартан 100 мг/сут. При физикальном осмотре

состояние пациентки расценено как удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Из особенностей клинического статуса: избыточное питание, рост 154 см, масса тела 106,3 кг (индекс массы тела 46,2 кг/м²), кожные покровы умеренной влажности, гиперпигментация кожи в области естественных складок (черный акантоз), липома в области верхней трети спины около 10 см в диаметре; АД 120/80 мм рт. ст.; живот правильной формы, увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, отеков нет. При лабораторном обследовании в общем анализе крови, общем анализе мочи, биохимическом анализе крови, коагулограмме отклонений от нормы не выявлено. При определении гликемического профиля (глюкоза плазмы капиллярной крови) выявлялась тенденция к низконормальной гликемии, эпизод биохимической бессимптомной гипогликемии (табл. 5).

При проведении МСКТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным усилением (ультравист 370–100 мл) в задневерхних отделах тела ПЖ выявлено очаговое образование с довольно четкими ровными контурами, незначительно выступающее за наружный контур железы, не вызывающее обструкцию вирсунгова протока, примерными размерами до 23,5×20×20 мм. Образование изо-денсно паренхиме железы в нативную фазу (до 35 единиц

Таблица 5. Показатели глюкозы крови у пациентки в течение суток, ммоль/л

Время	Дата исследования				
	22.09.22	23.09.22	24.09.22	25.09.22	26.09.22
08:00	4,7	5,3	3,9	4,5	4,7
11:00	5,3	5,1	4,1	5,8	4,4
16:00	4,7	3,7	3,6	5,3	4,5
20:00	4,0	3,2	-	-	-

Хаунсфилда (НУ)), однородной структуры, при внутривенном усилении равномерно накапливало контрастный препарат с пиком контрастирования в артериальную фазу (до 132–140 НУ); в портальную фазу образование выглядело несколько гиперденсным (110–116 НУ); в отсроченную фазу образование нивелировалось. Перифокально ткань ПЖ не изменена, парапанкреатическая клетчатка не инфильтрирована (рис. 1).

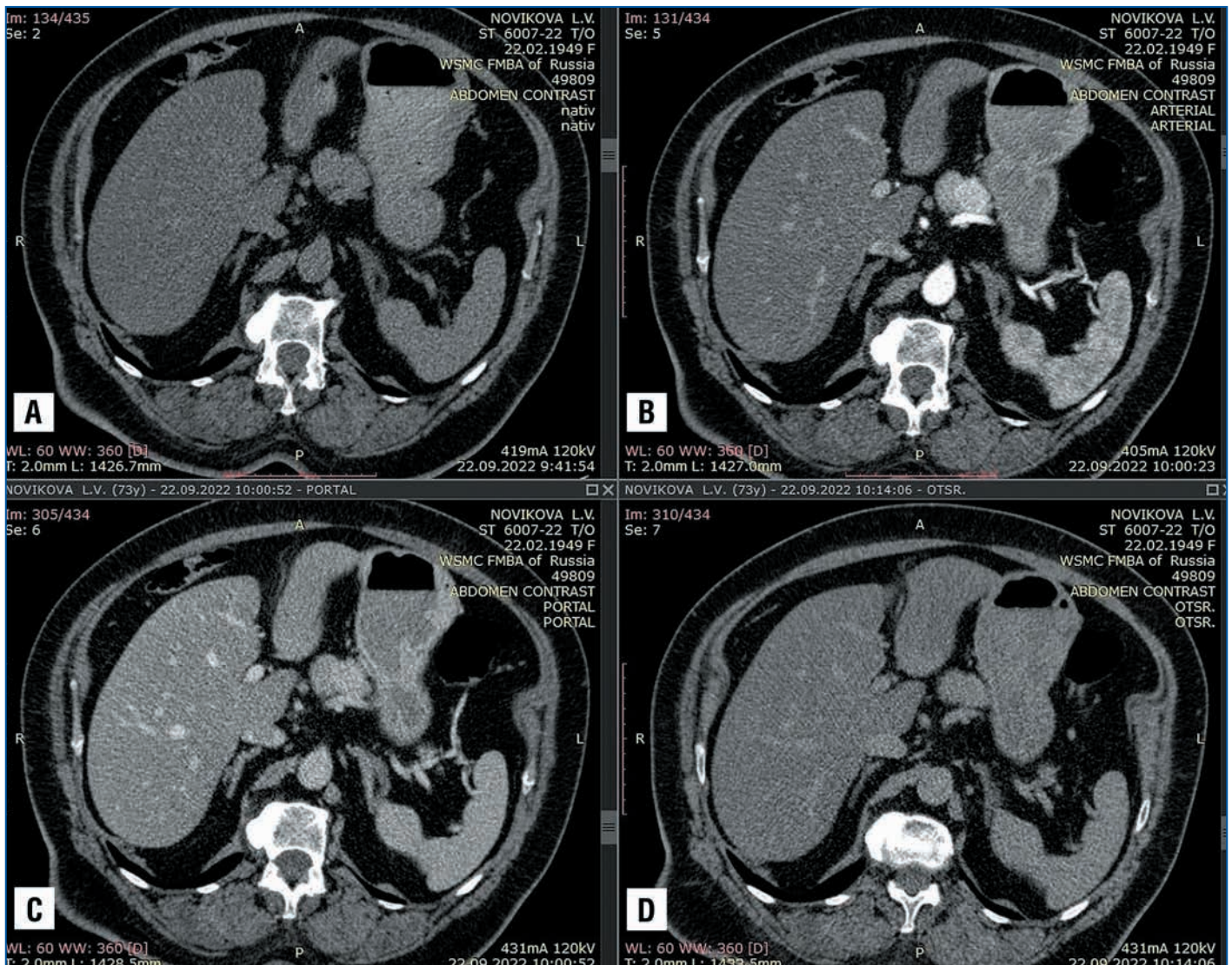


Рис. 1. Данные МСКТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным усилением. Аксиальная проекция: нативная (А), артериальная (В), портальная (С), отсроченная (D) фазы

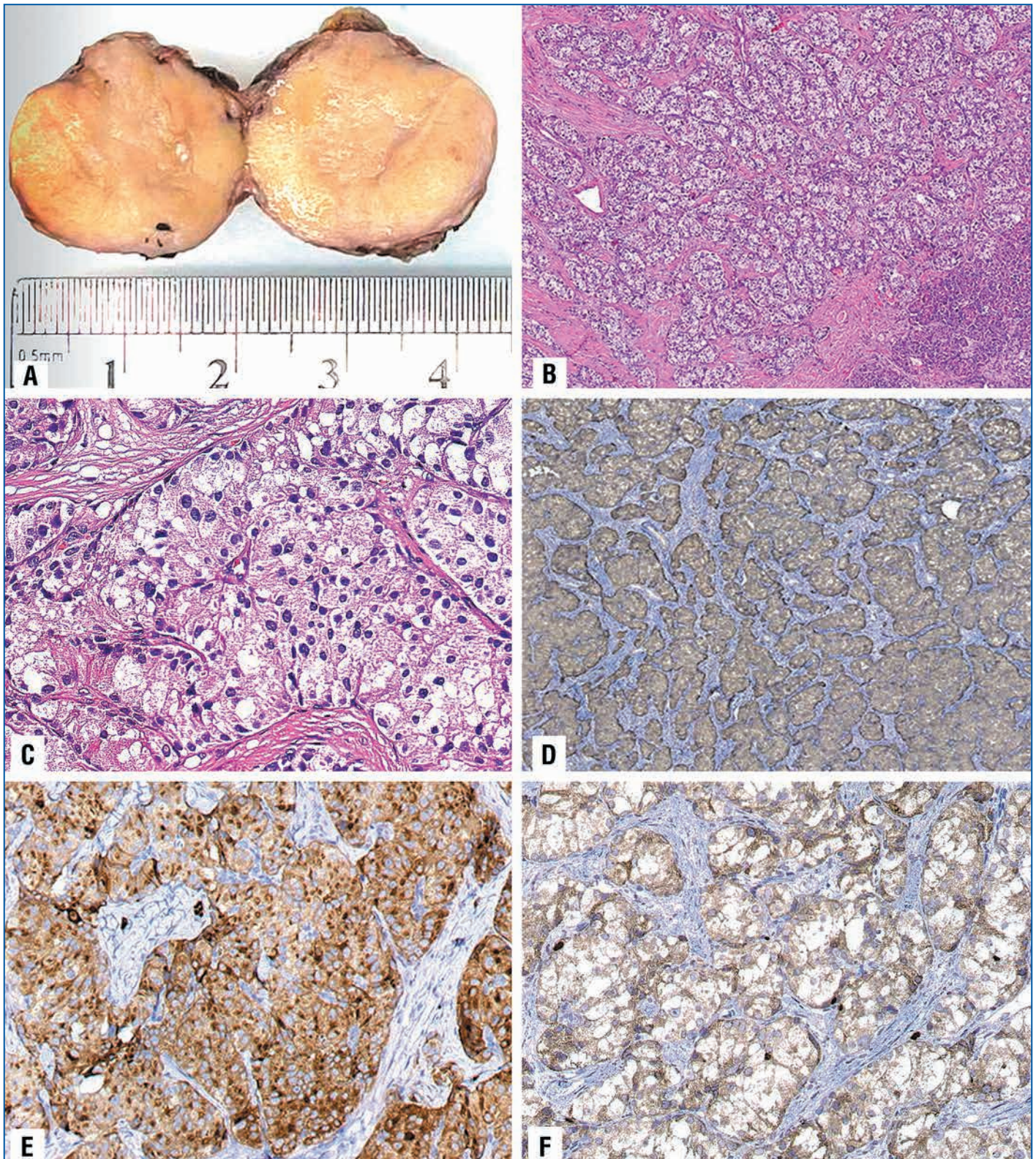


Рис. 2. Макро- и микроскопическая картина опухоли: А — общий вид опухоли на разрезе; В — трабекулярно-солидный тип строения опухоли; С — опухолевые комплексы, состоящие из монотипных клеток, разделены соединительноткан-ными гиалинизированными тяжами; D — экспрессия соматостатина опухолевыми клетками; E — экспрессия хромогранина А опухолевыми клетками; F — экспрессия маркера пролиферации Ki-67 — отдельные позитивно окрашенные ядра клеток. В, С — окраска гематоксилином и эозином, D–F — иммуногистохимическая реакция; В, D, F — $\times 100$; С, E — $\times 200$

С учетом неопределенных клинико-лабораторных дан-ных была проведена проба с голоданием, во время которой у пациентки проявилась симптоматика гипогликемии (резкая слабость, потливость, головокружение, нарушение сознания) в течение первых 3 ч пробы, уровень глюкозы сни-

зился до 2,5 ммоль/л. Результаты оценки уровня гормонов крови во время гипогликемии: инсулин 406 мЕд/мл (норма 2,3–28,4 мЕд/мл), С-пептид 17,1 нг/мл (норма 0,78–5,19 нг/мл), СА 19–9 2,0 МЕ/мл (норма 0–37 МЕ/мл), проинсулин 147,6 пмоль/мл (норма 0,7–4,3 пмоль/мл).

На основании анамнестических, клинических, лабораторно-инструментальных данных был установлен диагноз инсулиномы. Пациентке проведено оперативное лечение — атипичная резекция ПЖ. Удаленная опухоль была представлена хорошо отграниченным образованием округлой формы диаметром 2,2 см плотноэластической однородной консистенции, на разрезе поверхность имела желто-белый цвет (рис. 2А). При морфологическом исследовании (рис. 2В, С) опухоль имела трабекулярно-гнездный тип строения. Комплексы клеток разделены тяжами гиалинизированной стромы, опухолевые клетки мноморфные, цилиндрической и кубической формы с обильной светлой эозинофильной цитоплазмой, с центрально расположенными округлыми ядрами и зернистым хроматином (крупно- и мелкозернистый хроматин по типу «соли и перца»). Картин митозов нет. Окончательная верификация проводилась иммуногистохимическим методом, согласно которому в опухолевых клетках определялась выраженная экспрессия нейроэндокринных маркеров: маркер мелких везикул — синаптофизин, маркер плотных секреторных гранул — хромогранин А, нейронспецифическая енолаза. Экспрессия маркера пролиферации Ki-67 составляла не более 3% (рис. 2D–F). Таким образом, морфологическая картина соответствовала высокодифференцированной ПанНЭО, G1, 8240/3.

В послеоперационном периоде эпизодов гипогликемий зарегистрировано не было, состояние пациентки было удовлетворительным. На этапе последующего амбулаторного наблюдения эпизодов гипогликемии не отмечалось, уровень глюкозы крови натощак варьировал от 7,4 до 9,6 ммоль/л, на основании чего был верифицирован сахарный диабет 2 типа. Пациентка соблюдает соответствующие рекомендации по модификации образа жизни, получает сахароснижающую терапию (метформин пролонгированного действия 1,5 г/сут), наблюдается у эндокринолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует классические клинические проявления доброкачественной инсулиномы, информативность основных лабораторно-инструментальных методов диагностического поиска, включая типичные результаты пробы с голо-

данием, первого этапа визуализации (МСКТ-позитивная инсулинома) и иммуногистохимического исследования, в также эффективность оперативного лечения как метода выбора терапии солитарных доброкачественных инсулином. В клиническом наблюдении обращает на себя внимание тот факт, что органический гиперинсулинизм маскировал клинические проявления сахарного диабета 2 типа у пациентки с факторами риска последнего (возраст ≥ 45 лет, ожирение, низкая физическая активность, артериальная гипертензия).

Литература

1. Ambrosini V., Kunikowska J., Baudin E. et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in neuroendocrine neoplasms. *Eur J Cancer*. 2021;146:56–73. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.01.008.
2. De Herder W.W., Zandee W.T., Hofland J. Insulinoma. In: Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R. et al., eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2020. PMID: 25905215.
3. Svensson E., Muth A., Hedenström P. et al. The incidence of insulinoma in Western Sweden between 2002 and 2019. *Ann Gastroenterol*. 2022;35(4):434–440. DOI: 10.20524/aog.2022.0707.
4. Sada A., Glasgow A.E., Vella A. et al. Malignant Insulinoma: A Rare Form of Neuroendocrine Tumor. *World J Surg*. 2020;44(7):2288–2294. DOI: 10.1007/s00268-020-05445-x.
5. Моргошья Т.Ш. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: от теории к практическим рекомендациям. *Педиатр*. 2018;9(1):90–99. [Morgoshia T.Sh. Neuroendocrine tumors of the pancreas: from theory to practical recommendations. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):90–99 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/PED9190-99.
6. Bansal N., Weinstock R.S. Non-Diabetic Hypoglycemia. In: Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R. et al., eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2020. PMID: 27099902.
7. Refardt J., Hofland J., Wild D., Christ E. New Directions in Imaging Neuroendocrine Neoplasms. *Curr Oncol Rep*. 2021;23(12):143. DOI: 10.1007/s11912-021-01139-2.
8. Luo Y., Chen X. Imaging of Insulinoma by Targeting Glucagonlike Peptide-1 Receptor. *PET Clin*. 2021;16(2):205–217. DOI: 10.1016/j.cpet.2020.12.008.
9. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Endocrinology. National leadership. Ed. Dedova I.I., Melnichenko G.A. 2nd ed., reprint. and add. M.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.)].
10. Elshimy G., Techathaveewat P., Alsayed M. et al. R. Simple Reason for Hypoglycemia: ACE Inhibitor-induced Severe Recurrent Hypoglycemia in a Nondiabetic Patient. *Cureus*. 2019;11(8):e5449. DOI: 10.7759/cureus.5449.
11. Ким Е.И., Ершова Е.В., Мазурина Н.В. и др. Постбариатрические гипогликемии: взгляд эндокринолога. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(4):471–483. [Kim E.I., Ershova E.V., Mazurina N.V. et al. A view at postbariatric hypoglycemia by endocrinologist. *Obesity and metabolism*. 2021;18(4):471–483 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/omet12785.
12. De Castro T., Beier C., Terkamp C. et al. Insulinautoimmunsyndrom: Eine seltene, aber wichtige Differentialdiagnose der Hypoglykämie [Insulin autoimmune syndrome: A rare, but important differential diagnosis of hypoglycemia]. *Internist (Berl)*. 2022;63(2):217–220 (in German). DOI: 10.1007/s00108-021-01180-0.
13. Zhuo F., Anastasopoulou C. Insulinoma. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 31335019.

Недементные когнитивные нарушения у пациентов молодого и среднего возраста: возможности препарата БРЕЙНМАКС® (клиническое наблюдение)

Профессор Е.В. Екушева^{1,2}, к.м.н. В.Б. Войтенков^{1,3}

¹Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

²ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород

³ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Когнитивные нарушения (КН) наблюдаются в практике врачей разных специальностей, что обуславливает необходимость их своевременной диагностики и патогенетически обоснованной терапии. В последние годы наблюдается тенденция роста числа больных молодого и среднего возраста с КН, которые оказывают существенное влияние на качество жизни, нарушая профессиональную и социальную адаптацию. Представлено клиническое наблюдение пациента 43 лет, обратившегося с жалобами на рассеянность, забывчивость, нарушение концентрации внимания, сосредоточения и сниженную работоспособность в процессе профессиональной деятельности. Указанные изменения наблюдались в последние 2–3 года и усугубились после дважды перенесенного COVID-19, не требовавшего госпитализации. Соматический статус был отягощен артериальной гипертензией II стадии, ожирением 1-й степени, гиперлипидемией. Результаты тестирования (MoCA, MMSE, MFI-20, тест Шульце, DSST и SF-36) выявили умеренные КН. Следование рекомендациям (рациональная диета, контроль массы тела и умеренная физическая нагрузка, регулярный прием антигипертензивных средств, статинов и два 2-недельных курса препарата БРЕЙНМАКС® с 10-дневным перерывом) способствовало существенной положительной динамике, по данным повторного тестирования. Полученные данные позволяют рекомендовать более широкое применение препарата БРЕЙНМАКС® в терапии пациентов с недементными КН.

Ключевые слова: когнитивные функции, недементные нарушения, нейропротектор, качество жизни, COVID-19.

Для цитирования: Екушева Е.В., Войтенков В.Б. Недементные когнитивные нарушения у пациентов молодого и среднего возраста: возможности препарата БРЕЙНМАКС® (клиническое наблюдение). РМЖ. 2023;2:33–36.

ABSTRACT

Cognitive impairment no dementia in young and middle-aged patients: potential benefits of the drug BRAINMAX® (case report)

E.V. Ekusheva^{1,2}, V.B. Voitenkov^{1,3}

¹Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation, Moscow

²Belgorod State National Research University, Belgorod

³Children's Scientific Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency of Russia, St. Petersburg

Physicians of different specialties in their clinical practice may deal with patients who have cognitive disorders (CIs) that require timely diagnosing and administering pathogenetic therapy. Recent years have seen an increasing trend in the prevalence of CIs among young and middle-aged patients which have a significant impact on their quality of life, affecting the professional and social adaptation. The article describes the clinical case of a 43-year-old patient complaining about distraction, absent-mindedness, difficulty focusing, impaired concentration and reduced working capacity in the professional activity. The above changes have occurred in the last 2–3 years and aggravated after the patient had COVID-19 twice that did not require hospitalization. The physical status was affected by stage 2 arterial hypertension, stage 1 obesity, and hyperlipidemia. The testing results (MoCA, MMSE, MFI-20, Schulte test, DSST and SF-36) demonstrated the presence of moderate CI. Patient's compliance with the recommendations (a balanced diet, body weight control and moderate physical load, regular use of antihypertensive medications, statins, and two 2-week courses with the drug BRAINMAX® administered 10 days apart) contributed to the positive changes demonstrated by the re-testing results. The received data suggest that the drug BRAINMAX® can be recommended for a broader use in the treatment of CI no dementia cases.

Keywords: cognitive functions, cognitive impairment no dementia, neuroprotector, quality of life, COVID-19.

For citation: Ekusheva E.V., Voitenkov V.B. Cognitive impairment no dementia in young and middle-aged patients: potential benefits of the drug BRAINMAX® (case report). RMJ. 2023;2:33–36.

ВВЕДЕНИЕ

Когнитивные функции являются одними из наиболее сложных функций головного мозга, посредством которых осуществляется взаимосвязь человека с окружающим миром и реализуются такие процессы, как восприятие, мышление, внимание, речь, память и двигательные навыки. Согласно последней редакции американского руководства по диагно-

стике и статистике психических расстройств DSM-V (англ.: Diagnostic and Statistical Manual of mental diseases, 5th), когнитивное расстройство представляет собой снижение одной или нескольких познавательных функций по сравнению с ранее имевшимся уровнем [1], как правило, на передний план выходят нарушения внимания, памяти и интеллектуальной деятельности. Когнитивные нарушения (КН) мо-

гут быть разной степени выраженности — от субклинических или субъективных, легких и умеренных расстройств (недементные нарушения) до выраженных, достигающих степени деменции. Они наблюдаются в практике врачей разных специальностей при большом количестве заболеваний и патологических состояний, что обуславливает необходимость своевременной диагностики КН еще до развития клинической деменции, поскольку позволяет применять таргетную, патогенетически обоснованную терапию и таким образом замедлять текущий патологический процесс, а в ряде случаев существенно влиять на дальнейшее когнитивное функционирование пациентов [2].

В последние годы наблюдается отчетливая тенденция роста числа больных молодого и среднего возраста с КН, которые могут приводить не только к снижению качества жизни, но и к нарушению профессиональной и социальной деятельности, а в ряде случаев к инвалидизации и полной зависимости от окружающих. Именно поэтому в последние десятилетия существенно возрос интерес к недементным КН именно в когорте лиц молодого и среднего возраста, диагностике которых большая часть клиницистов не придает должного значения. По данным одного из последних исследований [3], 69,25% людей молодого возраста (до 44 лет) предъявляют жалобы на нарушение концентрации внимания и памяти при отсутствии значимых отклонений при клинико-неврологическом обследовании. А у 6,7% лиц, отмечающих субъективную когнитивную дисфункцию, в течение года развиваются легкие и умеренные КН, причем в зоне наибольшего риска (в 18,9% случаев) находятся пациенты с жалобами на снижение памяти и других когнитивных функций по сравнению с имевшимися ранее [4].

В молодом и среднем возрасте КН могут развиваться при широком круге патологических состояний: при артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий и других сердечно-сосудистых заболеваниях; при дефиците железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты, гипергомоцистеинемии и других метаболических нарушениях; при тревожно-депрессивных расстройствах на фоне длительно существующего стресса; при сахарном диабете, гипотиреозе и других эндокринологических, аутоиммунных и инфекционных заболеваниях, в частности вследствие неоднократно перенесенной SARS-CoV-2-инфекции (COVID-19) [5]. КН являются наиболее частыми проявлениями постковидного синдрома наряду с быстрой утомляемостью или слабостью. Так, по данным онлайн-опроса 4182 пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, у 85,1% отмечался «туман в голове» (англ.: brain fog), у 74,8% — снижение концентрации внимания, особенно при выполнении интеллектуальной работы (64,9% случаев), у 57,6 и 54,1% — нарушение управляющих функций и проблемы в принятии решений соответственно и у 49,1% — замедленность мышления [6]. Анализ российской популяции пациентов обнаружил почти у половины (47,1%) из 2649 госпитализированных больных с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 хотя бы один симптом через 6–8 мес. после выписки из стационара [7], причем лидирующими в этом перечне были астенические и когнитивные расстройства.

На сегодняшний день приходится констатировать среди врачей разных специальностей недостаточную осведомленность о распространенности КН у лиц молодого и среднего

возраста, что приводит к отсутствию настороженности, несерьезному или невнимательному отношению к предъявляемым жалобам, недостаточной верификации наиболее ранних проявлений когнитивного дефицита, как и к сомнению врача в необходимости лечения неспецифических проявлений при отсутствии каких-либо неврологических и психических отклонений в такой возрастной категории. Между тем при адекватной, патогенетически обоснованной терапии и коррекции имеющихся сосудистых и метаболических факторов риска у пациентов молодого и среднего возраста удается добиться стабилизации когнитивного статуса и регресса имеющегося дефицита. С этой целью, наряду с общепринятыми подходами [8], могут быть использованы лекарственные средства, эффект которых направлен прежде всего на оптимизацию энергетических процессов в головном мозге [9].

Одним из таких комплексных сбалансированных препаратов является БРЕЙНМАКС® (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия)¹ — новое лекарственное средство из группы нейрпротекторов и антиоксидантов, представляющее собой оригинальное сочетание янтарно-кислого комплекса с триметилгидразином, связанных между собой водородными связями и электростатическим межмолекулярным взаимодействием, что обеспечивает лучшее связывание с рецепторами клеток-мишеней и более выраженное фармакокинетическое и фармакодинамическое действие.

В многоцентровом рандомизированном контрольно-сравнительном клиническом исследовании [5] с участием 60 пациентов молодого и среднего возраста (от 18 до 55 лет) с легкими и умеренными КН (не менее 26 баллов по шкале MoCA и не менее 24 баллов по шкале MMSE) в отсутствие вторичных причин возникновения КН было убедительно продемонстрировано, что применение препарата БРЕЙНМАКС® приводило к существенному улучшению показателей когнитивной деятельности по всем использованным шкалам и тестам (шкалы MoCA, MMSE и тесты Шульце, DSST (англ.: Digit Symbol Substitution Test — тест замены цифровых символов)). Особенностью данной выборки было наличие у всех пациентов в анамнезе указания на ранее перенесенный COVID-19, который почти в четверти случаев потребовал госпитализации. Более половины имели сопутствующую патологию, преимущественно артериальную гипертензию (48,3%). Группы пациентов, сопоставимые по полу и возрасту, получали БРЕЙНМАКС® по 2 капсулы (утром и вечером, примерно в 18:00) двумя 14-дневными курсами с 10-дневным перерывом (1-я группа) или одним 14-дневным курсом (2-я группа). Дизайном исследования были предусмотрены оценка состояния по обозначенным выше шкалам и выявление возможных нежелательных реакций на фоне приема препарата через 15 дней (визит 2) и через 40 дней (визит 3) после включения в исследование (визит 1).

По данным проведенного исследования [5] препарат БРЕЙНМАКС® показал клиническую эффективность, высокий профиль безопасности и хорошую переносимость в терапии пациентов молодого и среднего возраста с недементными КН: отмечено улучшение концентрации и поддержания внимания, рабочей памяти, зрительно-конструктивных навыков, объема и скорости переключения внимания, скорости обработки информации и исполнительных функций. Также наблюдалось снижение выраженности астенических проявлений согласно шкале MFI-20

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата БРЕЙНМАКС®. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fe7b572c-1dbe-4ff5-a0ed-3a56c8d45d6e (дата обращения: 12.11.2022).

(англ.: Multidimensional Fatigue Inventory-20 — шкала субъективной оценки астении) и улучшение качества жизни согласно анкете SF-36 (англ.: Short Form — анкета оценки качества жизни). Обращает на себя внимание, что статистически значимое улучшение наблюдалось в обеих группах, но достоверно лучший и существенный эффект отмечался после повторного курса приема препарата (см. рисунок).

Телефонный опрос всех участников исследования через 1 мес. после его завершения на предмет удовлетворенности терапией и сохранения ее эффекта обнаружил, что хороший и отличный эффект препарата БРЕЙНМАКС® отмечали 83,3 и 70% пациентов в 1-й и 2-й группах соответственно, при этом отличный результат терапии наблюдали 53,3% пациентов после двух курсов лечения и 13,3% — после одного курса. Спустя 1 и 2 мес. после окончания терапии подавляющее большинство пациентов (100 и 86,7% в 1-й группе и 96,7 и 80% во 2-й группе соответственно) отмечали отсутствие ранее беспокоящих КН или их редкое возникновение, при этом статистически значимо лучший результат продемонстрировали представители 1-й группы, получавшие более длительную терапию препаратом БРЕЙНМАКС®.

В представленном ниже клиническом наблюдении рассматривается динамика общего состояния и когнитивной сферы у пациента с КН на фоне применения двух курсов препарата БРЕЙНМАКС®.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Т., 43 года, обратился с жалобами на рассеянность, забывчивость, нарушение концентрации внимания, сосредоточения и сниженную работоспособность в процессе профессиональной деятельности в последние 2–3 года, а также повышенную утомляемость и вялость в течение дня.

При активном расспросе: при проведении совещаний нередко трудно подобрать подходящий термин или нужное определение, не всегда может быстро найти синоним к забытому слову или сразу принять решение во время переговоров; стало гораздо сложнее переключаться с одного вида деятельности на другой; существенно снизилась продуктивность при выполнении умственной деятельности, особенно при более сложной и длительной нагрузке. Отмечает, что периодически возникает неуверенность в том, какое слово нужно произнести в ходе выступления; сложнее разговаривать на иностранном языке, которым раньше владел почти свободно. Появилась необходимость записывать необходимые дела или мероприятия, связанные с профессиональной и повседневной деятельностью, чего ранее никогда не требовалось, поскольку все запоминал без проблем. Кроме того, стал быстрее утомляться при обычной физической активности (прогулка пешком более часа), чего раньше не наблюдалось. Все это значительно снижает качество жизни пациента Т. и препятствует эффективной реализации его возможностей на работе, взаимоотношениям в семье и общению с окружающими.

Из анамнеза известно, что указанные нарушения возникли около двух с половиной лет назад, 1,5 года назад пациент проходил диспансеризацию по месту работы, в ходе которой была обнаружена гиперлипидемия и поставлен диагноз артериальной гипертензии II стадии (периодическое повышение артериального давления (АД) до 160/100 мм рт. ст.) и ожирения 1-й степени. Рекомендованные препараты из группы статинов и антигипертен-

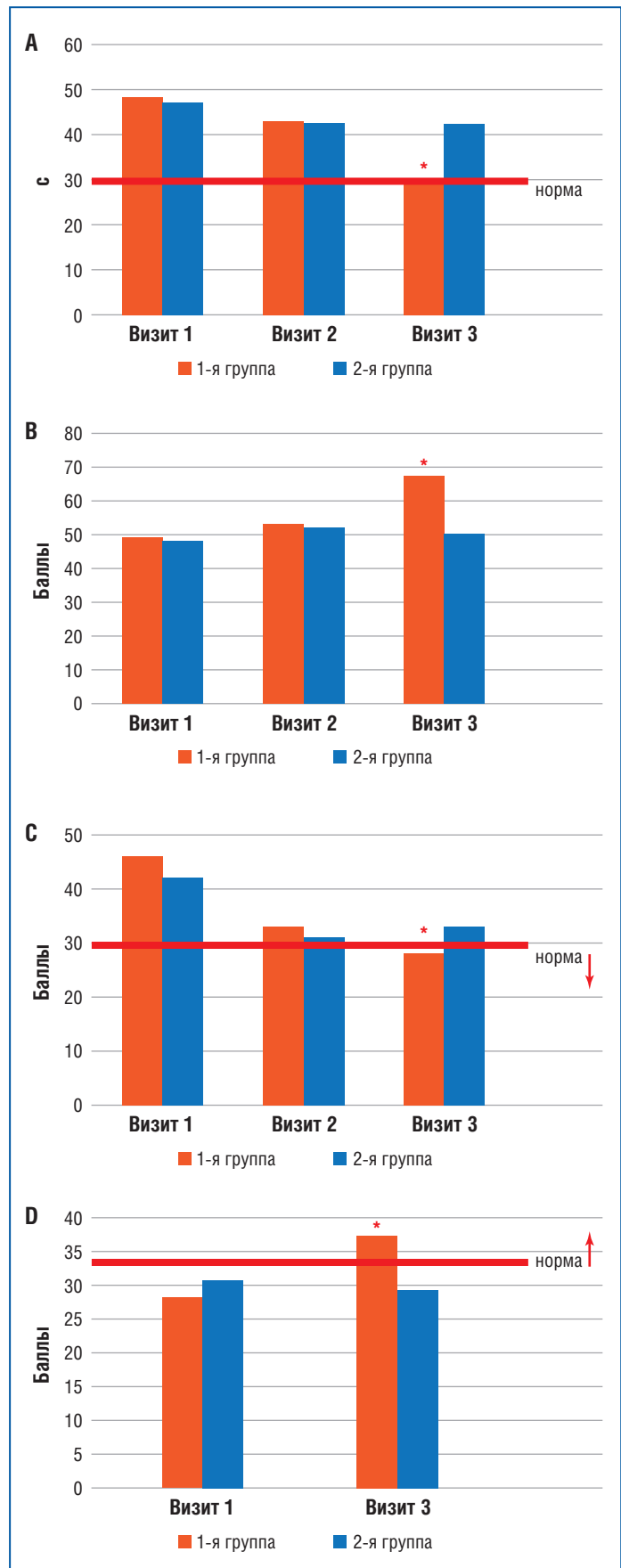


Рисунок. Динамика показателей тестов Шульте (А), DSST (Б), шкал MFI-20 (В) и SF-36 (Г) в исследуемых группах.

* — статистическая значимость различий по сравнению с исходным уровнем, $p < 0,0001$.

живные средства не всегда принимает регулярно, при этом АД не поднимается выше 135/90 мм рт. ст., старается соблюдать диету, похудел на 9 кг. За последние 2 года дважды перенес COVID-19, госпитализации не потребовалось. У бабушки, матери и ее сестры отмечалась артериальная гипертензия, бабушка умерла от инфаркта миокарда.

Из анамнеза жизни: работает руководителем отдела в области здравоохранения и медицинской деятельности, профессиональных вредностей нет, работа не связана со стрессом, но периодически требует составления и редактирования большого количества служебной документации.

Клинико-неврологический осмотр: сознание ясное, при общении контактен и адекватен, правильно ориентирован в месте и времени. АД 135/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 85 в 1 мин, индекс массы тела 32 кг/м² (рост 185 см, масса тела 110 кг). Двигательных, чувствительных, координаторных и вегетативных нарушений нет. Результаты тестирования когнитивной сферы и функционального состояния (визит 1) представлены в таблице.

Данные обследования: биохимический анализ крови: повышение показателей холестерина, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов и коэффициента атерогенности. Иные исследования (коагулограмма, гормоны щитовидной железы, клинические анализы крови и мочи) значимой патологии не выявили. МРТ головного мозга (1,5 Тл): расширение субарахноидальных пространств, более выраженное в теменно-височных областях, множественные очаги в белом веществе больших полушарий, перивентрикулярный лейкоареоз. Дуплексное исследование брахиоцефальных артерий: S-образная извитость обеих внутренних сонных артерий, нестенозирующий атеросклероз правой и левой сонных артерий (35 и 30% просвета соответственно).

Таким образом, у пациента Т. отмечается артериальная гипертензия II стадии (I10), ожирение 1-й степени (E66), гиперлипидемия (E78), синдром умеренных КН. *Рекомендовано:* соблюдение поведенческих рекомендаций (рациональная диета, контроль массы тела и умеренная физическая нагрузка), регулярный прием антигипертензивных средств, статинов и 2-недельный курс препарата БРЕЙНМАКС® по 1 капсуле утром и 1 капсуле не позднее 18:00 с повторным приемом по аналогичной схеме через 10 дней.

При повторной консультации (визит 2) пациент отметил, что «голова стала более ясной», реже путает последовательность намеченных мероприятий, легче справляется с длительной интеллектуальной нагрузкой, стал более активным. Повторное тестирование обнаружило положительную динамику (см. таблицу). *Рекомендовано:* соблюдение поведенческих рекомендаций, регулярный прием антигипертензивных средств, статинов и после 10-дневного перерыва повторный курс препарата БРЕЙНМАКС® по аналогичной схеме 14 дней с повторным приемом через 25–26 дней.

При повторной консультации (визит 3) у пациента наблюдается отчетливый клинический эффект в виде улучшения концентрации внимания, сосредоточения, работоспособности и итоговой продуктивности в процессе профессиональной деятельности, все реже и не так подробно записывает в еженедельник будущие события или мероприятия; гораздо меньше устает к концу рабочего дня, несмотря на насыщенный рабочий график. Отмечает, что эпизоды длительного поиска синонимов забытого русского либо иностранного слова стали более редкими. Наблюдает в целом улучшение общего самочувствия и настроения, старается больше двигаться. Повторное те-

Таблица. Динамика показателей когнитивных функций и функционального состояния пациента Т.

Шкала	Норма	Визит 1	Визит 2	Визит 3
MMSE, баллы	29–30	26	-	28
MoCA, баллы	Не менее 26	26	-	29
Тест Шульце, с	Не более 30	48	36	28
DSST, баллы	Более 50	38	48	56
MFI-20, баллы	Не более 30	52	38	28
SF-36 (подшкалы 3, 16, 17 и 18), баллы	33–40	26	-	34

стирование обнаружило существенную положительную динамику (см. таблицу).

Пациенту Т. было рекомендовано следовать поведенческим рекомендациям по организации здорового образа жизни, регулярно принимать антигипертензивную терапию и лекарственные средства из группы статинов. С учетом выраженного положительного эффекта от лечения и его хорошей переносимости показаны регулярные курсы препарата БРЕЙНМАКС® по аналогичной схеме 1–2 раза в год.

ОБСУЖДЕНИЕ

В приведенном клиническом наблюдении у пациента молодого возраста в качестве основных причин формирования КН, по-видимому, выступили изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (дислипидемия, артериальная гипертензия), обусловленные, в частности, избыточной массой тела. Кроме того, нельзя исключить вклад перенесенной дважды SARS-CoV-2-инфекции [10], так как в исследованиях показана связь между перенесенной SARS-CoV-2-инфекцией и появлением или ухудшением жалоб на КН, причем вне четкой зависимости от тяжести заболевания [11]. Комплексный подход к ведению пациента, предусматривающий воздействие на различные звенья патогенеза и двухкурсовой прием препарата БРЕЙНМАКС®, обеспечил эффективную коррекцию выявленных нарушений, улучшение общего самочувствия и качества жизни. Стабильная положительная динамика показателей когнитивных функций может свидетельствовать в том числе о кумулятивном эффекте действующих веществ препарата БРЕЙНМАКС®, способствующих устранению нежелательных эффектов ишемически-гипоксического повреждения тканей, лежащих в основе патогенеза и сердечно-сосудистых нарушений, и изменений, вызванных SARS-CoV-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся данные о механизме действия препарата БРЕЙНМАКС®, результаты клинических исследований и представленное клиническое наблюдение позволяют активно рекомендовать более широкое использование данного препарата в терапии пациентов с недементными КН. Есть основания полагать, что включение этого препарата в схемы лечения пациентов с деменцией, вероятно, также может обеспечить положительные клинические результаты, однако данное предположение требует проведения отдельных исследований. ▲

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

На приеме у невролога пациент молодого возраста с неспецифической болью в спине. Диагностический алгоритм

Д.м.н. О.А. Шавловская

АНО ВО «МУВМ», Москва

РЕЗЮМЕ

В 27–40% случаев генератором хронической боли в нижней части спины (хБНЧС) является воспаление или дегенеративные изменения фасеточных суставов (ФС). При этом остеоартрит (ОА) ФС поясничного отдела позвоночника в 24–82% случаев регистрируют у лиц моложе 40 лет. Согласно классификации ВОЗ в 2022 г. определены градации возраста, в которых возраст 18 лет – 44 года соответствует возрастному периоду «молодость». В связи с этим активное выявление молодых пациентов с неспецифической болью в спине приобретает особую актуальность, так как игнорирование данной жалобы в последующем ведет к формированию хБНЧС. Представленный алгоритм может помочь врачу выбрать тактику ведения пациента молодого возраста с неспецифической болью в спине, назначить терапию и провести профилактические мероприятия, направленные на предупреждение рецидивов и хронизации болевого синдрома.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, молодой пациент, остеоартрит, фасеточный сустав, позвоночник, алгоритм.

Для цитирования: Шавловская О.А. На приеме у невролога пациент молодого возраста с неспецифической болью в спине. Диагностический алгоритм. РМЖ. 2023;2:37–37.

АБСТРАКТ

Nonspecific back pain young patient at the neurologist's visit. Diagnostic algorithm

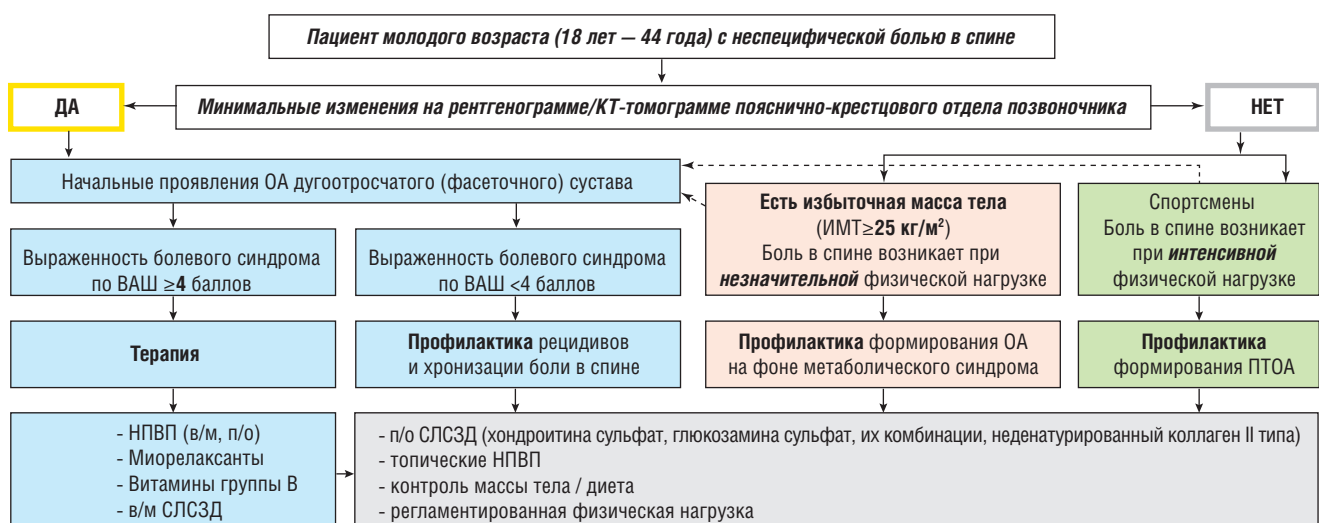
O.A. Shavlovskaya

International University of Restorative Medicine, Moscow

In 27–40% of cases, inflammation or degenerative changes of the facet joints (FJ) are the generator of chronic lower back pain (cLBP). At the same time, lumbar FJ osteoarthritis (OA) is registered in 24–82% of cases in persons younger than 40 years. In 2022, age gradations were determined according to the WHO classification, in which the age of 18–44 years corresponded to the age period «youth». In this regard, the active identification of young patients with nonspecific back pain is of particular relevance, since ignoring this complaint subsequently leads to the formation of cLBP. The presented algorithm can help the doctor to choose the tactics of managing nonspecific back pain young patient, prescribe therapy and carry out preventive measures aimed at relapses preventing and pain syndrome chronization.

Keywords: lower back pain, young patient, osteoarthritis, facet joint, spine, algorithm.

For citation: Shavlovskaya O.A. Nonspecific back pain young patient at the neurologist's visit. Diagnostic algorithm. RMJ. 2023;2:37–37.



ОА – остеоартрит, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ВАШ – визуальная аналоговая шкала, ИМТ – индекс массы тела, ПТОА – посттравматический ОА, СЛСЗД – симптоматические лекарственные средства замедленного действия.

Применение теноксикама при активном аксиальном спондилоартрите: клинический и лабораторный ответ на терапию

Д.м.н. А.П. Ребров, д.м.н. Н.М. Никитина, к.м.н. Н.А. Магдеева, Л.Р. Богдалова

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить клиничко-лабораторный ответ на терапию теноксикамом (Тексаред®) у пациентов с активным аксиальным спондилоартритом (акСпА).

Материал и методы: в исследование включены 26 пациентов с активным акСпА и показателем BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) $\geq 4,0$, принимавшие ранее различные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). После предварительного обследования, при соответствии критериям включения, пациентам назначили постоянный прием теноксикама (Тексаред®) 20 мг/сут перорально. Исходно и через 30 дней пациенты заполняли электронные опросники для оценки активности заболевания, выраженности боли и скованности. Пациенты оценивали боль в нижней части спины в общем и интенсивность ночной боли в частности по визуально-аналоговой шкале. Врач рассчитывал показатели BASDAI и ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-СРБ), оценивал активность заболевания, эффективность и переносимость проводимой терапии. Исходно и через 30 дней у всех пациентов исследовали биохимические показатели крови, показатели общего анализа крови и мочи, уровни интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-17, фактора некроза опухоли α (ФНО- α).

Результаты исследования: у больных акСпА с высокой и очень высокой активностью, принимавших ранее различные НПВП, отмечено снижение активности заболевания на фоне терапии теноксикамом. При регулярном приеме препарата эффект развивается уже в течение первых 2 нед., а через 4 нед. отчетливо уменьшается выраженность боли в нижней части спины и продолжительность утренней скованности, снижается показатель BASDAI. Кроме того, на фоне терапии Тексаредом через 30 дней у пациентов было отмечено снижение уровней С-реактивного белка (СРБ), ИЛ-6 и ИЛ-17.

Заключение: положительное влияние на течение заболевания, динамика изменений уровней СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-17 на фоне терапии Тексаредом в течение всего 4 нед. вселяет определенный оптимизм при планировании дальнейших исследований эффективности лечения активного акСпА.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), теноксикам, постоянный прием НПВП, интерлейкин 6, интерлейкин 17, фактор некроза опухоли α .

Для цитирования: Ребров А.П., Никитина Н.М., Магдеева Н.А., Богдалова Л.Р. Применение теноксикама при активном аксиальном спондилоартрите: клинический и лабораторный ответ на терапию. РМЖ. 2023;2:38–42.

ABSTRACT

Tenoxicam in active axial spondyloarthritis: clinical and laboratory response to therapy

A.P. Rebrov, N.M. Nikitina, N.A. Magdeeva, L.R. Bogdalova

V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University, Saratov

Aim: to study the clinical and laboratory response to tenoxicam (Texared®) therapy in patients with active axial spondyloarthritis (SpA).

Patients and Methods: the study included 26 patients with active axial SpA and BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4.0 who had previously taken various nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). After a preliminary examination, in accordance with the inclusion criteria, patients were prescribed the regular administration of tenoxicam (Texared®) 20 mg/day orally. Initially and after 30 days, patients filled out electronic questionnaires to assess the disease activity, the severity of pain and stiffness. The patients assessed the pain in the lower back in general and the intensity of pain at night in particular on a visual analog scale (VAS). The doctor calculated BASDAI, ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-CRP), the disease activity, the efficacy and therapy tolerability. Initially and after 30 days, blood chemistry value, complete blood count and urine test, levels of interleukin 6 (IL-6), interleukin 17 (IL-17), tumor necrosis factor α (TNF- α) were examined in all patients.

Results: there was a decrease in the disease activity in the setting of therapy with tenoxicam in patients with axial SpA of high and very high activity, who had previously taken various NSAIDs. With regular administration of Texared, the effect developed within the first 2 weeks. After 4 weeks, the pain severity in the lower back and the duration of morning stiffness clearly decreased, as well as the BASDAI index. Besides, in the setting of Texared therapy for 30 days, patients showed a decrease in the levels of C-reactive protein (CRP), IL-6 and IL-17.

Conclusion: the positive effect on the disease course, the trend of changes in the levels of CRP, IL-6 and IL-17 during Texared® therapy for only 4 weeks inspired some optimism when planning further studies of the treatment efficacy of active axial SpA.

Keywords: axial spondyloarthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), tenoxicam, regular administration of NSAIDs, interleukin 6, interleukin 17, tumor necrosis factor α .

For citation: Rebrov A.P., Nikitina N.M., Magdeeva N.A., Bogdalova L.R. Tenoxicam in active axial spondyloarthritis: clinical and laboratory response to therapy. RMJ. 2023;2:38–42.

ВВЕДЕНИЕ

Спондилоартриты (СпА) представляют собой группу заболеваний, включающую периферические и аксиальные СпА (акСпА). Для клинической картины СпА характерны воспалительная боль в спине; синовит (асимметричный с преимущественным поражением суставов нижних конечностей); дактилит; боли в местах прикрепления сухожилий, суставных капсул, связок к кости (энтезит); а также поражение кожи (псориаз), поражение глаз (увеит), хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) [1]. В течение двух десятилетий большое внимание было привлечено к роли интерлейкина (ИЛ) 17 и ИЛ-23 в патогенезе СпА, а результаты этих исследований позволили разработать таргетные методы лечения [2].

В 1996 г. был открыт фактор, оказывающий влияние на выработку синовиоцитами ИЛ-6 и ИЛ-8 при ревматоидном артрите, названный ИЛ-17А [3]. Впоследствии были идентифицированы другие варианты ИЛ-17, включая ИЛ-17F, гомологичный ИЛ-17А приблизительно на 50%. Обе эти изоформы ассоциируются с выработкой фактора некроза опухоли α (ФНО- α) [4, 5].

Интерлейкин 17 продуцируют Т-клетки, например CD8⁺ Т-клетки, $\gamma\delta$ Т-клетки, врожденные лимфоидные клетки 3-го типа и Т-клетки естественных киллеров [6]. Другие типы клеток, такие как нейтрофилы и тучные клетки, не экспрессируют мРНК ИЛ-17, но могут депонировать экзогенный ИЛ-17 [7–10].

Поскольку применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов со СпА рассматривают в качестве патогенетического лечения, эти препараты применяют как для первой линии стартовой терапии, так и для базисной длительной терапии [11–14]. Доказано, что у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) длительный постоянный прием НПВП ассоциируется с уменьшением прогрессирования структурных изменений позвоночника, замедлением роста синдесмофитов [15, 16]. В то же время представляют несомненный интерес вопросы: каков характер изменения уровней интерлейкинов на фоне терапии НПВП, а также существует ли взаимосвязь между динамикой клинических проявлений заболевания и лабораторными маркерами.

Теноксикам относится к группе неселективных НПВП [17], обладает выраженным противовоспалительным, анальгетическим действием, помогает блокировать свободные радикалы, свободный гистамин, уменьшает поствоспалительное склерозирование тканей, активность коллагеназы и протеогликаназы. Его влияние на цитокины, ключевые в патогенезе СпА (ИЛ-17, ФНО- α , ИЛ-6), требует дальнейшего изучения, что и явилось целью нашего исследования.

Цель исследования: изучить клинико-лабораторный ответ на терапию теноксикамом (Тексаред®) у пациентов с активным акСпА, ранее принимавших различные НПВП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследуемая популяция — пациенты с активным акСпА, включая АС, ранее принимавшие различные НПВП.

Дизайн и методология исследования: открытое одноцентровое проспективное наблюдение. В исследование предполагалось включать пациентов с активным акСпА, получавших терапию НПВП не менее месяца, но не достигших значений BASDAI $\leq 4,0$ (день 0). На неделе 0 пациентам планировалось назначение теноксикама (Тексаред®) в суточной

дозе 20 мг (по 20 мг 1 р/сут). Первичные конечные точки (достоверное снижение продолжительности скованности у пациентов с акСпА и число пациентов, в сыворотке крови которых снизилось концентрация СРБ, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-17 на неделе 4 по сравнению с неделей 0) определяли через 30 дней после назначения теноксикама (неделя 4). Для контроля безопасности лечения учитывали нежелательные явления, оценивали жизненно важные функции, выполняли физикальное обследование и лабораторные исследования.

Критериями включения в исследование являлись: возраст ≥ 18 лет, достоверный диагноз акСпА согласно критериям ASAS, включая АС согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям, с показателем BASDAI ≥ 4 . Все пациенты находились на стабильной базисной терапии в течение 4 нед. и более, предшествовавших исходному визиту. Ни один из пациентов не принимал теноксикам ранее. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения являлись: беременность или кормление грудью; использование глюкокортикоидов в дозе >10 мг/сут; язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе; неконтролируемая артериальная гипертензия; острые сердечно-сосудистые события в течение последних 6 мес.; артериальные и венозные тромбозы в анамнезе; сердечная недостаточность (NYHA III–IV); большие хирургические вмешательства за 12 нед. до скрининга; наличие тяжелой неконтролируемой патологии ЖКТ, печени, мочевыделительной, дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной или эндокринной систем; любая активная инфекция на момент обследования; интеркуррентные, клинически значимые инфекционные заболевания в анамнезе, включая коронавирусную инфекцию, в течение последних 6 мес.; фибромиалгия; значимые лабораторные отклонения, включая снижение уровня гемоглобина <85 г/л, тромбоцитов $<125 \times 10^9$ /л, повышение уровня глюкозы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, креатинина сыворотки крови >140 мкмоль/л для женщин или >160 мкмоль/л для мужчин, уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы в 3 раза больше нормы и выше.

В соответствии с критериями включения и невключения в исследование включены 26 пациентов с активными СпА: 18 пациентов (16 мужчин и 2 женщины) с АС, 8 пациентов (6 мужчин и 2 женщины) с акСпА. После исходного обследования пациентам был назначен постоянный пероральный прием теноксикама (Тексаред®) в дозе 20 мг/сут. Пациенты посещали врача дважды: исходно и через 30 дней от начала приема теноксикама.

Исходно и через 30 дней лечения проводили опрос, общий осмотр пациентов, оценивали эффективность и переносимость лечения. Для оценки активности заболевания, выраженности боли и скованности на 1-й и 30-й день пациенты заполняли электронные опросники. Пациенты оценивали боль в нижней части спины в общем и интенсивность ночной боли в частности по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). На основании опросников, заполненных пациентами, врач рассчитывал показатели BASDAI, ASDAS-СРБ, оценивал активность заболевания по ВАШ.

Исходно и через 30 дней у всех пациентов исследовали биохимические показатели крови, показатели общего анализа крови и мочи, уровни ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-17. Для количественного анализа биомаркеров образцы крови брали из локтевой вены натощак в утренние часы. Концентрацию цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-17) в сыворотке определя-

ли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием соответствующих наборов реагентов ИФА-БЕСТ на анализаторах Stat Fax-2100, Shaker ST-3L.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы StatSoft Statistica 10.0. Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных (%) значений. Для проверки соответствия распределения количественных признаков нормальному распределению применяли методы Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка, нормальным считали распределение при $p > 0,05$. Для описания нормально распределенных признаков использовали среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение ($M \pm \delta$); для описания признаков с ненормальным распределением указывали медиану, верхний и нижний квартили ($Me [Q1; Q3]$). Для сравнения двух групп с нормальным распределением количественного признака использовали парный t -критерий Стьюдента, а для сравнения показателей с ненормальным распределением — критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включали пациентов с BASDAI > 4 (высокая активность) с недостаточным эффектом предшествующей терапии. Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1. У 13 (50%) пациентов поражение позвоночника сочеталось с периферическим артритом.

По мнению врача, средняя активность заболевания по ВАШ составила 6 [5; 7] баллов до начала терапии и 3 [2; 5] балла на фоне приема Тексаредом ($p < 0,0001$). Изменения показателей активности и клинического течения заболевания представлены в таблице 2.

На фоне постоянного приема Тексаредом отмечено статистически значимое снижение показателя BASDAI, интенсивности ночной боли. У 3 пациентов с высокой активностью акСпА на фоне терапии Тексаредом отмечено клинически значимое улучшение (снижение ASDAS на 1,1 балла). Среди пациентов с очень высокой исходной активностью заболевания по ASDAS-CPB у одного пациента достигнуто снижение активности, тогда как клинически значимое улучшение наблюдалось еще у 4 пациентов. У части пациентов отмечена тенденция к улучшению показателя ASDAS-CPB, однако у 6 пациентов с высокой активностью и у 3 пациентов с очень высокой активностью индекс ASDAS-CPB существенно не изменился. Двум из этих пациентов с очень высокой активностью по индексу ASDAS-CPB в дальнейшем были назначены биологические генно-инженерные препараты.

Установлен очень большой разброс уровней изучаемых интерлейкинов у пациентов. Наибольший диапазон колебаний отмечен для ИЛ-17. У 5 (19,2%) пациентов отмечено исходное повышение содержания ФНО- α , у 6 (23,1%) — ИЛ-6, у 15 (57,7%) — ИЛ-17. Одновременное снижение уровней ФНО- α и ИЛ-17 установлено у 4 пациентов, ИЛ-6 и ИЛ-17 — у 1 пациента (табл. 3).

Через 30 дней приема Тексаредом повышение уровня ФНО- α отмечено у 4 пациентов с исходно повышенным уровнем, у 8 пациентов с исходно нормальным уровнем, у 13 пациентов уровень ФНО- α сохранялся прежним и у 1 пациента отмечено снижение уровня ФНО- α одновре-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с активными акСпА

Показатель	Значение
Возраст, годы, $M \pm \delta$	41,6 \pm 9,6
Длительность акСпА с момента появления первых симптомов, годы, $M \pm \delta$	28,1 \pm 8,7
Возраст начала заболевания, годы, $M \pm \delta$	26,7 \pm 9,1
Псориаз, п	2*
Периферический артрит, п	13
Энтезиты, п	12
Внепозвоночные проявления: расширение корня аорты, п увеит в анамнезе, п	1 2
Базисная терапия: НПВП в постоянном режиме, п НПВП в режиме по требованию, п синтетические базисные противовоспалительные препараты, п	13 13 6

Примечание. * — отягощенный семейный анамнез.

Таблица 2. Динамика индексов функциональной активности позвоночника и суставов, выраженности боли и скованности на фоне 30-дневной терапии Тексаредом ($M \pm \delta$)

Показатель	Исходно	Через 30 дней	p
BASDAI	5,75 \pm 1,8	5,16 \pm 2,49	0,03
ASDAS-CPB	3,41 \pm 0,94	3,03 \pm 1,04	0,08
BASFI	4,11 \pm 2,28	4,44 \pm 2,74	0,37
Оценка боли пациентом			
Общая оценка боли в нижней части спины	5,64 \pm 1,91	4,92 \pm 2,46	0,1
Интенсивность ночной боли	4,64 \pm 2,49	3,36 \pm 2,88	0,04

Примечание. BASFI — Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.

Таблица 3. Изменение средних показателей ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-17 на фоне 30-дневной терапии Тексаредом ($Me [Q1; Q3]$)

Показатель	Исходно	Через 30 дней	Норма	p
CPB, мг/л	10,3 [4,04; 16,01]	5,9 [2,6; 19,6]	0-5	<0,05
ФНО- α , нг/мл	0,6 [0,4; 1,3]	0,95 [0,5; 3,4]	0-6	>0,05
ИЛ-6, нг/мл	4,15 [1,7; 9,7]	4,4 [1,8; 7,6]	0-10	>0,05
ИЛ-17, нг/мл	58,34 [0; 1313]	94,26 [0; 994]	0-20	>0,05

менно с резким снижением уровня ИЛ-17. Все пациенты с повышенным уровнем ФНО- α перенесли коронавирусную инфекцию в течение предыдущих 12 мес.

Уровень ИЛ-6 повысился у 2 пациентов, у 18 — сохранился на прежнем уровне, у 6 — отмечена тенденция к снижению. У всех пациентов со снижением уровня ИЛ-6

наблюдалось выраженное снижение концентрации СРБ. Повышенный уровень ИЛ-17 сохранялся у 6 пациентов, снижение отмечено у 8 пациентов, причем у всех уровень цитокина исходно был значимо повышен.

Не выявлено взаимосвязи между индексами активности и лабораторными показателями как исходно, так и в динамике.

По результатам анкетирования (влияние на боль в нижней части спины, на утреннюю скованность) положительный клинический эффект Тексаред в различной степени отметили 16 (61,5%) пациентов из 26 [18]. При этом ни у одного из этих пациентов не был снижен уровень ФНО- α . В то же время снижение концентрации ИЛ-6 и ИЛ-17 отмечено у 5 и 6 пациентов соответственно, повышение уровня ИЛ-6 выявлено у 1 пациента, а ИЛ-17 — у 3 пациентов.

После завершения исследования 4 (15,3%) пациента отметили, что эффект терапии значительно превосходил результат предыдущего лечения НПВП, и выразили желание продолжить терапию Тексаредом после окончания исследования. Остальные пациенты оценивали эффект Тексаредом как сопоставимый с эффектом ранее применяемых препаратов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лабораторное исследование биомаркеров в крови — полезный инструмент для диагностики заболевания на ранней стадии, оценки воспалительной активности, прогрессирования структурных изменений при СпА. Значение концентрации СРБ используют для подсчета индекса активности ASDAS-СРБ, при этом она умеренно коррелирует с индексами ASDAS, BASDAI и активностью локального воспаления [19]. Уровень СРБ также служит информативным маркером для оценки эффективности терапии СпА [20]. В нашем исследовании у пациентов за 30 дней лечения Тексаредом отмечено статистически значимое снижение уровня BASDAI, интенсивности ночной боли и параллельное снижение средней концентрации СРБ с 10,3 [4,04; 16,01] до 5,9 [2,6; 19,6], т. е. почти двукратное ее уменьшение ($p < 0,05$).

Цитокины ФНО- α , ИЛ-23 и ИЛ-17 являются ключевыми патогенетическими маркерами и терапевтическими мишенями при АС и других СпА [21–23]. В сыворотке и плазме крови больных АС отмечено достоверное повышение концентрации ФНО- α , ИЛ-17, -23, -21, -6, -8 [20, 24]. Однако в нашем исследовании уровень ФНО- α чаще не был повышен, его повышение отмечено только у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию. Концентрация ИЛ-6 в крови коррелирует с индексами BASDAI и ASDAS, уровнем СРБ и признаками воспалительной активности заболевания, выявленными при магнитно-резонансной томографии [19, 25, 26]. По результатам проведенного нами исследования отмечено снижение концентрации ИЛ-6 на фоне терапии Тексаредом у четверти пациентов в совокупности с выраженным снижением уровня СРБ.

Данные о связи концентрации других цитокинов с активностью патологического процесса противоречивы и нуждаются в уточнении. Ведется активная дискуссия по ряду вопросов. Через какое время от начала приема НПВП следует оценивать их эффективность, по каким параметрам? При оценке эффективности следует опираться только на динамику клинических параметров или целесообразно учитывать также некоторые лабораторные данные, помимо уровня СРБ? С одной стороны, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что за

ТЕКСАРЕД®



- **Через 15 минут после внутримышечного введения концентрация теноксикама достигает 90% от максимально возможного значения¹**
- **Удобство применения — 1 раз в сутки^{1,2}**
- **Широкий спектр показаний^{1,2}**
- **Инъекционная и таблетированная формы^{1,2}**

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тексаред® лиофилизат для приготовления раствора для инъекции 20 мг №3, РУ ЛС-000295 от 16.07.21.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тексаред® таблетки 20 мг №10, РУ ЛС-000294 от 15.10.21.

период в 4 нед. не всегда фиксируются значимые изменения индексов активности. С другой стороны, уже через 4 нед. терапии у 50% пациентов с исходно высокой активностью заболевания отмечено уменьшение боли в спине в ночные часы, у 43,3% — уменьшение общей выраженности боли. Именно этим обстоятельством обосновано использование последних показателей для оценки эффективности лечения в ранние сроки приема препарата. Кроме того, снижение активности заболевания на основании анализа изменений показателей опросника ASDAS-СРБ, включающего, наряду с вопросами о функциональной активности, данные о концентрации СРБ, подтверждает выраженный противовоспалительный эффект Тексареда. В то же время изменение уровней интерлейкинов свидетельствует о высокой индивидуальной вариабельности, что, вероятно, связано с длительностью заболевания (от нескольких месяцев до 35 лет), особенностями его течения и предшествующего лечения.

Ограничения исследования. Исследование проведено на сравнительно небольшой выборке пациентов с активными акСпА, взятых под наблюдение на разных сроках заболевания, принимавших до начала исследования в течение 4 нед. и более различные НПВП в разных дозах. Проспективное наблюдение за большей выборкой пациентов, более однородной по предшествующей терапии, на этапе стартовой терапии НПВП позволит более подробно изучить динамику клинических и лабораторных параметров, включая изменение содержания основных патогенетически важных интерлейкинов. Следует осторожно экстраполировать выводы настоящего исследования на все категории пациентов с акСпА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с высокой и очень высокой активностью акСпА, ранее принимавших различные НПВП, отмечен положительный результат терапии теноксикамом (Тексаред®) в виде снижения активности заболевания. Эффект Тексареда развивается при регулярном приеме уже в течение первых 2 нед., а через 4 нед. установлено отчетливое снижение выраженности боли в нижней части спины, уменьшение продолжительности утренней скованности. При этом на фоне лечения Тексаредом в течение 30 дней у пациентов отмечено снижение уровней СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-17. Эти изменения на фоне терапии Тексаредом в течение всего лишь 4 нед., положительно влияющие на течение заболевания, вселяют определенный оптимизм при планировании дальнейших исследований по оценке эффективности лечения НПВП пациентов с активными акСпА. ▲

Источники финансирования: статья подготовлена в рамках выполнения научной программы «Изменение выраженности Скованности и уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови при применении ТЕНОксикама у пациентов с активным Аксиальным спондилоартритом — 4-недельное проспективное открытое наблюдение (СТЕНА)» при поддержке компании *Dr. Reddy's Laboratories*.

Литература

1. Клиническая ревматология: руководство для врачей. Под ред. В.И. Мазурова. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Е-нот; 2021. [Clinical rheumatology: guidelines for doctors. 3rd edition, revised and expanded. V.I. Mazurov, ed. M.: E-noto; 2021 (in Russ.).]
2. Sieper J., Poddubnyy D., Miossec P. The IL-23-IL-17 Pathway as a Therapeutic Target in Axial Spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15:747–757. DOI: 10.1038/s41584-019-0294-7.

3. Fossiez F., Djossou O., Chomarat P. et al. T Cell interleukin-17 Induces Stromal Cells to Produce Proinflammatory and Hematopoietic Cytokines. *J Exp Med*. 1996;183:2593–2603. DOI: 10.1084/jem.183.6.2593.
4. Aggarwal S., Gurney A.L. IL-17: Prototype Member of an Emerging Cytokine Family. *J Leukoc Biol*. 2002;71:1–8.
5. Zrioual S., Ecochard R., Tournadre A. et al. Genome-wide comparison between IL-17A- and IL-17F-induced effects in human rheumatoid arthritis synoviocytes. *J Immunol*. 2009;182:3112–3120. DOI: 10.4049/jimmunol.0801967d.
6. Raychaudhuri S.P., Raychaudhuri S.K. IL-23/IL-17 axis in spondyloarthritis-bench to bedside. *Clin Rheumatol*. 2016;35(6):1437–1441. DOI: 10.1007/s10067-016-3263-4.
7. Raychaudhuri S.P., Raychaudhuri S.K. Mechanistic rationales for targeting interleukin-17A in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:51. DOI: 10.1186/s13075-017-1249-5.
8. Tamarozzi F., Wright H.L., Thomas H.B. et al. A lack of confirmation with alternative assays questions the validity of IL-17A expression in human neutrophils using immunohistochemistry. *Immunol Lett*. 2014;162:194–198. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.10.025.
9. Noordenbos T., Blijdorp I., Chen S. et al. Human mast cells capture, store, and release bioactive, exogenous IL-17A. *J Leukoc Biol*. 2016;100:453–462. DOI: 10.1189/jlb.3HI1215-542R.
10. Boutet M.A., Nerviani A., Gallo Aflitto G., Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis: the clinical importance of its divergence in skin and joints. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):530. DOI: 10.3390/ijms19020530.
11. Na Y.R., Yoon Y.N., Son D.I., Seok S.H. Cyclooxygenase-2 inhibition blocks M2 macrophage differentiation and suppresses metastasis in murine breast cancer model. *PLoS One*. 2013;8(5):e63451. DOI: 10.1371/journal.pone.0063451.
12. Kumagai K., Kubo M., Imai S. et al. The COX-2 selective blocker etodolac inhibits TNF α -Induced apoptosis in isolated rabbit articular chondrocytes. *Int J Mol Sci*. 2013;14(10):19705–19715. DOI: 10.3390/ijms141019705.
13. Dong X., Li R., Xiu P. et al. Meloxicam exerts its antitumor effects against hepatocellular carcinoma in COX-2-dependent and —independent pathways. *PLoS One*. 2014;9(3):e92864. DOI: 10.1371/journal.pone.0092864.
14. Wang R., Dasgupta A., Ward M.M. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials *Ann Rheum Dis*. 2015;0:1–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207677.
15. Poddubnyy D., Rudwaleit M., Haibel H. et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(8):1369–1374. DOI: 10.1136/ard.2010.145995.
16. Wanders A., Heijde Dv., Landewé R. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1756–1765. DOI: 10.1002/art.2105.
17. Каратева А.Е. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов в реальной клинической практике: новые возможности. *Consilium Medicum*. 2018;20(9):88–94. [Karateeva A.E. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in real clinical practice: new opportunities. *Consilium Medicum*. 2018;20(9):88–94 (in Russ.). DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.88-94.
18. Ребров А.П., Никитина Н.М., Магдеева Н.А., Богдалова Л.Р. Применение теноксикама при активном аксиальном спондилоартрите — акцент на эффективность и безопасность. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):612–617. [Rebrov A.P., Nikitina N.M., Magdeeva N.A., Bogdalova L.R. The use of tenoxicam in active axial spondyloarthritis — focus on efficacy and safety. *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):612–617 (in Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2022-612-617.
19. Pedersen S.J., Sørensen I.J., Lambert R.G. et al. Radiographic progression is associated with resolution of systemic inflammation in patients with axial spondylarthritis treated with tumor necrosis factor α inhibitors: a study of radiographic progression, inflammation on magnetic resonance imaging, and circulating biomarkers of inflammation, angiogenesis, and cartilage and bone turnover. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3789–3800. DOI: 10.1002/art.30627.
20. Prajzlerova K., Grobelna K., Pavelka K. et al. An update on biomarkers in axial spondyloarthritis. *Autoimmun Rev*. 2016;15(6):501–509. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.02.002.
21. Davis J.C.Jr. Understanding the role of tumor necrosis factor inhibition in ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34:668–677. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2004.08.005.
22. Braun J., Baraliakos X., Heldmann F., Kiltz U. Tumor necrosis factor alpha antagonists in the treatment of axial spondyloarthritis. *Expert Opin Investig Drug*. 2014;23:647–659. DOI: 10.1517/13543784.2014.899351.
23. Sherlock J.P., Taylor P.C., Buckley C.D. The biology of IL-23 and IL-17 and their therapeutic targeting in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:71–75. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000132.
24. Reveille J.D. Biomarkers for diagnosis, monitoring of progression, and treatment responses in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(6):1009–1018. DOI: 10.1007/s10067-015-2949-3.
25. Visvanathan S., Wagner C., Marini J.C. et al. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(4):511–517. DOI: 10.1136/ard.2007.071605.
26. Gratacos J., Collado A., Filella X. et al. Serum cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1 beta and IFN- γ) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol*. 1994;33:927–931. DOI: 10.1093/rheumatology/33.10.927.



**Всероссийский конгресс
по геронтологии и гериатрии
с международным участием**

18 – 19 мая 2023 г.

**Гостиница Рэдиссон Славянская,
г. Москва, пл. Европы, 2**

Регистрация на сайте geriatrics-conf.ru

Новая фармаконутрицевтическая композиция для антиген-специфической профилактики и вспомогательной терапии костно-мышечных заболеваний

И.В. Сарвилина¹, А.М. Лила^{2,3}, О.А. Громова^{4,5}

¹ООО «МЦ «Новомедицина», Ростов-на-Дону

²ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

³ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

⁴ФИЦ ИУ РАН, Москва

⁵МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждаются современные возможности применения новой фармаконутрицевтической композиции, включающей хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат и неденатурированный коллаген II типа с учетом новых молекулярных данных о патогенезе заболевания, а также данных о механизме действия, особенностях фармакокинетики, эффективности и безопасности каждого из компонентов фармаконутрицевтика. Особое внимание уделено механизмам индукции оральной толерантности, лежащим в основе разработки целевой антиген-специфической профилактики и вспомогательной терапии остеоартрита (ОА), взаимодействию компонентов нового фармаконутрицевтика с иммунной системой при ОА. Показана перспективность разработки и внедрения новых фармаконутрицевтиков вследствие широкого распространения заболеваний, связанных с дегенерацией хрящевой ткани и нарушением функционального состояния опорно-двигательного аппарата, с одной стороны, и недостаточной эффективностью известных симптоматических лекарственных средств замедленного действия — с другой. Обсуждаются возможности ведения пациентов с ОА на основе данных клинических исследований и с учетом современных возможностей персонализированной фармаконутрицевтической поддержки.

Ключевые слова: остеоартрит, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, неденатурированный коллаген II типа, фармаконутрицевтики, оральная толерантность.

Для цитирования: Сарвилина И.В., Лила А.М., Громова О.А. Новая фармаконутрицевтическая композиция для антиген-специфической профилактики и вспомогательной терапии костно-мышечных заболеваний. РМЖ. 2023;2:44–50.

ABSTRACT

New composition of pharmaceutical nutraceutical for antigen-specific prevention and adjunctive therapy of musculoskeletal diseases

I.V. Sarvilina¹, A.M. Lila^{2,3}, O.A. Gromova^{4,5}

¹Medical Center «Novomedicina» LLC, Rostov-on-Don

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

⁴Federal Research Center «Informatics and Management» of the Russian Academy of Science, Moscow

⁵Lomonosov Moscow State University, Moscow

The article discusses the current possibilities of using a new composition of pharmaceutical nutraceutical agent, including chondroitin sulfate, glucosamine sulfate and undenatured type II collagen, given the new molecular data on the disease pathogenesis, as well as data on the mechanism of action, pharmacokinetics, efficacy and safety of each of the pharmaceutical nutraceutical components. Special attention is paid to the mechanisms for induction of oral tolerance underlying the development of targeted antigen-specific prevention and adjunctive therapy of osteoarthritis (OA), as well as the interaction of the pharmaceutical nutraceutical components with the immune system in OA. The article shows prospects for the development and administration of new pharmaceutical nutraceuticals due to the widespread prevalence of diseases associated with cartilage degeneration and musculoskeletal system disorder, on the one hand, and the insufficient efficacy of known symptomatic drugs of sustained release, on the other hand. The article also discusses the modern possibilities of patient management with OA based on clinical research data and individual pharmaceutical nutraceutical support.

Keywords: osteoarthritis, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, undenatured type II collagen, pharmaceutical nutraceuticals, oral tolerance.

For citation: Sarvilina I.V., Lila A.M., Gromova O.A. New composition of pharmaceutical nutraceutical for antigen-specific prevention and adjunctive therapy of musculoskeletal diseases. RMJ. 2023;2:44–50.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время отмечается рост распространенности остеоартрита (ОА), которым, по разным оценкам, страдает примерно 7% людей в мире [1]. ОА коленного

и тазобедренного суставов находятся на 11-м месте в мире по количеству людей с инвалидностью и на 38-м месте по показателю «число лет жизни с поправкой на инвалидность» [2, 3]. В общей структуре ревматологических забо-

леваний в РФ доля ОА составляет 45–49% [4]. В США экономические затраты на ведение пациентов с ОА превышают 65 млрд долларов [5].

Как показывают результаты различных популяционных исследований, факторами риска развития ОА являются пожилой возраст, возраст старше 45 лет у женщин, травмы суставов в анамнезе, избыточная масса тела и ожирение, биомеханические изменения в суставе, предрасположенность на генетическом уровне [6, 7]. В ходе ряда исследований было доказано, что боль и скованность в суставе после выполнения интенсивных физических упражнений являются следствием начинающегося воспаления в суставных тканях [8–10]. Показано, что цитокины, участвующие в реализации звеньев патогенеза ОА, также способствуют ремоделированию экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) суставов здоровых лиц после интенсивной физической нагрузки [11].

Боль различной интенсивности (от легкой до выраженной) и скованность при движении негативно влияют на качество жизни пациентов с ОА [12, 13]. Основными причинами развития клинических симптомов при первичном ОА считаются микротравмы, предшествовавшие манифестации заболевания [14].

Остеoarthritis — дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, в основе которого лежит воспаление в тканях суставов коленей, стоп, бедер, позвоночника с вовлечением субхондральной кости, синовиальных оболочек и околосуставных тканей [15]. Дегенеративно-дистрофические процессы в суставном хряще связаны с изменением метаболизма хондроцитов и синовиоцитов, нарушением восстановления хрящевого матрикса [16–18].

Современное лечение ОА предполагает применение безрецептурных анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), внутрисуставное введение кортикостероидов или гиалуроновой кислоты, прием трамадола, опиоидных анальгетиков для облегчения боли. Вышеперечисленные способы лечения обеспечивают кратковременное облегчение симптомов ОА с небольшой длительностью их действия на патогенез ОА при регистрируемых нежелательных явлениях (НЯ) [19–22]. В связи с этим в настоящее время большой интерес вызывают альтернативные методы лечения ОА, в том числе с использованием биологически активных добавок (нутрицевтики) [23, 24].

Одними из наиболее часто применяемых при ОА нутрицевтиков для уменьшения выраженности боли являются глюкозамина сульфат (ГС) и хондроитина сульфат (ХС) [25–27]. Эффективность высокоочищенного ХС подтверждена максимальным уровнем убедительности рекомендаций А и достоверности доказательств 1 [28], в том числе при парентеральном введении (Хондрогард®) [29]. Механизм действия ХС и ГС связан с улучшением метаболизма протеогликанов и соотношения анаболических и катаболических процессов в ЭЦМ, снижением интенсивности резорбтивных процессов в субхондральной кости [30–33]. Имеющиеся на сегодняшний день данные о применении пероральных форм ГС и ХС позволяют отнести их к группе фармаконутрицевтиков, применяющихся для профилактики, вспомогательной терапии и поддержки функциональной активности костно-мышечной системы человека.

Коллаген — самый распространенный компонент суставного хряща — и его производные отнесены к группе со-

единений с болезньюмодифицирующим эффектом при ОА (disease-modifying osteoarthritis drug, DMOAD) [34, 35]. В клинических исследованиях показаны эффективность и безопасность неденатурированного коллагена II типа (НК-II) при ОА коленного сустава (КС) боли в нижней части спины [36–38]. Вызывая иммунную толерантность и оказывая симптоматическое и структурное влияние на суставной хрящ, НК-II представляется новой альтернативой для профилактики и вспомогательного лечения ОА.

Целью настоящего обзора является анализ и обсуждение возможностей применения новой фармаконутрицевтической композиции ХондрогардТРИО¹, включающей ХС (1200 мг), ГС (150 мг) и НК-II (40 мг), для профилактики и вспомогательной терапии ОА на основе новых данных о патогенезе заболевания, механизме действия, особенностях фармакокинетики, эффективности и безопасности каждого из компонентов фармаконутрицевтика.

СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О МЕХАНИЗМЕ РАЗВИТИЯ ОА

Наши знания о механизме развития ОА пополнились новыми данными о структуре и функции суставного хряща, представленного в организме человека в трех формах: волокнистый, эластический и гиалиновый хрящ [39]. Как известно, суставной хрящ состоит из воды и ЭЦМ, в составе которого присутствует коллаген в объеме 75% сухой массы и протеогликаны в объеме 20–30% сухой массы. У здорового человека больше всего коллагена содержится в поверхностной зоне хряща, в средней и глубокой зонах хряща его доля ниже на 20%. В свою очередь, протеогликаны характеризуются низким содержанием в поверхностной зоне и увеличением содержания в 2 раза в средней и глубокой зонах хряща. Обнаружены разные фенотипы хондроцитов в поверхностной, средней, глубокой и кальцифицированной зонах [39, 40]. Следует помнить, что структурное разрушение и нарушение функции суставного хряща после травмы или при ОА практически не сопровождается последующей его регенерацией вследствие низкой пролиферативной активности хондроцитов и отсутствия кровоснабжения [41–44].

Считается, что гиалиновый хрящ более чем на 90% состоит из коллагена II типа, гораздо меньше в нем содержится коллагена типов III (около 10%), IX (1%), XI (3%) и VI (<1%) [45]. Структурно в разных типах коллагена различают неспиральные терминальные домены и центральное ядро, включающее повторяющиеся аминокислотные последовательности с глицином, пролином и гидроксипролином [46, 47].

Неколлагеновые элементы основного вещества ЭЦМ включают гликозаминогликаны (ГАГ), протеогликаны и гликопротеины. ГАГ основного вещества ЭЦМ образуют 6 субъединиц в суставном хряще: ХС 4 и 6, кератан-сульфат, дерматан-сульфат, гепаран-сульфат и гиалуроновая кислота. ГАГ поддерживают механические свойства и гидратацию ЭЦМ [48]. Самый большой мультимолекулярный комплекс с гиалуроновой кислотой формирует агрекан, в котором кератан-сульфат и ХС стабилизируются связующими белками [49, 50]. В ЭЦМ также представлены версикан, бигликан, декорин, фибромодулин, люмикан [51],

¹ «ТРИО товарного знака (г.з.) Хондрогард® Food supplement TRIO of trademark Chondroguard®», далее по тексту ХондрогардТРИО. БАД. Не является лекарством. Владелец товарного знака «ХондрогардТРИО» ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Свидетельство №811357 от 20.02.2021.

перлекан [52], лубрицин [53]. Большое количество других неколлагеновых белков ЭЦМ сустава условно формируют две группы в зависимости от функции: структурные (олигомерный белок хряща, тромбоспондины 1 и 3, матрилины 1 и 3, фибронектин, тенасцин С и белок промежуточного слоя хряща) и регуляторные белки клеточного метаболизма (гликопротеин хряща 39, остеокальцин, хондромодулин I и II, ретиновая кислота, кислоточувствительный белок, трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) и костные морфогенетические белки) [49]. Авторы исследований *in vitro* и *in vivo* показали роль хондроцитов в регуляции продукции ЭЦМ и гомеостаза хряща, а также подтвердили тот факт, что травма или дегенеративно-дистрофический процесс в хряще приводят к гипертрофии хондроцитов с нарушенной экспрессией провоспалительных и катаболических генов [54–56]. В экспериментальных работах показано, что хондроциты синтезируют протеиназы, которые разрушают компоненты ЭЦМ (матриксные металлопротеиназы (ММП), расщепляющие коллаген и протеогликаны, дезинтегрин-металлопротеиназы с мотивом тромбоспондина (ADAMTS), эластазы, катепсины).

Механизм развития ОА связан с активацией во всех суставных тканях провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ) 1 β и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) с высвобождением простагландинов, оксида азота, циклооксигеназы и ММП-27, других провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, 8, 17, 18) [57–60]. ТФР- β регулирует трансформацию мезенхимальных клеток в клетки хондрогенного ряда, гомеостаз в субхондральной кости, при этом его высокий уровень усиливает дегенеративно-дистрофические процессы в суставном хряще при ОА [61]. При ОА регистрируют очень высокие уровни ММП-13, ответственной за разрушение коллагена II типа и агрекана. В числе других ММП, участвующих в деградации коллагена, — ММП-2, 3, 9 [62].

Доказано, что фенотип хондроцитов определяется прежде всего характером окружающей среды [63, 64], при этом гипертрофированные хондроциты, являющиеся конечной стадией дифференцировки, выступают важным патогенетическим фактором развития ОА. Установлено, что снижение синтеза коллагена II типа приводит к повышению активности в системе «костный морфогенетический белок (BMP) — сигнальный путь SMAD1», следствием чего является ускорение гипертрофии хондроцитов. Таким образом, снижение содержания коллагена II типа может способствовать развитию дегенеративных изменений в суставном хряще, характерных для ОА, из-за нарушения процесса ингибирования гипертрофии хондроцитов [65].

Механизмы индукции оральной толерантности как основы целевой профилактики и вспомогательной терапии ОА

В основе развития оральной толерантности как физиологической реакции подавления активности иммунной системы пероральными антигенами лежат местные и системные эффекты с участием индуцированных регуляторных Т-клеток (iTregs) слизистой оболочки [66]. Накопленные на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что пероральное введение специфических антигенов можно использовать для профилактики и контроля хронических воспалительных заболеваний. В частности, в эксперименте показано, что коллаген, выступая в роли аутоантигена,

предотвращает развитие артрита [67]. В настоящее время оральную толерантность рассматривают в контексте антиген-специфической пероральной иммунотерапии [68].

Рассмотрим ключевые звенья механизма индукции оральной толерантности.

Пероральное введение аутоантигена предполагает большую по площади контактную поверхность со слизистой оболочкой кишечника и иммунорегуляторными клетками [69, 70]. Лимфоидная ткань, связанная с кишечником (gut-associated lymphoid tissues, GALT), содержит около 10^{12} иммунных клеток, которые контактируют со множеством антигенов в условиях сопутствующей активности комменсалов толстой кишки [71, 72]. Клетки иммунной системы слизистой оболочки кишечника функционируют в адаптивном режиме, который предполагает выполнение постоянной дифференциации между естественной стимуляцией антигенами и удалением патогенов аутохтонной микробиотой. Относительно большие скопления GALT формируют пейеровы бляшки [73], а «куполообразный» эпителий, располагающийся над ними, содержит интраэпителиальные лимфоциты и эпителиальные клетки, часть из которых имеет микроскладки (М-клетки). М-клетки транспортируют антиген из просвета кишечника в пейеровы бляшки, где формируется иммунный ответ в слизистой оболочке через активацию предшественников В-лимфоцитов и клеток памяти. Активированные лимфоциты попадают в кровоток через грудной лимфатический проток, в результате чего регистрируется не только локальный, но и системный эффект оральной толерантности [74].

Согласно [75] для лимфатических узлов (ЛУ) тонкой кишки характерна высокая экспрессия Foxp3⁺Tregs, имеющих происхождение из тимуса, и толерогенных дендритных клеток (ДК) в собственной пластинке и проксимальных ЛУ, синтезирующих большие количества ретиновой кислоты, TGF- β и характеризующихся высокой экспрессией гена — члена A2 семейства 1 альдегид-дегидрогеназ (Aldh1A2). Синтез ретиновой кислоты ДК при участии Т-клеток в присутствии TGF- β индуцирует экспрессию CCR9 и α 4 β 7, способствует трансформации наивных Т-клеток в Foxp3⁺iTregs (белок Forkhead box p3-индуцированные регуляторные Т-клетки), которые, в свою очередь, останавливают дифференцировку TGF- β -зависимых клеток Th17. Поглощение антигена происходит посредством транспорта через М-клетки в пейеровых бляшках с помощью ДК, которые захватывают антиген, связанный с бокаловидными клетками, через эпителиальные ворсинки клеток или после переноса антигена из макрофагов CX3CR1. Клетки CCR7⁺CD103⁺DC более эффективны в индукции iTregs и толерантности при миграции к ЛУ, несущим антигены. Присутствие TGF- β индуцирует латентно-ассоциированный пептид LAP⁺Treg под действием интегрин α v β 8. Антигены комменсальной микробиоты транспортируются ДК в ЛУ для активации iTregs. Секреторный иммуноглобулин А (SIgA), секретируемый плазмочитами и присутствующий в слизи, блокирует адгезию бактерий-комменсалов и патогенов на кишечный эпителий и нейтрализует токсины и бактериальные липополисахариды. Считают, что механизм запуска системных реакций со стороны iTregs в ЛУ связан с тем, что клетки экспрессируют рецепторы самонаведения (α 4 β 7 и хемокиновые рецепторы), которые стимулируют направленное движение иммунных клеток в пределах слизистой кишечника и к тканям с очагами воспаления в организме человека [75].

Клинические исследования доказали наличие кишечно-синовиальной оси при аутоиммунном воспалении в суставах [76]. С помощью иммуногистохимического анализа выявлена экспрессия интегрина типа $\alpha E\beta 7$ в слизистой кишечника больных ревматоидным артритом (РА) с одновременной экспрессией Е-кадгерина синовиоцитами [77]. Клетки Th1, Th2, Th17 находятся в очагах воспаления, выполняя функцию клеток-супрессоров. Клетки iTreg тонкой кишки могут достигать тканей с хроническим воспалением [78]. При наличии генетического дефекта образования естественных Tregs в тимусе возможна активация периферического аналога Tregs в слизистой кишечника при пероральном введении антигена [79].

Регуляторные Т-клетки ($CD4^+LAP^+Treg$) в слизистой кишечника синтезируют пептид, связанный с ТФР- β , снижающий активность иммунного воспаления при ОА [80–82]. Регуляторные клетки 1-го типа активируются ИЛ-27 и ТФР- β , секретируемые ДК, и опосредуют подавляющую аутоиммунитет функцию секрецией ИЛ-10, хотя они также продуцируют TGF- β [83, 84]. ДК и макрофаги вызывают дифференцировку iTregs [85]. Т-клетки естественные киллеры также рассматриваются как элементы оральной толерантности, так как они экспрессируют лиганд Fas, синтезируют высокие уровни ИЛ-4, участвуют в апоптозе Т-клеток и способствуют переходу клеток Th1 в Th2 [86].

Показано, что пероральное введение антигена крайне эффективно до появления аутоиммунного заболевания [84]. Этот факт можно объяснить ранней активацией антиген-специфических Т-клеток в ответ на антигены пищи до появления эффекторных Т-клеток [87, 88]. Усилить эффекты пероральной толерантности к антигенам можно противовоспалительными цитокинами [89] и моноклональными антителами к CD3 [90].

Многие исследователи считают, что коллаген и его производные могут эффективно применяться при артрите [91]. При этом следует помнить, что оральная толерантность возникает только при идентификации в качестве непатогенной правильной трехмерной конформации антигена НК-II [73]. Данный факт может служить основанием для профилактического назначения НК-II. Эндогенные вещества в условиях дегенерации суставного хряща являются антигенным стимулом в процессе прогрессирования ОА [92]. Сегодня выясняется роль антител к коллагену II типа в суставном хряще при ОА и эффективность НК-II при артрите [93–95]. К. Katsumata et al. [96] показали, что коллаген связывается с антителом к ФНО- α пептидами декорина, что блокирует развитие воспаления при артрите. Эпитопы спиральной структуры коллагена — аминокислотные остатки (глицин, пролин, гидроксипролин и гидроксизин) взаимодействуют с клетками иммунной системы и продуктами их активности и участвуют в формировании оральной толерантности. Ключевое значение имеет характер гликозилирования коллагена II типа [94, 97, 98] (см. рисунок).

По данным С. Paul et al. [99], прием нутрицевтиков с коллагеном предотвращает деструкцию суставного хряща, в том числе посредством защиты его от свободнорадикального окисления и воспаления.

Авторы различных исследований показали, что при РА обнаруживаются дефекты гликозилирования/галактозилирования, которые являются причиной ответа в виде гипер-аутореактивного иммунного саморазрушения коллагена суставов [100]. Пероральный прием малых доз НК-II при РА предотвращал атаки Т-лимфоцитов на коллаген II типа

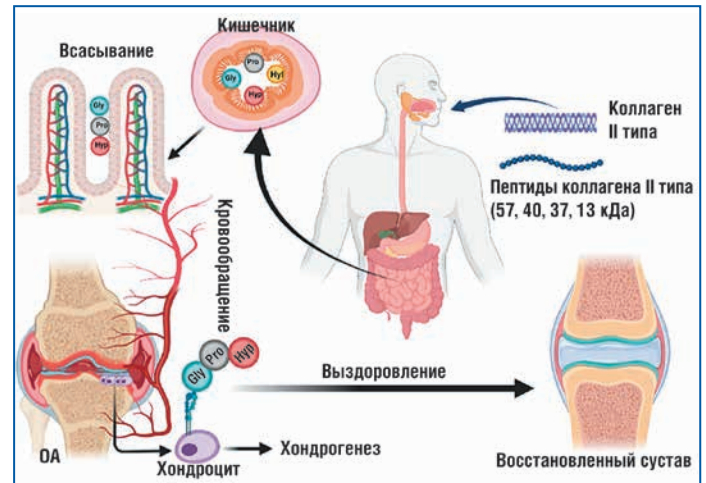


Рисунок. Механизм действия коллагена и его пептидов при ОА (адаптировано из [91]).

Gly — глицин, *Pro* — пролин, *Hyp* — гидроксипролин, *Hyl* — гидроксизин

в суставах, индуцировал иммунологическую гипореактивность, способствовал уменьшению боли и воспаления в суставах [101]. Денатурированный коллаген может быть источником субстрата для синтеза суставного хряща, но он не вызывает иммунологической гипореактивности и не влияет на уменьшение боли и воспаления в связи с тем, что третичные и четвертичные структуры в денатурированной форме разрушены вместе с остатком галактозы и пейерова бляшка не распознает эпитоп [67, 73].

Таким образом, молекулярный механизм действия НК-II, реализующийся на уровне ключевых межклеточных и сигнальных взаимодействий в локальной иммунной системе тонкой кишки и регулирующий активность иммунной системы в рамках кишечно-синовиальной оси, лежит в основе предотвращения атаки Т-лимфоцитов на коллаген II типа и его разрушения в суставах при ОА.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КОМПОНЕНТОВ НОВОЙ ФАРМАКОНУТРИЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОА

Рассмотрим механизм действия основных компонентов нового фармаконутрицевтика ХондрогардТРИО — ХС, ГС и НК-II при ОА. Существенным преимуществом является сбалансированный состав фармаконутрицевтика, который предусматривает оптимальное соотношение всех компонентов, что позволяет получить потенцирование их положительных фармакологических эффектов.

Композиция включает активные соединения, которые при растворении в воде образуют молекулярные кластеры. При пероральном приеме раствора комбинированного фармаконутрицевтика происходит абсорбция активных структур при запуске механизма оральной толерантности НК-II.

Основными фармакологическими эффектами ГС являются активация синтеза протеогликанов, гиалуроновой, хондроитинсерной кислот и 40 регуляторных белков — строительного материала для синовиальной ткани сустава, внутрисуставной жидкости и хрящевой ткани [102, 103]. ГС оказывает противовоспалительное действие за счет ингибирования транслокации внутрь клеточного ядра транскрипционного ядерного фактора κB посредством связывания с рецептором CD44 со снижением активности провоспалительных цитокинов (ФНО- α ,

ИЛ-1 β), а также за счет блокады активности гена цикло-оксигеназы 2. ГС увеличивает синтез IgA в кишечнике, а также регулирует миграцию лейкоцитов, связывание рецепторов гематопоэтина/интерферонов. ГС повышает секрецию компонентов ЭЦМ соединительной ткани (коллагена, аннексина, тенасцина, агреккана), факторов роста соединительной ткани, снижает содержание протеаз, разрушающих соединительную ткань [104]. ГС оказывает быстрый анальгетический и противовоспалительный эффект, замедляет прогрессирование дегенеративных процессов в суставах, позвоночнике и околопозвоночных мягких тканях, ограничивает активность нейродегенеративных процессов.

В состав фармаконутрицевтика ХондрогардТРИО входит ХС — высокомолекулярный мукополисахарид, который нормализует обмен веществ в хрящевой ткани, стимулирует синтез протеогликанов, гиалуроновой кислоты, коллагена II типа, ускоряет регенерацию в суставном хряще, синовиальной оболочке, поддерживает вязкость синовиальной жидкости. Фармакологические эффекты появляются вследствие связывания ХС с пятью мембранными рецепторами (TLR4, CD44, CD97, ICAM1, интегрины), что приводит к существенному снижению ядерной транслокации транскрипционного ядерного фактора κB , уменьшению активности свободнорадикального окисления и активности провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β), увеличению синтеза коллагена. ХС характеризуется умеренным и пролонгированным противовоспалительным и болеутоляющим действием. При длительном применении замедляет прогрессирование ОА, уменьшает потребность в применении НПВП [30–33].

Компонент фармаконутрицевтика ХондрогардТРИО — гликозилированный НК-II, небольшие дозы которого влияют на здоровье суставов при ОА [34, 37]. T. Tong et al. [105] на модели коллаген-индуцированного артрита *in vivo* продемонстрировали, что прием микрограммов НК-II статистически значимо снижает уровни провоспалительных цитокинов в крови, способствует снижению частоты и тяжести ОА. После перорального введения активные эпитопы НК-II взаимодействуют с пейеровыми бляшками GALT в двенадцатиперстной кишке и снижают системную атаку Т-лимфоцитов на хрящ, формируя иммунную толерантность при ОА [34]; подавляют экспрессию цитокина семейства ФНО RANKL CD4⁺Т-клеток, регулирующую ИЛ-17 [106, 107].

После перорального приема НК-II подвергается воздействию соляной кислоты и пепсина. Мономеры в форме тройной спирали перемещаются к пейеровым бляшкам и связываются с ними. Пепсин не разрушает тройную спиральную конфигурацию мономеров из-за биохимических ограничений, поэтому активные центры всегда остаются нетронутыми. Пепсин не расщепляет связи, содержащие аминокислоты валин, аланин или глицин [108, 109]. В процессе пищеварения неповрежденные фибриллы коллагена (комбинация мономеров коллагена, сахаров и телопротеинов) распадаются на мономерные пептиды коллагена (более мелкие гликопептидные единицы), обладающая дополнительные эпитопы [110]. В то же время телопептиды чувствительны к пепсину и расщепляются в кишечнике [111], что ослабляет тройную спираль коллагена и представляет дополнительные активные эпитопы гликопротеина коллагена. В результате активные эпитопы НК-II в еще большей степени связываются и распознаются пей-

еровыми бляшками, взаимодействуют с ними, снижая иммунную атаку организма на собственный коллаген II типа в суставе [112].

У здоровых людей после интенсивных физических нагрузок прием НК-II улучшает функцию суставов вследствие активации Tregs в месте перенапряжения КС и высвобождения противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и ТФР- β , таким образом снижая интенсивность катаболических изменений при физической нагрузке [113, 114]. ИЛ-10 и ТФР- β сдвигают баланс Т-лимфоцитов в КС в сторону клеток Th2 [115] с секрецией ИЛ-4, что обуславливает увеличение синтеза компонентов ЭЦМ хондроцитами. Также в эксперименте выявлено ограничение роста остеоцитов после приема НК-II [116].

Таким образом, новый фармаконутрицевтик ХондрогардТРИО может применяться для замедления дегенеративно-дистрофических процессов в хрящевой ткани, стимуляции образования новых коллагеновых волокон и коррекции локального иммунного статуса в суставах и позвоночнике у пациентов с ОА и у здоровых лиц после травм и физических нагрузок.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОА: ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ФАРМАКОНУТРИЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКЕ

Современный научно обоснованный подход к лечению ОА базируется на применении немедикаментозных и фармакологических методов, различных методов хирургического вмешательства. Рабочая группа ESCO рекомендует применение ХС на первом этапе как средство длительной базисной терапии ОА КС с оценкой по системе градации качества, разработки и оценки рекомендаций 81% [117].

При применении ХС 4 и 6 показана переменная эффективность в отношении боли при ОА [21, 118]. Метаанализ данных эффективности ХС продемонстрировал умеренное влияние ХС на боль и более выраженное — на функциональную активность при ОА КС [119]. ХС фармацевтической категории не отличается от цефекоксиба по эффективности влияния на боль и функцию сустава при терапии симптоматического ОА КС [120]. ХС, назначаемый пациентам с ОА, характеризуется благоприятным структурно-модифицирующим действием на структуру сустава, подтвержденным результатами магнитно-резонансной томографии [121]; морфологическими эффектами на уровне суставного хряща [122, 123]. В сетевом метаанализе долгосрочных (12 мес. и более) клинических исследований эффективности разных режимов терапии ОА ХС продемонстрировал положительное влияние на структурные изменения КС [124]. При этом ХС характеризуется хорошими показателями безопасности при приеме в дозах до 1200 мг/сут [118, 125, 126].

В ходе метаанализа восьми клинических исследований в России ($n=771$, возраст $53,6\pm 6,2$ года) применения препарата Хондрогард® (100 мг в/м первые 3 инъекции, с 4-й инъекции — по 200 мг в/м через день, курс 20–30 инъекций) в комплексной терапии ОА показано, что препарат высокоочищенного ХС является эффективным средством лечения ОА по параметрам снижения боли по ВАШ, индекса Лекена и индекса WOMAC, имеет высокий уровень безопасности [29].

Совет экспертов мультидисциплинарного консенсуса

в 2021 г. констатировал, что рутинная клиническая практика в большинстве случаев ограничивается выбором НПВП и пероральных форм симптоматических лекарственных средств замедленного действия (СЛСЗД) [27]. Защита суставного хряща осуществляется посредством применения СЛСЗД и ДМОАДs, среди которых наибольшей доказательной базой эффективности обладают ХС и ГС, включенные в состав нового фармаконутрицевтика ХондрогардТРИО. Симптоматический эффект от применения указанных препаратов развивается через 8–12 нед. после начала приема, структурно-модифицирующий эффект — при продолжительности лечения не менее 2 лет. Для ХС и ГС характерен эффект последствия, продолжающийся в течение 2–4 мес. после прекращения лечения. Преимуществом ХС является возможность снижения дозы или полной отмены НПВП на фоне его приема, что значительно снижает частоту НЯ НПВП [118, 119, 127]. На старте терапии для обеспечения высокой биодоступности и достижения более быстрого обезболивающего эффекта препараты на основе ХС целесообразно назначать парентерально, в виде внутримышечных инъекций, с последующей поддержкой достигнутого эффекта с помощью фармаконутрицевтика ХондрогардТРИО.

Действие ГС изучалось в клинических исследованиях, которые показали наличие у него симптом- и структурно-модифицирующего действия с оценкой по системе GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation): степень рекомендаций сильная, качество доказательств умеренное [128].

Метаанализ [129] шести двойных слепых плацебо-контролируемых исследований выявил эффективность ГС со стандартизированным средним различием 0,44 (95% ДИ 0,24–0,64).

Авторы систематического обзора 16 сравнительных рандомизированных контролируемых исследований ГС и плацебо (13 исследований), ГС и НПВП (3 исследования) выявили, что лечение ГС (15 исследований) сопровождается уменьшением боли и улучшением функции суставов в такой же степени, как и при использовании анальгетиков и НПВП, при высоком уровне безопасности [130]. Среди ответивших на 6-месячную терапию пациентов с ОА КС II–III рентгенологической стадии ($n=318$) по критерию OMERACT-OARSI доля принимавших ГС оказалась выше, чем среди получавших ацетаминофен ($p=0,004$ и $p=0,047$ по сравнению с плацебо) [131].

В двух двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых 3-летних исследованиях с участием 212 и 202 больных с ОА КС доказано наличие структурно-модифицирующего действия ГС в суточной дозе 1500 мг [132]. Также в долгосрочных исследованиях установлено, что относительный риск эндопротезирования оказался существенно ниже у пациентов, принимавших ГС, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, при отсутствии серьезных НЯ [133].

Влияние НК-II в дозе 40 мг оценивалось у здоровых добровольцев с болью в КС после физической активности по окончании 3-месячного курса терапии: выявлено статистически значимое изменение среднего показателя разгибания колена у здоровых добровольцев, принимавших НК-II ($p=0,045$), по сравнению с исходным уровнем; при этом время до появления начального дискомфорта в суставах значительно увеличилось ($p=0,019$) по сравнению с исходным значением [36].

D. Crowley et al. [37] сравнили эффективность и безопасность НК-II ($n=26$) с комбинацией глюкозамина и хондроитина ($n=26$) при лечении ОА КС. Прием НК-II обеспечил нарастающее статистически значимое ($p<0,005$) снижение индекса WOMAC по сравнению с исходным значением в каждой контрольной точке (1, 2 и 3 мес.), тогда как комбинация глюкозамина и хондроитина, снизив индекс WOMAC в первые 2 мес. ($p<0,005$ и $p<0,05$), в дальнейшем не обеспечила сохранение достигнутого эффекта. В целом оценка по ВАШ снизилась на 40% в группе НК-II по сравнению с 15,4% в группе сравнения, функциональный индекс — на 20,1 и 5,9% соответственно. Группы не различались по частоте зарегистрированных НЯ [37].

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование [134] было посвящено сравнению эффективности и переносимости НК-II (40 мг в день) с плацебо и глюкозамина гидрохлоридом (1500 мг) в сочетании с ХС (1200 мг) в течение 6 мес. у пациентов с ОА КС ($n=191$). Изменение общего балла WOMAC оказалось статистически значимым для НК-II по сравнению с обеими группами сравнения. Кроме того, отмечено статистически значимое снижение по всем трем (боль, скованность и физическая функция) подшкалам WOMAC при приеме НК-II по сравнению с плацебо и по подшкалам боли и скованности WOMAC по сравнению с комбинацией глюкозамина с ХС. Прием НК-II обусловил статистически значимое снижение среднего балла по ВАШ по сравнению с обеими группами ($p=0,002$ и $p=0,025$ для группы плацебо и глюкозамина с ХС соответственно) при высоком уровне безопасности. Установлено, что при уровне белка олигомерного матрикса хряща (COMP), превышающем 285 нг/мл, более выраженное снижение общего балла WOMAC при сравнении трех групп исследования имело место среди пациентов, получавших НК-II.

Безопасность и эффективность применения НК-II при ОА КС оценивали в интервенционном исследовании в реальной клинической практике в Индии (53,3% женщин, средний возраст $56,2\pm 8,7$ года). В анализе безопасности ($n=291$) хотя бы одно НЯ, не расцененное как серьезное, отметили 4,47% пациентов. Среди частых НЯ были тошнота (1,37%) и головная боль (1,03%). В целом результатом лечения НК-II в течение 3 мес. стало статистически значимое снижение баллов по шкале WOMAC ($p<0,0001$) и по ВАШ ($p<0,0001$) по сравнению с исходным уровнем [135].

Оценка эффективности перорального применения НК-II в дозе 10 мг/сут в отношении симптомов и биологических маркеров дегградации хряща при одновременном применении с ацетаминофеном у пациентов с ОА КС ($n=39$) была проведена в 3-месячном рандомизированном контролируемом исследовании. К окончанию срока наблюдения отмечено значительное улучшение по сравнению с исходным уровнем по показателям боли в суставах (ходьба по ВАШ), функции (WOMAC) и качества жизни (SF-36) в группе пациентов, получавших комбинированную терапию ацетаминофеном и НК-II. Авторы предположили, что лечение НК-II в сочетании с ацетаминофеном превосходит ацетаминофен в монорежиме для симптоматического лечения пациентов с ОА КС [136].

Систематический обзор эффективности и безопасности биологически активных добавок, используемых при ОА суставов кисти, бедренного или коленного суставов, вклю-

чавший 69 рандомизированных клинических исследований (11 586 участников) и 20 дополнительных исследований, показал, что НК-II значительно снижает боль в суставе в среднесрочной перспективе. Установлено, что терапия ХС приводит к небольшим, но статистически значимым долгосрочным эффектам в отношении структурных изменений в суставе при сравнении с плацебо (размер эффекта (SMD) -0,30, 95% ДИ от -0,42 до -0,17, I²=5). Во всех проанализированных исследованиях НК-II, ХС и ГС показали свою безопасность [137].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработка новых фармаконутрицевтиков для профилактики и вспомогательной терапии костно-мышечных заболеваний является актуальной задачей современной медицины в силу большой распространенности дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата и недостаточной эффективности известных хондропротекторов. Заболевание костно-мышечной системы выявляются на уровне ошибок на этапах биоидентификации, распознавания и передачи ответных сигналов в организме пациента. Поэтому быстро развивающаяся фармаконутрициология открывает новые перспективы в профилактике и вспомогательной терапии с помощью новых фармаконутрицевтиков. ▲

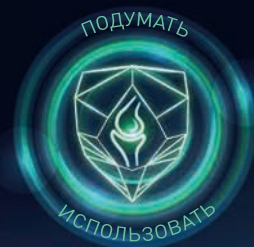
Литература

- Leifer V., Katz J., Losina E. The burden of OA-health services and economics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30:10–16. DOI: 10.1016/j.joca.2021.05.007.
- Murray C., Vos T., Lozano R. et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197–2223. DOI: 10.1016/s0140-6736(12)61689-4.
- Cross M., Smith E., Hoy D. et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1323–1330. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204763.
- Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Насонова Е.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Russian clinical guidelines. *Rheumatology*. Nasonov E.L., ed. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.)].
- Trentham D.E., Halpner A.E., Trentham R.A. et al. Use of undenatured type II collagen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Prac Alter Med*. 2001;2:254–259.
- Felson D., Lawrence R., Dieppe P., Hirsch R. Osteoarthritis: new insights. Part I: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med*. 2000;133(8):635–646. DOI: 10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00016.
- Pal C., Singh P., Chaturvedi S. et al. Epidemiology of knee osteoarthritis in India and related factors. *Indian J Orthop*. 2016;50:518–522. DOI: 10.4103/0019-5413.189608.
- Shek P., Shephard R. Physical exercise as a human model of limited inflammatory response. *Can J Physiol Pharmacol*. 1998;76:589–597. DOI: 10.1139/cjpp-76-5-589.
- Guilak F. Biomechanical factors in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25:815–823. DOI: 10.1016/j.berh.2011.11.013.
- Kawamura S., Lotito K., Rodeo S. Biomechanics and healing response of the meniscus. *Oper Tech Sports Med*. 2003;11:68–76. DOI: 10.3390/cells9010092.
- Ramage L., Nuki G., Salter D. Signalling cascades in mechanotransduction: cell-matrix interactions and mechanical loading. *Scand J Med Sci Sports*. 2009;19:457–469. DOI: 10.1111/j.1600-0838.2009.00912.x.
- Kawano M., Araujo L., Castro M., Matos M. Assessment of quality of life in patients with knee osteoarthritis. *Acta Ortop Bras*. 2015;23:307–310. DOI: 10.1590/1413-785220152306150596.
- Van Vlijen J., Luijsterburg P., Verhagen A. et al. Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20:809–821. DOI: 10.1016/j.joca.2012.04.008.
- Buckwalter J. Articular cartilage injuries. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;402:21–37. DOI: 10.1097/00003086-200209000-00004.
- Iagnocco A. Osteoarthritis. In: *Essential Applications of Musculoskeletal Ultrasound in Rheumatology*. Wakefield R.J., D'Agostino M.A., eds. W.B. Saunders: Philadelphia, USA; 2010:165–180.
- Bagi C., Berryman E., Teo S., Lane N. Oral administration of undenatured native chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of osteoarthritis (OA). *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25:2080–2090. DOI: 10.1016/j.joca.2017.08.013.
- Loeser R., Goldring S., Scanzello C., Goldring M. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):1697–1707. DOI: 10.1002/art.34453.
- Camarero-Espinosa S., Rothen-Rutishauser B., Johan Foster E., Weder Ch. Articular cartilage: from formation to tissue engineering. *Biomater Sci*. 2016;4(5):734–767. DOI: 10.1039/c6bm00068a.
- Hochberg M., Altman R., April K. et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):465–674. DOI: 10.1002/acr.21596.
- Hunter D. Pharmacologic therapy for osteoarthritis — the era of disease modification. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(1):13–22. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.178.
- McAlindon T., Bannuru R., Sullivan M. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22:363–388. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
- Da Costa B., Reichenbach S., Keller N. et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10033):2093–2105. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2.
- Basedow M., Runciman W., March L. Australians with osteoarthritis: the use of and beliefs about complementary and alternative medicines. *Complement Ther Clin Pract*. 2014;20:237–242. DOI: 10.1016/j.ctcp.2014.08.002.
- Van Sasse J., van Romunde L., Cats A., Vanderbroucke J. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(4):271–280. DOI: 10.1136/ard.48.4.271.
- Brown L. *Pet Nutraceuticals; Inter-Cal Nutraceuticals*. US: Arthritis Foundation; 2005.
- Rovati L., Girolami F., Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2012;4(3):167–180. DOI: 10.1177/1759720X12437753.
- Лила А.М., Ткачева О.Н., Наумов А.В. и др. Место и роль парентеральной формы хондроитина сульфата в терапии остеоартрита: мультидисциплинарный консенсус. *PMJ*. 2021;6:68–74. [Lila A.M., Tkacheva O.N., Naumov A.V. et al. Place and role of the parenteral form of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: multidisciplinary consensus. *RMJ*. 2021;6:68–74 (in Russ.)].
- Reginster J.-Y., Veronese N. Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmaco-economic aspects in osteoarthritis treatment. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(1):37–47. DOI: 10.1007/s40520-020-01643-8.
- Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В. и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020;13(4):388–399. [Torshin I.Yu., Lila A.M., Naumov A.V. et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):388–399 (in Russ.)]. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.066.30.
- Chan P., Caron J., Orth M. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate on regulation of gene expression of proteolytic enzymes and their inhibitors in interleukin-1-challenged bovine articular cartilage explants. *Am J Vet Res*. 2005; 66(11):1870–1876. DOI: 10.2460/ajvr.2005.66.1870.
- Tat S., Pelletier J., Vergés J. et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:R117. DOI: 10.2460/ajvr.2005.66.1870.
- Monfort J., Pelletier J.-P., Garcia-Giral N., Martel-Pelletier J. Biochemical basis of the effect of chondroitin sulfate on osteoarthritis articular tissues. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:735–740. DOI: 10.1136/ard.2006.068882.
- Martel-Pelletier J., Kwan Tat S., Pelletier J. Effects of chondroitin sulfate in the pathophysiology of the osteoarthritic joint: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18 Suppl 1:S7–11. DOI: 10.1016/j.joca.2010.01.015.
- Bagchi D., Misner B., Bagchi M. et al. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanistic exploration. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2002;22(3–4):101–110. PMID: 12837047.
- Prabhoo R., Billa G. Undenatured collagen type II for the treatment of osteoarthritis: A review. *Int J Res Orthop*. 2018;4:684–649. DOI: 10.18203/issn.2455-4510.
- Lugo J., Saiyed Z., Lau F. et al. Undenatured type II collagen (UC-II®) for joint support: A randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *J Int Soc Sports Nutr*. 2013;10:48. DOI: 10.1186/1550-2783-10-48.
- Crowley D., Lau F., Sharma P. et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: A clinical trial. *Int J Med Sci*. 2009;6:312–321. DOI: 10.7150/ijms.6.312.
- Shiojima Y., Takahashi M., Takahashi R. et al. Efficacy and safety of dietary undenatured type II collagen on joint and motor function in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *J Am Nutr Assoc*. 2022;12(7):1–18. DOI: 10.1080/07315724.2021.2024466.
- Firestein G., Kelley W. Kelley's Textbook of Rheumatology. 8th ed. Saunders Elsevier; 2009.
- Athanasioiu K., Darling E., DuRaine G. et al. *Articular cartilage*. CRC Press; 2013.
- Eyre D. The collagens of articular cartilage. *Semin Arthritis Rheum*. 1991;21(3 Suppl 2):2–11. DOI: 10.1016/0049-0172(91)90035-x.
- Whitesides T. *Orthopaedic Basic Science. Biology and Biomechanics of the Musculoskeletal System*. 2nd ed. 2001.
- Johnstone B., Alini M., Cucchiari M. et al. Tissue engineering for articular cartilage repair — the state of the art. *Eur Cell Mater*. 2013;25:248–267. DOI: 10.22203/ecm.v025a18.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

ХОНДРОГАРД®

АКТИВНАЯ ЗАЩИТА ОТ ОСТЕОХОНДРОЗА И ОСТЕОАРТРИТА



БРЕНД № 1
среди инъекционных
препаратов
Хондроитина сульфата²

СПОСОБСТВУЕТ:

УМЕНЬШЕНИЮ
БОЛИ¹

СОХРАНЕНИЮ
ХРЯЦА¹

УЛУЧШЕНИЮ
ПОДВИЖНОСТИ СУСТАВОВ¹

**ХС* включен
в клинические
рекомендации
МЗ РФ 2020^{4,5}, 2021^{6,7}**



ЛП-Н (000042)-(РГ-РУ)

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ

Раствор для внутримышечного и внутрисуставного введения
1 мл № 10, 2 мл № 10, 2 мл № 25

- ОБШИРНАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА^{3,4,5,6,7}
- УДОБНАЯ УПАКОВКА № 25 НА КУРС ЛЕЧЕНИЯ

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Хондрогард®, РУ ЛП-Н (000042)-(РГ-РУ) от 19.03.2020.
2. Согласно данным баз ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», «Бюджетный аудит (искл. ДЛО и РЛО) в РФ», «ДЛО (ОНЛС/ВЗН) в РФ» и «Региональная льгота в РФ», по итогам 2020 года бренд Хондрогард® является лидером по объему продаж в упаковках и в рублях в оптовых ценах среди лекарственных препаратов группы М01АХ25 «Хондроитина сульфат» (классификация АТХ) в лекарственных формах для парентерального введения. Источник: данные ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс», полученные из баз данных: «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», «Бюджетный аудит (искл. ДЛО и РЛО) в РФ», «ДЛО (ОНЛС/ВЗН) в РФ» и «Региональная льгота в РФ», февраль 2021 года.
3. Торшин И.Ю., Лиля А.М., Наумов А.В., Кочиш А.Ю., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Сарвилина И.В., Галустян А.Н., Громов А.Н., Хаджидис А.К., Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Удовика М.И., Громова О.А. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020; 13 (4): 388–399. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farpharmakoekonomika.2020.066>.
4. Уровень убедительности рекомендации А [уровень достоверности доказательств 1]. Клинические рекомендации МЗ РФ «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста», – 2020. – 122 с. URL: rosminzdrav.ru/#/recomend/616.
5. Уровень убедительности рекомендации А [уровень достоверности доказательств 1]. Клинические рекомендации МЗ РФ «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста», – 2020. – 80 с. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/600>.
6. Уровень убедительности рекомендаций В [уровень достоверности доказательств 2]. Клинические рекомендации МЗ РФ «Гонартроз», https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1
7. Уровень убедительности рекомендаций А [уровень достоверности доказательств 1]. Клинические рекомендации МЗ РФ «Коксартроз», https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Реклама

*ХС-хондроитина сульфат



Пациенты с преждевременным старением кожи. Тактика ведения и прогнозирование рисков

Профессор Н.Н. Потекаев^{1,2}, к.м.н. О.Б. Борзых³, профессор Е.И. Карпова¹, профессор М.М. Петрова³, профессор Н.А. Шнайдер^{3,4}, д.м.н. Д.В. Дмитренко³, к.м.н. О.М. Демина¹, профессор М.А. Затолокина⁵, Е.Е. Тимечко³

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», Москва

³ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

⁴ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁵ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: поиск индикаторов преждевременного старения, а также разработка тактики ведения пациентов с преждевременным старением кожи.

Материал и методы: в исследование включено 78 пациенток в возрасте от 35 до 45 лет без косметологического анамнеза, которые выполнили физикальные, инструментальные и лабораторные исследования, оценку возрастных изменений кожи и биологического возраста. Проведен расчет индекса инволюционных изменений и выявлены индикаторы преждевременного старения кожи. Проведено слепое сравнительное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности биоревитализантов: нативной гиалуроновой кислоты (ГК) 1,8%; комплексного препарата с ГК, аминокислотами, витаминами, антиоксидантами и минералами; коллагена.

Результаты исследования: рассчитан пороговый уровень суммарного индекса возрастных изменений кожи у пациенток в возрасте 35–45 лет: 21 балл и ниже — нормальное старение кожи; 22 балла и выше — преждевременное старение кожи. Также были выделены 18 индикаторов преждевременного старения. Установлено, что при преждевременном старении имеются повышенные риски нежелательных явлений в результате эстетических процедур. Эффективность препаратов на основе коллагена и комплексного препарата с ГК была статистически значимо выше эффективности нативной ГК или плацебо по данным УЗИ и клинической оценке, при этом общий уровень удовлетворенности пациенток после курса внутридермального введения коллагена был выше.

Заключение: индекс инволюционных изменений, равный 22 баллам и выше, является показателем преждевременного старения у женщин 35–45 лет без косметологического анамнеза. Для остальных пациенток возможно использовать индикаторы с целью определения высокого риска преждевременного старения. Разработанный индекс инволюционных изменений, предикторы преждевременного старения и алгоритм ведения могут быть использованы в клинической практике для ведения пациенток с инволюционными изменениями кожи. При нормальном старении кожи достаточно действия нативной ГК, а при преждевременном старении кожи и высоком риске преждевременного старения необходим препарат коллагена или комплексный препарат с ГК.

Ключевые слова: старение кожи, преждевременное старение, предикторы старения, гиалуроновая кислота, коллаген, внутридермальное инъекционное введение, биоревитализант.

Для цитирования: Потекаев Н.Н., Борзых О.Б., Карпова Е.И. и др. Пациенты с преждевременным старением кожи. Тактика ведения и прогнозирование рисков. РМЖ. 2023;2:52–57.

ABSTRAKT

Patients with premature skin aging. Patient management and risk forecasting

N.N. Potekaev^{1,2}, O.B. Borzykh³, E.I. Karpova¹, M.M. Petrova³, N.A. Schneider^{3,4}, D.V. Dmitrenko³, O.M. Demina¹, M.A. Zatolokina⁵, E.E. Timechko³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow

³Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk

⁴V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg

⁵Kursk State Medical University, Kursk

Aim: to search for indicators of premature aging, as well as to develop treatment tactics for patient management with premature skin aging.

Patients and Methods: the study included 78 patients aged 35 to 45 years without a cosmetic history, who underwent physical, instrumental and laboratory studies, as well as studies with an assessment of age-related skin changes and biological age. The index of involution-induced changes was calculated with identified indicators of premature skin aging. A blind comparative randomized placebo-controlled study was also conducted on the efficacy of the following biorevitalization agents: native hyaluronic acid (HA) 1.8%, a complex preparation with HA, amino acids, vitamins, antioxidants and minerals, collagen.

Results: the threshold level of the total index concerning age-related skin changes in patients aged 35–45 years was calculated: 21 points and below — normal skin aging; 22 points and above — premature skin aging. 18 indicators of premature aging were also identified. It was found that patients with premature aging have an increased risk of adverse events during aesthetic procedures. The efficacy of collagen-based drugs and a complex preparation with HA was statistically significantly higher than the efficacy of native HA or placebo according to ultrasound and clinical evaluation, while the overall patient satisfaction level after a course of intradermal collagen administration was higher.

Conclusion: *the index of involution-induced changes >22 was an indicator of premature aging in women 35–45 years old without a cosmetic history. For other patients, it was possible to use indicators to identify patients at high risk of premature aging. The developed index of involution-induced changes, predictors of premature aging and the patient management algorithm can be used in clinical practice for the patients with involution-induced skin changes. For patients with normal aging, the action of native HA is sufficient, while for patients with premature aging / at high risk of premature aging, it is necessary to use a collagen preparation or the complex preparation with HA.*

Keywords: *skin aging, premature aging, predictors of aging, hyaluronic acid, collagen, intradermal injection, biorevitalization agent.*

For citation: *Potekaev N.N., Borzykh O.B., Karpova E.I. et al. Patients with premature skin aging. Patient management and risk forecasting. RMJ. 2023;2:52–57.*

ВВЕДЕНИЕ

Проблема старения кожи становится все более актуальной в связи с увеличением общей продолжительности жизни, особенно в развитых странах, поскольку люди хотят дольше сохранять жизненную и социальную активность [1]. Состояние кожи влияет на социальные коммуникации, поэтому пациенты обращаются к врачам для сохранения более здорового и привлекательного вида кожи [2]. Известно, что старение организма, по сути, начинается после рождения, но темп старения у каждого человека индивидуальный. Сегодня активно изучаются факторы, способствующие долгожительству и длительному сохранению функциональной активности систем органов, и, напротив, раннему старению с ранней утратой функций систем органов [3].

Существует множество внутренних и внешних факторов, влияющих на старение, в том числе кожи [4]. Среди внутренних факторов особая роль отводится наследственности. Активно ведется поиск генов-кандидатов, влияющих на старение организма в целом и кожи в частности [5–8]. Среди внешних факторов старения в настоящее время наибольшее внимание уделяется ультрафиолетовому излучению. Старение вследствие воздействия ультрафиолетовых лучей называют фотостарением, и этот же термин чаще всего используют для обозначения преждевременного старения кожи [9]. Однако высокий темп старения кожи может наблюдаться и у людей, не подвергающихся воздействию внешних факторов старения. Термин «преждевременное старение» часто употребляется, но не всегда четко обозначены критерии, по которым мы можем отнести данный вариант старения к преждевременному. Так, клинические проявления фотостарения кожи, по данным разных авторов, можно отнести к преждевременному старению [10]. С другой стороны, существует понятие «преждевременное биологическое старение». Оно означает, что темп утраты функциональной активности внутренних органов превышает календарный возраст человека. Если выраженность клинических признаков старения кожи пациента превышает среднестатистические показатели для соответствующего возраста, то такой вариант старения также можно назвать преждевременным [11].

Существует не много подходов к общей оценке степени старения кожи. Шкала Glogau — одна из наиболее известных в практике оценки старения, но и она в большей степени опирается на оценку выраженности фотостарения [12]. Вместе с тем в настоящее время уже достаточно большое количество пациентов скорректировали часть инволюционных признаков старения, благодаря чему выглядят моложе. Клинические признаки старения у них меньше выражены [13], но от риска ускоренного старения они не избавились. Таким образом, кроме совокупности внешних признаков (т. е. кожных проявлений старения), необходимо еще и выявление индикаторов, по которым можно оценить риск преждевременного старения.

Актуальной является разработка тактики ведения пациентов, имеющих риски или признаки преждевременного старения. Практикующим врачам дерматологам и косметологам известно, что разные пациенты показывают абсолютно разный ответ на одни и те же эстетические процедуры. У одних пациентов мы наблюдаем максимально благоприятный ответ и быструю реабилитацию, у других — минимальный ответ или его отсутствие и развитие нежелательных явлений, таких как множественные и длительные петехии, нарушение регенерации, заживления ран.

Целью нашей работы стал поиск индикаторов преждевременного старения, а также разработка тактики ведения пациентов с преждевременным старением кожи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва), Центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск) и клиники пластической хирургии и косметологии «Доктор Альбрехт» (Воронеж) в 2021–2022 гг.

Перед проведением исследования все пациентки заполняли информированное согласие на проведение исследования. Настоящее исследование одобрено локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России № 206 от 22.03.2021.

В исследование было включено 78 пациенток в возрасте от 35 до 45 лет, средний возраст составил $39,4 \pm 3,14$ года.

Критерии включения: соматически и дерматологически здоровые женщины в возрасте от 35 до 45 лет включительно, в течение года перед включением в исследование не прибегавшие с целью коррекции инволюционных изменений лица к выполнению контурной пластики, нитевого лифтинга, пластической хирургии, других косметологических процедур (биоревитализации, мезотерапии и ботулинотерапии) в течение последних 12 мес., а также не имеющие гормональных нарушений и выраженного фотостарения: неприменение лекарственных препаратов, влияющих на состояние кожи.

Результаты заносились в карту пациента, одобренную локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова № 206 от 22.03.2021.

Проводился анализ генеалогического и косметологического анамнеза, анамнеза жизни, физикальное обследование с оценкой упругости, эластичности и растяжимости кожи, определение преобладающего типа старения кожи лица, оценка степени выраженности инволюционных изменений с применением фотографических шкал, выявление предикторов дисплазии соединительной ткани (ДСТ) с по-

мощью шкал и вопросников, определение биологического возраста (по методу Войтенко) и воспринимаемого возраста (в фокус-группе из 21 респондента), оценка психоэмоционального статуса (госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS), ультразвуковая (УЗ) сонография кожи, а также фотодокументирование.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ КОЖИ

На первом этапе было выделено 62 пациентки с индексом массы тела (ИМТ) до 24,9 кг/м², которых разделили на 2 группы: с воспринимаемым возрастом моложе или равным календарному возрасту, с нормальным старением (группа сравнения, n=20) и с воспринимаемым возрастом старше календарного, с преждевременным старением (основная группа, n=42). Для каждой группы были посчитаны признаки старения разных типов инволюционных изменений.

В дальнейшем анализе участвовали все 78 пациенток независимо от ИМТ, распределение оставшихся пациенток (с ИМТ 25 кг/м² и более) по группам происходило на основании вышеуказанного суммарного индекса возрастных изменений.

ПОИСК ИНДИКАТОРОВ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ КОЖИ

Для поиска кандидатов на роль индикаторов преждевременного старения кожи было проведено сравнение распространенности некоторых соматических патологий, данных физикального и лабораторного обследования пациенток и данных анамнеза. Особое внимание было уделено распространенности ДСТ среди пациенток с преждевременным старением, так как, по данным некоторых авторов, ДСТ может способствовать преждевременному старению. Соматическая патология учитывалась на основании ранее установленных диагнозов при опросе и анкетировании пациенток. Кожные проявления и внешние признаки оценивались в ходе физикального обследования.

Мы разработали персонализированную тактику ведения пациенток.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БИОРЕВИТАЛИЗАНТОВ

На клиническом этапе проводилось слепое сравнительное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности внутридермального введения препаратов для коррекции инволюционных изменений кожи. В ходе этого этапа было сформировано 6 подгрупп:

- ♦ подгруппа 1А — 20 пациенток (средний возраст 38,4±2,96 года) с преждевременным старением и внутридермальным инъекцированием плацебо (физиологический раствор);
- ♦ подгруппа 1В — 21 пациентка (39,8±2,58 года) с преждевременным старением и внутридермальным инъекцированием нативной ГК 1,8% (Нуон 1,8%, «Инфарм», Россия, РУ № РЗН 2018/7614);
- ♦ подгруппа 1С — 20 пациенток (38,7±3,29 года) с преждевременным старением и внутридермальным инъекцированием комплексного препарата с ГК, аминокислотами, витаминами, антиоксидантами и минералами (Teosyal Redensity 1, «Теоксан», Швейцария, РУ № ФСЗ 2011/09821);
- ♦ подгруппа 1D — 21 пациентка (39,3±3,51 года) с преждевременным старением и внутридермальным инъекцированием коллагена (Коллост 7%, «БиоФАРМА-ХОЛДИНГ», Россия, РУ № ФСР 2008/02112);

♦ подгруппа 2А — 20 пациенток (39,9±3,03 года) с нормальным старением и внутридермальным инъекцированием плацебо;

♦ подгруппа 2В — 25 пациенток (40,5±2,96 года) с нормальным старением и внутридермальным инъекцированием нативной ГК 1,8% (Нуон 1,8%, «Инфарм», Россия, РУ № РЗН 2018/7614).

Пациентки могли принимать участие в разных подгруппах с соблюдением интервала в 12 мес. (для препаратов) и 6 мес. (для плацебо). Всем пациенткам проводились процедуры внутридермального введения препаратов 3 раза с интервалом 2–3 нед., контроль осуществлялся через 4 нед. после последней процедуры. Статистически значимой разницы по среднему возрасту между подгруппами не было ($p > 0,05$).

Для оценки клинической эффективности эстетической коррекции использовались валидированные (Global Aesthetic Improvement Scale, GAIS — Международная глобальная шкала эстетического улучшения) и невалидированные (разработанные авторами) шкалы, УЗ-сонография и гистологическое исследование. При проведении УЗ-сонографии измерялась толщина кожи от входного эха эпидермиса до границы подкожно-жировой клетчатки (гипоэхогенный слой). При гистологическом исследовании наряду с визуальной оценкой проводились морфометрия кожи и подсчет соотношения коллагеновых волокон I и III типов в коже. Оценку по шкалам, УЗ-сонографию и гистологическое исследование проводили до и после процедуры.

Статистическая обработка результатов проводилась в программе Jamovi и SPSS с использованием критериев Манна — Уитни для подтверждения достоверности различий независимых выборок, критерия Вилкоксона — для парных, критерия Фишера для непараметрических данных. Для множественного сравнительного анализа использовался тест ANOVA. Общий уровень достоверности различий — меньше 0,05 ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ КОЖИ

Наибольшая корреляция с возрастом и статистически достоверная разница между исследуемыми группами была получена по сумме возрастных признаков, связанных с изменением вязко-эластических свойств кожи (критерий Пирсона $r = 0,860$ ($p < 0,001$)). К этому типу были отнесены 15 признаков инволюционных изменений кожи, таких как состояние тонуса, тургора и эластичность кожи, выраженность статических морщин и борозд средней и нижней трети лица и шеи, выраженность птоза тканей средней и нижней трети лица.

У пациенток основной группы 35–45 лет суммарный индекс возрастных изменений был от 22 до 39 баллов (средний индекс 31,3±4,55), а у пациенток группы сравнения 35–45 лет — от 9 до 21 балла (средний индекс 14,0±3,63) ($p < 0,001$).

Проанализировав отдельно подгруппы пациенток 35–40 и 41–45 лет в группах исследования по суммарному индексу возрастных изменений, мы получили статистически значимые различия между группами сравнения и основной группой и между двумя подгруппами группы сравнения (табл. 1). Данный результат говорит о прогредиентном старении в норме и нарушении прогредиентного старения у пациенток с преждевременным старением.

Таблица 1. Суммарный индекс возрастных изменений кожи у пациенток в возрасте 35–40 лет и 41–45 лет, баллы (M±SD)

Возраст, годы	Основная группа (n=52)	Группа сравнения (n=26)
35–40 (n=40)	30,3±4,62	12,4±2,13 [†]
41–45 (n=38)	33,2±3,81	15,9±4,14 ^{†§}

Примечание. [†] $p < 0,001$ — при сравнении показателя у пациенток в возрасте 35–40 лет в основной группе и в возрасте 35–40 лет в группе сравнения и у пациенток в возрасте 35–40 лет в основной группе и в возрасте 41–45 в группе сравнения; [†] $p < 0,001$ — при сравнении показателя у пациенток в возрасте 41–45 лет в основной группе и в возрасте 41–45 в группе сравнения; [§] $p < 0,001$ — при сравнении показателя у пациенток в возрасте 35–40 лет и в возрасте 41–45 лет в группе сравнения.

Таким образом, был рассчитан пороговый уровень суммарного индекса возрастных изменений кожи у пациенток в возрасте 35–45 лет: 21 балл и ниже — нормальное старение кожи; 22 балла и выше — преждевременное старение кожи. **Данный индекс может быть применен только для женщин 35–45 лет**, не имеющих в анамнезе эстетических процедур по коррекции возрастных изменений лица (контурной пластики, нитевого лифтинга, пластической хирургии, других косметологических процедур, а также без проведения биоревитализации, мезотерапии и бо-

тулинотерапии в течение последних 12 мес. (согласно критериям включения в исследование)). Для женщин других возрастов может быть предложено использование индикаторов, которые могут быть выявлены врачами при консультировании.

Поиск индикаторов преждевременного старения кожи и прогнозирование рисков преждевременного старения кожи

Преждевременное биологическое старение не коррелировало с преждевременным старением кожи. Распространенность ДСТ в группе с преждевременным старением была выше, чем в группе с нормальным старением (табл. 2), но также отмечено, что в группе с нормальным старением присутствуют пациентки с ДСТ, а в группе с преждевременным старением присутствуют пациентки без ДСТ. Поэтому в нашем исследовании мы показали, что ДСТ — это один из индикаторов риска преждевременного старения. Более того, в группе с преждевременным старением были выделены пациентки без полноценного диагноза ДСТ, но с наличием кожных проявлений ДСТ. ДСТ — полиорганная патология, и для постановки диагноза, как правило, необходимо не менее 2–3 признаков вовлечения разных систем органов. В связи с этим отдельные кожные проявления, соматические патологии, имевшие статистически значимо большую ($p < 0,05$) распространенность в группе пациенток с преждевременным старением, были выделены в качестве индикаторов (см. табл. 2).

Таблица 2. Признаки-индикаторы преждевременного старения, абс. (%)

Признак-индикатор	Основная группа (n=52)	Группа сравнения (n=26)	Точный тест Фишера
ДСТ	38 (73,1)	5 (19,2)	$p < 0,001$
Гиперрастяжимость кожи (>2 см)	40 (76,92)	1 (3,85)	$p < 0,001$
Тонкая, просвечивающаяся кожа с выраженной венозностью	37 (71,15)	3 (11,54)	$p < 0,001$
Легкоранимая кожа	35 (67,31)	2 (7,69)	$p < 0,001$
Наличие телеангиоэктазий	33 (63,46)	5 (19,23)	$p < 0,001$
Склонность к синякам	35 (67,3)	2 (7,7)	$p < 0,001$
Снижение регенерации	20 (38,5)	4 (15,4)	$p = 0,037$
Нарушение рубцевания	10 (19,2)	0	$p = 0,017$
Гипермобильность суставов	26 (50)	2 (7,69)	$p < 0,001$
Арахнодактилия	20 (38)	0	$p < 0,001$
Вегетососудистая дистония	16 (30,77)	0	$p < 0,001$
Склонность к простуде (более 4 раз в год)	10 (19,23)	0	$p = 0,013$
Варикозное расширение вен	17 (32,69)	3 (11,54)	$p = 0,037$
Опухания органов / грыжи позвоночника	14 (26,9)	2 (7,7)	$p = 0,047$
Бледный, сероватый цвет лица без здорового блеска	44 (84,61)	5 (19,23)	$p < 0,001$
Синюшность под глазами	49 (94,2)	3 (11,5)	$p < 0,001$
Отечность лица	27 (51,9)	6 (23,1)	$p = 0,015$
Индекс Варге менее 1,7*	25 (48,1)	1 (3,8)	$p < 0,001$

Примечание. * Индекс Варге = (масса тела, кг / рост², м) - (возраст, годы / 100).

В целом можно сказать, что в группе с преждевременным старением чаще встречался усталый морфотип старения (по И.И. Кольгуненко), бледная с повышенной венозностью кожа, без здорового блеска, с синюшностью под глазами; пациентки чаще жаловались на отеки, склонность к петехиям, нарушение заживления ран и регенерации кожи. Также можно отметить такие признаки, как гипермобильность суставов — повышенный объем движения в суставах, арахнодактилию (длиннопалость) и гиперрастяжимость кожи (безболезненное оттягивание кожи на 2 см и более над латеральным краем ключицы) (см. табл. 2).

Используя суммарные показатели представленных выше индикаторов преждевременного старения, можно оценивать риск преждевременного старения, если не может быть применен суммарный индекс возрастных изменений кожи, критерии для которого мы описали ранее.

Для чего важна оценка преждевременного старения и риска преждевременного старения? В ходе нашего исследования мы выделили 3 основные причины необходимости такой оценки:

- ♦ прогнозирование инволюционных изменений у пациента с персонализированным расчетом дальнейшей тактики;
- ♦ прогнозирование рисков эстетических вмешательств;
- ♦ выбор препаратов для ведения пациентов.

РАЗРАБОТКА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Как показало наше исследование, наибольшей суммой баллов инволюционных изменений кожи (наибольшая выраженность) у женщин 35–45 лет с преждевременным старением оценивались такие параметры, как расширенные поры ($3,00 \pm 1,22$ балла), носогубные складки ($2,90 \pm 0,721$ балла) и слезная борозда ($2,48 \pm 0,610$ балла). Более слабыми по выраженности были такие признаки, как сниженный тонус кожи, среднещечная борозда, грыжи нижнего века и избыток кожи верхнего века. Так как расширенные поры при инволюционных изменениях кожи обусловлены снижением тонуса (сниженная способность кожи держать поры в сомкнутом состоянии), то начинать лечебные мероприятия необходимо именно с повышения тонуса кожи.

На втором месте по значимости находятся восполнение объема в области среднещечной и носогубной борозды препаратами для контурной пластики лица и коррекция подглазничных борозд при отсутствии абсолютных и относительных противопоказаний. Исходя из того, что грыжи нижнего века и нависание верхнего века также являются значимыми признаками старения при преждевременном старении, прогнозирование рисков эстетического вмешательства имеет первостепенное значение.

По результатам нашего исследования мы отметили ряд особенностей, имеющих у пациенток с преждевременным старением кожи:

1. Склонность к образованию гематом (даже без видимой причины) (67,3% пациенток против 7,7% пациенток с нормальным старением) ($p < 0,001$).
2. Длительное заживление кожи после повреждений (38,5% пациенток против 15,4% пациенток с нормальным старением) ($p = 0,037$).
3. Наличие гипертрофических и широких рубцов (19,2% пациенток, в группе с нормальным старением такой признак не отмечен) ($p = 0,017$).

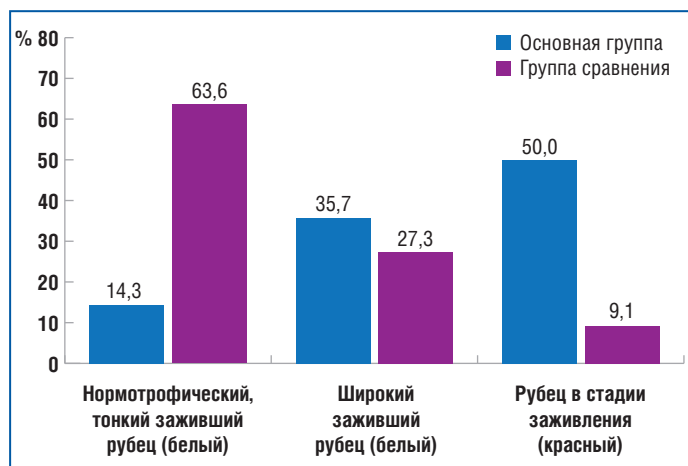


Рис. 1. Характер рубцевания в основной группе (с преждевременным старением кожи) и группе сравнения (с нормальным старением кожи) через 6 мес. после биопсии

4. Медленное заживление кожи в периаурикулярной области через 6 мес. после биопсии, наличие рубца в стадии заживления или широкого рубца: 85,7% пациенток против 36,6% пациенток с нормальным старением (критерий χ^2 Пирсона 7,53, $p = 0,023$) (рис. 1). Биопсия не проводилась пациенткам, указавшим в анкете нарушение регенерации и рубцевания.

Таким образом, при планировании агрессивных эстетических или хирургических вмешательств необходимо обсуждать с пациенткой риски вмешательства и проводить подготовку кожи с целью повышения регенерационной способности.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БИОРЕВИТАЛИЗАНТОВ И ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ОМОЛОЖЕНИЯ КОЖИ

При сравнении клинической эффективности (на основании анализа валидированных и невалидированных, составленных авторами, шкал), динамики изменений толщины кожи по данным УЗ-сонографии и результатов гистологического исследования мы получили схожие результаты (рис. 2 и 3):

- ♦ в подгруппах плацебо (1А и 2А) часть пациенток отмечали некое улучшение, но данные ультразвукового сканирования, шкалы GAIS и гистологического исследования статистически значимых изменений кожи, в сравнении с исходными показателями, не подтвердили;
- ♦ в подгруппе 1В с преждевременным старением и применением нативной ГК (1,8%) пациентками и врачом-исследователем отмечены незначительные изменения клинических показателей, но статистически значимых различий с подгруппами плацебо не отмечено. Также не было статистически значимых различий с подгруппами плацебо по динамике толщины кожи по данным УЗ-сонографии;
- ♦ в подгруппе 1С с преждевременным старением и применением комплексного препарата с ГК отмечено статистически значимое улучшение клинических и ультразвуковых показателей до и после процедуры ($p < 0,01$), а также статистически значимые различия по сравнению с показателями в подгруппах плацебо и 1В (с преждевременным старением и применением нативной ГК) ($p < 0,01$);
- ♦ в подгруппе 1D с преждевременным старением и применением препарата коллагена отмечено статисти-

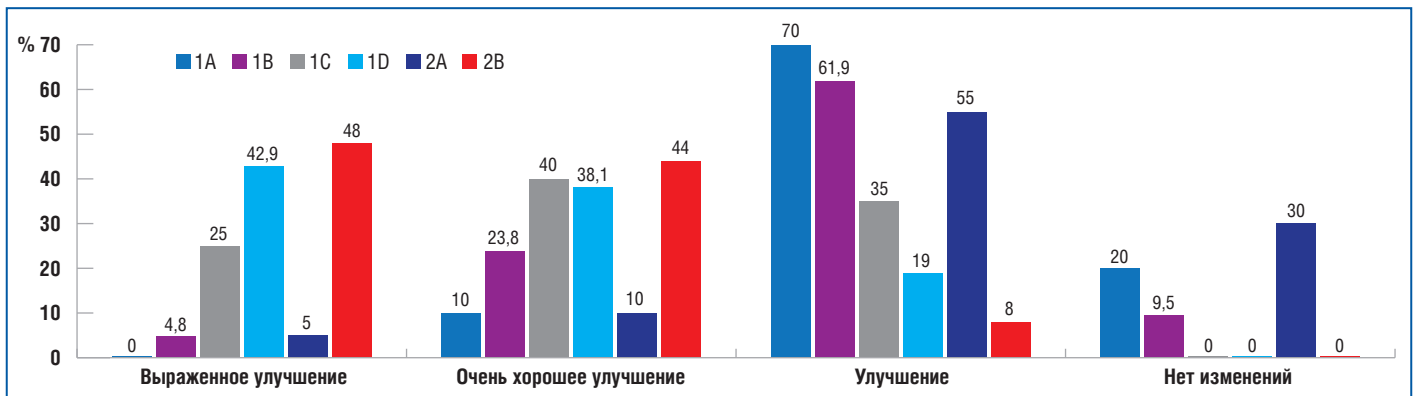


Рис. 2. Сравнительная клиническая эффективность (по шкале GAIS) биоревитализантов в подгруппах

чески значимое улучшение клинических и ультразвуковых показателей до и после процедуры ($p < 0,01$); в подгруппах с плацебо и 1B (с преждевременным старением и применением нативной ГК) также отмечены статистически значимые различия ($p < 0,01$). Статистически значимых различий с подгруппой 1C не выявлено ($p > 0,05$);

- ♦ в подгруппе 2B с нормальным старением и применением нативной ГК (1,8%) отмечены статистически значимые изменения клинических и ультразвуковых показателей до и после процедуры ($p < 0,01$); в подгруппах плацебо и 1B (с преждевременным старением и применением нативной ГК) также отмечены статистически значимые изменения ($p < 0,01$). Статистически значимых различий с подгруппой 1C и 1D не отмечено ($p > 0,05$).

Несмотря на близкую, по результатам исследования, клиническую эффективность комплексного препарата с ГК и препарата коллагена, стоит отметить, что общий уровень удовлетворенности у пациенток после курса внутривидеального введения коллагена в основной группе был выше. Оценка пациентками основной группы применения препарата коллагена, как и оценка по шкале GAIS (выраженное улучшение отметили 9 (42,9%) пациенток после препарата коллагена и только 5 (25%) — после комплексного препарата с ГК), была более высокой благодаря положительным изменениям свойств кожи:

- ♦ улучшение цвета кожи (20 (95,2%) случаев в сравнении с 15 (75%) после комплексного препарата);
- ♦ повышение увлажненности кожи (21 (100%) случаев в сравнении с 19 (95%) после комплексного препарата);
- ♦ повышение тонуса кожи (20 (95,2%) случаев в сравнении с 18 (90%) после комплексного препарата).

Отдельно стоит отметить, что наше исследование показало также разницу (по шкале HADS) в удовлетворенности со стороны пациенток результатами процедур в зависимости от психоэмоционального статуса ($p < 0,05$): пациентки, адекватно оценивающие процедуру, имели оценку тревожности $5,87 \pm 3,50$ балла и оценку депрессии $3,74 \pm 2,84$ балла, пациентки, занижающие оценку, имели более высокий уровень тревоги и депрессии — $7,78 \pm 2,59$ и $5,22 \pm 3,32$ балла соответственно.

Таким образом, при нормальном старении достаточно действия нативной ГК (в нашем случае препарат Hyon 1,8%), а при преждевременном старении и высоком риске преждевременного старения необходим препарат коллагена (в нашем случае Коллост 7%) или комплексный препарат с ГК (в нашем случае Teosyal Redensity 1).

Различная эффективность препаратов обусловлена разным патогенетическим действием: коллаген спосо-

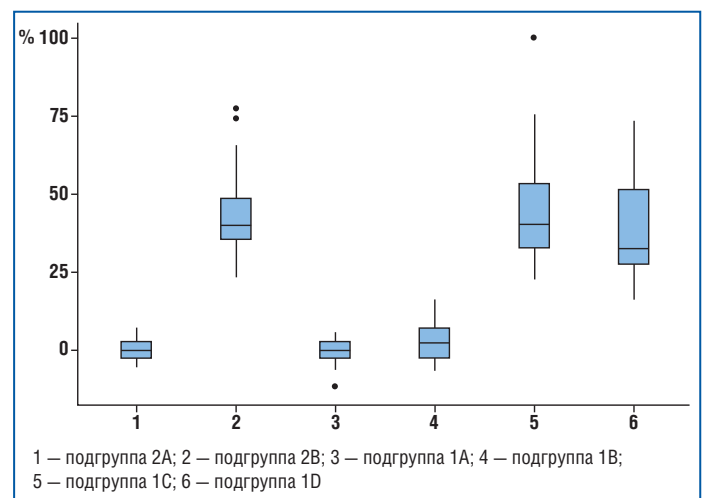


Рис. 3. Изменение толщины кожи средней трети лица у пациенток разных подгрупп после эстетического лечения

бен менять фенотип фибробластов в сторону более молодого и синтетически активного фенотипа, а ГК создает условия для действия фибробластов, не меняя их фенотип, при этом комплекс нутриентов в препаратах с ГК повышает биодоступность при синтетической активности фибробластов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного нами исследования мы предложили критерии, по которым можно диагностировать преждевременное старение кожи у женщин 35–45 лет без косметологического анамнеза, способного повлиять на выраженность инволюционных изменений кожи. Для остальных пациенток возможно использовать индикаторы с целью определения высокого риска преждевременного старения. Мы показали, что данное разделение пациенток необходимо для прогнозирования рисков проведения эстетических вмешательств, а также для адекватного выбора препаратов, применяемых для омоложения кожи. При нормальном старении достаточно применения нативной ГК, а при преждевременном старении и высоком риске преждевременного старения показаны препараты коллагена или комплексных препаратов с ГК. По шкале удовлетворенности препарат коллагена показал более высокую оценку пациентками и врачом.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Биопсийная диагностика кожи при клинико-морфологической верификации воспалительного дерматоза

Профессор М.М. Тлиш, А.В. Сычева, к.м.н. Н.Л. Сычева, П.С. Осмоловская

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар

РЕЗЮМЕ

Введение: основной задачей гистологического исследования кожи является установление диагноза с определением стадии заболевания и его активности. Процесс установления клинико-морфологического диагноза воспалительного дерматоза принципиальным образом отличается от верификации различных новообразований кожи, поскольку воспалительные заболевания имеют неспецифическую гистологическую картину.

Цель исследования: оценить диагностическую значимость гистологических изменений при верификации воспалительных дерматозов на основании данных биопсийных исследований кожи.

Материал и методы: был проведен ретроспективный анализ 1216 биопсийных исследований кожи, выполненных больным с дерматологической патологией. Для забора патологического материала использовалась панч-биопсия кожи. Для определения диагностической значимости гистологических изменений сопоставляли клинические данные каждого пациента с результатами его патогистологического исследования.

Результаты исследования: для постановки диагноза были выделены основные варианты диагностической значимости гистологических изменений при рассмотрении клинико-патологических параллелей: высокая диагностическая значимость гистологической картины, когда наблюдается очень схожая клиническая картина; умеренная диагностическая значимость гистологической картины, когда она подтверждает клинический диагноз, но не является решающей; низкая диагностическая значимость при схожей гистологической картине, когда проводится дифференциальный диагноз на основе клинической картины.

Заключение: выделенные варианты диагностической значимости гистологических изменений при рассмотрении клинико-патологических параллелей показывают, что не во всех случаях гистологические данные имеют решающее значение при верификации воспалительного дерматоза.

Ключевые слова: биопсия, гистологическое исследование, воспалительный дерматоз, дифференциальная диагностика, верификация диагноза, биопсийный материал.

Для цитирования: Тлиш М.М., Сычева А.В., Сычева Н.Л., Осмоловская П.С. Биопсийная диагностика кожи при клинико-морфологической верификации воспалительного дерматоза. РМЖ. 2023;2:58–61.

ABSTRACT

Skin biopsy during clinical and morphological verification of inflammatory dermatosis

M.M. Tlish, A.V. Sycheva, N.L. Sycheva, P.S. Osmolovskaya

Kuban State Medical University, Krasnodar

Background: the main task of skin histology is to establish a diagnosis with the determination of the disease stage and its activity. The process of establishing a clinical and morphological diagnosis of inflammatory dermatosis is fundamentally different from the verification of various skin neoplasms since inflammatory diseases have a nonspecific histological picture.

Aim: to evaluate the diagnostic significance of histological changes in the verification of inflammatory dermatosis based on the data of skin biopsy.

Patients and Methods: a retrospective analysis of 1216 skin biopsy specimens performed by patients with dermatological pathology was conducted. A punch biopsy was used to collect pathological material. To determine the diagnostic significance of histological changes, the clinical data of each patient was compared with the results of their histopathology.

Results: the main variants of the diagnostic significance concerning histological changes were identified when considering clinical and pathological parallel patterns: high diagnostic significance of the histological picture, when a very similar clinical picture is observed; moderate diagnostic significance of the histological picture, when it confirms the clinical diagnosis, but is not decisive; low diagnostic significance with a similar histological picture, when a differential diagnosis is made based on the clinical picture.

Conclusion: the selected variants of the diagnostic significance of histological changes when considering clinical and pathological parallel patterns showed that not in all cases histology data were crucial in the verification of inflammatory dermatosis.

Keywords: biopsy, histology, inflammatory dermatosis, differential diagnosis, diagnosis verification, biopsy specimen.

For citation: Tlish M.M., Sycheva A.V., Sycheva N.L., Osmolovskaya P.S. Skin biopsy during clinical and morphological verification of inflammatory dermatosis. RMJ. 2023;2:58–61.

ВВЕДЕНИЕ

Дерматопатология является одним из наиболее сложных разделов медицины, который развивается на стыке патологической анатомии и дерматологии, отражая определенную специфику совершенствования медицинской практики, наблюдающуюся за последние 150 лет. Гистологическое исследование, предложенное австрийским дерматологом Ф. Геброй еще в XIX в., до сих пор остается главным методом диагностики заболеваний кожи [1–5].

Основной задачей гистологического исследования кожи является установление диагноза с определением стадии заболевания и его активности. Процесс установления клинико-морфологического диагноза воспалительного дерматоза коренным образом отличается от верификации различных новообразований кожи, поскольку воспалительные заболевания имеют неспецифическую гистологическую картину, что требует сопоставления результатов гистологического исследования с клинической картиной дерматоза [1, 2, 6–8]. В этом случае специалист в области клинической патоморфологии кожи определяет круг возможных заболеваний, включая при этом ряд дерматозов, что помогает дерматологу в выборе дальнейшей тактики ведения больного [1, 6, 8]. При анализе результатов биопсии воспалительных дерматозов необходимо учитывать патоморфологические изменения в структурных элементах кожи, тип инфильтратов, а также его клеточный состав [6–10].

Цель исследования: оценить диагностическую значимость гистологических изменений при верификации воспалительных дерматозов на основании данных биопсийных исследований кожи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 1216 биопсийных исследований кожи, выполненных больным с дерматологической патологией на базе лаборатории CL LAB г. Краснодара (ООО «СЛ МЕДИКАЛГРУП») и кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России за 2019–2020 гг. Мужчины составили 46%, женщины — 54%, средний возраст пациентов 42,2 года. Для определения диагностической значимости гистологических изменений сопоставляли клинические данные каждого пациента (анамнез, клинические проявления болезни, длительность ее течения, наличие сопутствующих заболеваний, а также результаты других исследований) с результатами его патогистологического исследования.

Перед биопсией у всех пациентов было взято информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство, собраны анамнестические и клинические данные, проведена фотосъемка кожного патологического процесса.

Основными показаниями к выполнению биопсии кожи были: псориаз (нетипичная клиническая картина), буллезные дерматозы, диффузные болезни соединительной ткани (склеродермия, красная волчанка), аллергодерматозы, гранулематозные заболевания кожи (туберкулез кожи, саркоидоз кожи, кольцевидная гранулема, липоидный некробиоз), амилоидоз, муциноз, васкулиты, генодерматозы (болезнь Дарье, болезнь Хейли — Хейли, болезнь Девержи), парапсориаз, лимфопролиферативные процессы, гамартомы, гистиоцитозы, неоплазии, другие кожные заболевания, сложные для диагностики, а также контроль эффективности лечения.

Для забора патологического материала использовалась панч-биопсия кожи, которая проводилась пациентом под местной анестезией с помощью специального одноразового ножа трубчатой формы диаметром 3–5 мм [4, 6, 8, 9]. Биопсийный материал фиксировали в иммунофиксе с последующей этанолово-изопропаноловой проводкой биопсийного материала при помощи вакуумного процессора Milestone (RHS-1). Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 5 мкм. Гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, исследовали с помощью светового микроскопа Nikon eclipse 80i с последующей микрофотосъемкой цифровой камерой DS-Fi1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При рассмотрении клинико-патологических параллелей для постановки диагноза выделили 3 основных варианта диагностической значимости гистологических изменений:

1. Высокая диагностическая значимость гистологической картины, когда наблюдается очень схожая клиническая картина.

Например, при псориазе и себорейном дерматите волосистой части головы может наблюдаться схожая клиническая картина в виде эритематозно-сквамозных бляшек (рис. 1 А, В), тогда как при рассмотрении препаратов у больных псориазом обнаруживается псориазиформный акантоз и микроабсцессы Мунро, а при себорейном дерматите — участки паракератоза без псориазиформного акантоза (рис. 1 С, D).

При кольцевидной гранулеме и центробежной эритеме Дарье на коже наблюдаются кольцевидные элементы с приподнятым краем, которые при гистологическом исследовании отличаются клеточным составом инфильтратов и некробиотическим изменением коллагеновых волокон.

При красной волчанке и при розацеа на коже лица могут наблюдаться схожие клинические проявления в виде эритематозной «бабочки», тогда как гистологически при красной волчанке выявляется атрофия эпидермиса, вакуольная дистрофия и апоптоз базального слоя, муфтообразные

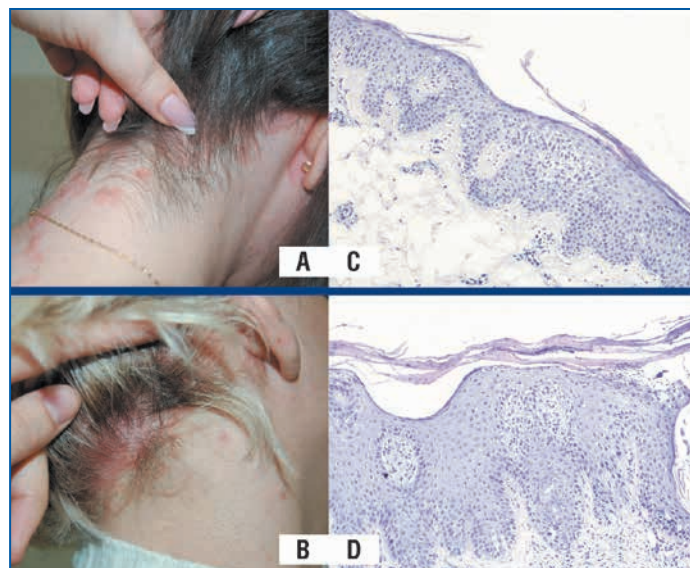


Рис. 1. Клинико-морфологические изменения при себорейном дерматите (А, С) и псориазе (В, D); С, D — окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

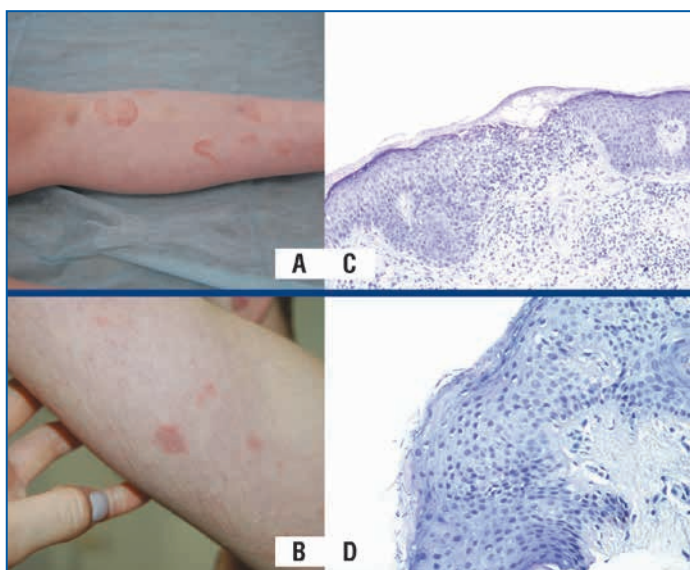


Рис. 2. Клинико-морфологические изменения при нуммулярной экземе (А, С) и микозе кожи (В, D); С — окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$; D — окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

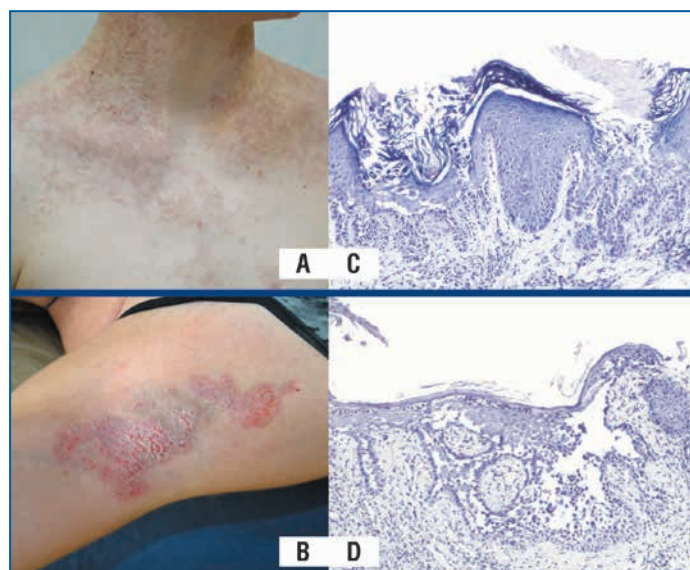


Рис. 3. Клинико-морфологические изменения при болезни Дарье (А, С) и болезни Хейли — Хейли (В, D); С, D — окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

периваскулярные и перифолликулярные лимфоцитарные инфильтраты, интерстициальное отложение муцина, а при розацеа — акантоз эпидермиса, перифолликулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты с нейтрофилами или гранулематозные изменения.

К данному варианту мы отнесли пациентов, которым приходилось проводить дифференциальную диагностику псориаза и себорейного дерматита, склеродермии и васкулита, красной волчанки и розацеа, очаговой склеродермии и липоидного некробиоза, псориаза и болезни Девержи, красного плоского лишая и псориаза, витилиго и склероатрофического лишая, саркоидоза и туберкулеза кожи.

2. Умеренная диагностическая значимость гистологической картины, когда она подтверждает клинический диагноз, но не является решающей.

Например, при грибковом поражении и нуммулярной экземе выявляются схожие клинические (рис. 2 А, В) и морфологические (рис. 2 С, D) изменения, однако при микозе кожи обнаруживается мицелий и споры в роговом слое, тогда как при нуммулярной экземе — пластинчатое шелушение при отсутствии грибов (см. рис. 2 С, D). Для подтверждения диагноза необходимо проведение культурального исследования на грибы.

При поздних формах рубцовой алопеции, вызванной красной волчанкой или красным плоским лишаем, выявляются схожие клинические симптомы в виде очагов рубцового облысения и атрофии на волосистой части головы. Гистологическая картина данного состояния зачастую не имеет специфических признаков, характерных для этих заболеваний, однако подтверждает наличие рубцовой алопеции. Для дифференциальной диагностики рекомендуется проведение дополнительного иммунологического обследования на наличие системной красной волчанки и повторной биопсии с появившихся «свежих» очагов поражения.

К данному варианту мы отнесли пациентов, которым проводили дифференциальную диагностику экзем и микозов кожи, красного плоского лишая и красной волчанки на волосистой части головы, различных видов

акантолитических пузырчаток. Для верификации этих заболеваний требовалось применение дополнительных методов обследования — культурального исследования, иммунологического и т. д.

3. Низкая диагностическая значимость при схожей гистологической картине, когда проводится дифференциальная диагностика на основе клинической картины.

Например, при болезни Дарье и болезни Хейли — Хейли диагноз можно поставить только с учетом клинической картины и анамнеза (рис. 3 А, В), так как в гистопрепаратах при этих дерматозах наблюдаются схожие гистологические признаки — очаговый акантолитический дискератоз и трансэпидермальный акантолиз (рис. 3 С, D). Тогда как клинически для болезни Дарье характерно начало заболевания в детском возрасте, локализация очагов поражения на коже лица, шеи, груди, а не в естественных складках, наличие прогрессирующих множественных папулезных высыпаний, отсутствие извилистых трещин, напоминающих мозговые извилины, наблюдаемых в патологических очагах при доброкачественной семейной пузырчатке Хейли — Хейли (см. рис. 3 А, В).

Клинически для красного волосяного лишая Девержи и шиповидного лишая Кроккера — Адамсона характерно наличие на коже фолликулярной папулезной сыпи (рис. 4 А, В). Гистологически при этих заболеваниях обнаруживаются явления фолликулярного гиперкератоза (рис. 4 С, D). Верификация болезни Девержи у этих пациентов возможна только по характерным клиническим симптомам (фолликулярные папулы, сливающиеся в эритематозные бляшки с желтовато-оранжевым оттенком, расположенные на локтях и коленях, наличие ладонно-подошвенной кератодермии, ониходистрофии).

К данному варианту мы отнесли пациентов, которым приходилось проводить дифференциальную диагностику болезни Гровера и болезни Дарье, болезни Хейли — Хейли и болезни Дарье, крупнобляшечного парapsoriasis и начальных проявлений Т-клеточной лимфомы, многоформной эксудативной эритемы и фиксированной эри-

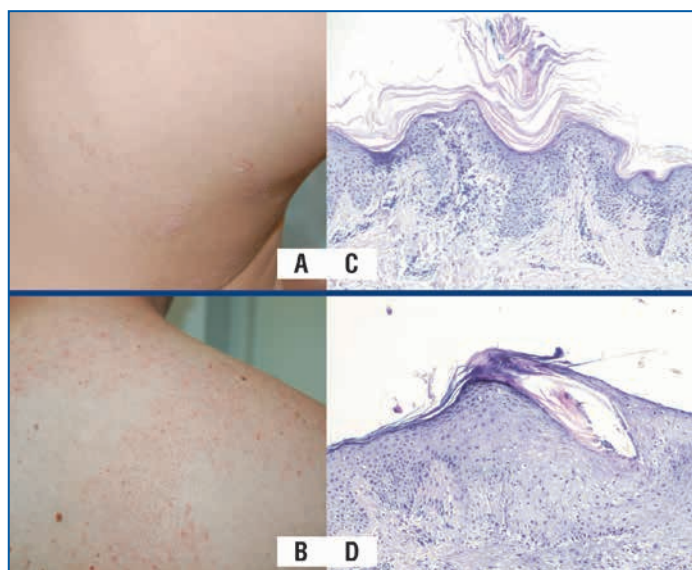


Рис. 4. Клинико-морфологические изменения при красном волосяном лишае Девержи (А, С) и шиповидном лишае Кроккера — Адамсона (В, D); С, D — окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

темы, склеродермии и атрофодермии идиопатической Пазини — Пьерини, болезни Дюринга и пемфигоида Левера, красного волосяного лишая Девержи и шиповидного лишая Кроккера — Адамсона, розового лишая Жиберы и мелкочешуйчатого параспориоза.

Заболевание у этих больных в дальнейшем возможно было верифицировать по клиническому течению или по терапевтическому ответу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенного ретроспективного анализа 1216 биопсийных исследований кожи, выполненных больным с дерматологической патологией, оценили диагностическую значимость гистологических изменений при верификации воспалительных дерматозов (псориаза, склеродермии, красной волчанки, красного плоского лишая и др.). Выделили 3 основных варианта диагностической значимости гистологических изменений: высокую, умеренную и низкую диагностическую значимость, когда дифференциальная диагностика проводится

на основе клинической картины. Выделенные варианты диагностической значимости гистологических изменений при рассмотрении клинико-патологических параллелей показывают, что не во всех случаях гистологические данные являются решающими при постановке диагноза воспалительного дерматоза и заболевание у этих пациентов возможно верифицировать только по клиническому течению или по терапевтическому ответу.

Литература

1. Барбинов В.В. Гистологическая диагностика в практике дерматовенеролога. М.: ВИУ; 1999. [Barbinov V.V. Histological diagnostics in the practice of a dermatovenerologist. M.: VIU; 1999 (in Russ.).]
2. Кроусон А.Н., Магро С., Мим М.С. Интерпретация биопсий кожи. Пер. с англ. М.: Практическая медицина; 2019. [Crowson A.N., Magro S., Mim M.S. Skin Biopsy Interpretation. Translation from English. M.: Prakticheskaya meditsina; 2019 (in Russ.).]
3. Lever's histopathology of the skin. 9th ed. Elder D.E., ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
4. Люцко В.В. Биопсия кожи в дерматологии. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2015;4:45–55. [Ljucko V.V. Skin biopsy in dermatology. Current problems of health care and medical statistics. 2015;4:45–55 (in Russ.).]
5. Потекаев Н.Н., Фриго Н.В., Новожилова О.Л., Круглова Л.С. Современные диагностические технологии в дерматовенерологии (клиническая лекция). Клиническая дерматология и венерология. 2018;17(1):104–114. [Potekaev N.N., Frigo N.V., Novozhilova O.L., Kruglova L.S. Modern diagnostic techniques in dermatology (clinical lecture). Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2018;17(1):104–114 (in Russ.). DOI: 10.17116/klinderma2018171104-113.
6. Сычева Н.Л. Биопсия кожи: особенности ее выполнения, значение в постановке диагноза. Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии. В кн.: Сб. матер. по итогам научн.-практ. конф., посвященной 95-летию дерматовенерологической службы Ставропольского края. Ставрополь: СтГМУ; 2019:21–26. [Sycheva N.L. Skin biopsy: features of its implementation, significance in making a diagnosis. Topical issues of dermatovenerology and cosmetology. In: Collection of materials on the results of a scientific and practical conference dedicated to the 95th anniversary of the dermatovenerological service of the Stavropol Territory. Stavropol: StGMU; 2019:21–26 (in Russ.).]
7. Родионов А.Н. Дерматовенерология. Полное руководство для врачей. СПб.: Наука и техника; 2014. [Rodionov A.N. Dermatovenerology. The Complete Guide for Doctors. SPb.: Nauka i Tekhnika; 2014 (in Russ.).]
8. Тлиш М.М., Сычева А.В., Сычева Н.Л., Осмоловская П.С. Трудности биопсийной диагностики кожи при верификации воспалительных дерматозов. В кн.: Сб. тезисов XV научн.-практ. конф. дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения». СПб.: 2021:127–129. [Tlish M.M., Sycheva A.V., Sycheva N.L., Osmolovskaja P.S. Difficulties in biopsy diagnostics of the skin in the verification of inflammatory dermatoses. In: Collection of abstracts of the XV Scientific and Practical Conference of Dermatovenerologists and Cosmetologists "St. Petersburg Dermatological Readings". SPb.; 2021:127–129 (in Russ.).]
9. Пальцев М.А., Потекаев Н.Н., Казанцева И.А. и др. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи (атлас): учеб. пособие для системы послевуз. проф. образования врачей. М.: Медицина; 2005. [Pal'cev M.A., Potekaev N.N., Kazanceva I.A. et al. Clinical and morphological diagnosis of skin diseases (atlas): textbook for the system of postgraduate professional education of doctors. M.: Medicina; 2005 (in Russ.).]
10. Цветкова Г.М., Мордовцев В.К. Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи. М.; 1986. [Tsvetkova G.M., Mordovtsev V.K. Pathomorphological diagnostics of skin diseases. M.; 1986 (in Russ.).]

Возможности и потенциал бактериофагов в лечении атопического дерматита у детей

С.Ф. Гладков¹, профессор Н.К. Перевощикова²

¹ООО «Клиника аллергологии и иммунологии», Юрга

²ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить эффективность селективной фаговой деконтаминации (СФД) от чрезмерного роста *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и *Klebsiella oxytoca* как основного пускового механизма формирования атопического дерматита (АтД).

Материал и методы: в исследование проспективно включено 47 детей, средний возраст которых составил $4,57 \pm 0,71$ нед., проходивших лечение в клинике аллергологии и иммунологии с диагнозом АтД в период 2019–2021 гг. (1-я группа). Всем пациентам этой группы проведена СФД в форме монотерапии. Также ретроспективно сформирована группа из 38 детей (средний возраст $13,92 \pm 3,44$ мес.), обратившихся в клинику аллергологии и иммунологии с диагнозом АтД в тот же период (2-я группа). Пациентам этой группы в дебюте заболевания СФД не проводилась. В ходе исследования проведена оценка эффективности СФД у детей на старте атопического марша (АМ).

Результаты исследования: проведенная СФД, по итогам микробиологического исследования кала выявившая наличие ассоциаций у детей 1-й группы *S. aureus* $6,59 \pm 0,90$ lg КОЕ/г, *K. pneumoniae* $5,48 \pm 0,85$ lg КОЕ/г и *K. oxytoca* $5,00 \pm 1,78$ lg КОЕ/г, позволила уже на 2–3-й день полностью ликвидировать кишечные колики. Сокращение патологических примесей в кале и нормализация кратности дефекации происходили через $3,82 \pm 0,63$ дня, объективное уменьшение выраженности кожного синдрома — через $5,29 \pm 0,85$ дня фаготерапии. Индекс SCORAD в момент дебютного обращения в 1-й группе составлял в среднем $15,5 \pm 2,4$ балла, по истечении первого курса составил 0 баллов у 36 (76,5%) детей, после второго курса — у 11 (23,4%). СФД, выполненная у всех детей 1-й группы, позволила предотвратить рецидивирование заболевания и остановить АМ, что подтверждается наблюдением в катанезе. Ретроспективный анализ развития АМ у детей 2-й группы выявил отсутствие положительной динамики в связи с ежегодным увеличением спектра сенсибилизации. Анализ контрольных бактериальных высевов показал существенную динамику снижения титра *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca* у детей 1-й группы.

Заключение: фаготерапия, даже проведенная в форме монотерапии, направленная на деконтаминацию желудочно-кишечного тракта от *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca* у детей в дебюте АтД, позволяет эффективно снижать титры этих микроорганизмов, что, в свою очередь, дает возможность эффективно управлять АМ.

Ключевые слова: атопический дерматит, атопический марш, микробиота кишечника, бактериофаги, деконтаминация, лечение.

Для цитирования: Гладков С.Ф., Перевощикова Н.К. Возможности и потенциал бактериофагов в лечении атопического дерматита у детей. РМЖ. 2023;2:62–66.

ABSTRACT

Possibilities and potential of bacteriophages in the treatment of atopic dermatitis in children

S.F. Gladkov¹, N.K. Perevoshchikova²

¹Clinic of Allergy and Immunology LLC, Yurga

²Kemerov State Medical University, Kemerovo

Aim: to determine the efficacy of selective phage decontamination (SPD) from excessive growth of *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* as the main trigger mechanism of atopic dermatitis (AD).

Patients and Methods: the study prospectively included 47 children (mean age 4.57 ± 0.71 weeks) who were treated at the clinic with the Allergy and Immunology Department with a diagnosis of AD in the period of 2019–2021 (group 1). All patients in this group underwent SPD in the form of monotherapy. A group of 38 children (mean age 13.92 ± 3.44 months) who visited the clinic of the Allergy and Immunology Department with a diagnosis of AD in the same period (group 2) was also retrospectively formed. Patients of this group did not undergo SPD at the disease onset. The study evaluated the efficacy of SPD in children at the start of the atopic march (AM).

Results: the conducted SPD, based on the results of microbiological stool analysis, revealed the associations presence of *S. aureus* 6.59 ± 0.90 lg CFU/g, *K. pneumoniae* 5.48 ± 0.85 lg CFU/g and *K. oxytoca* 5.00 ± 1.78 lg CFU/g in children of the group 1. It allowed for the complete elimination of intestinal colic already on the 2nd or 3rd day. Reduction of pathological impurities in feces and normalization of the defecation frequency occurred after 3.82 ± 0.63 days, a significant decrease in the severity of the skin syndrome — after 5.29 ± 0.85 days of phage therapy. The SCORAD index at the time of the initial visit in group 1 averaged 15.5 ± 2.4 points. At the end of the first course it was 0 points in 36 (76.5%) children, after the second course — in 11 (23.4%). SPD conducted in all children of group 1 allowed to prevent the recurrence of the disease and stop AM, which was confirmed by the follow-up in the catamnesis. A retrospective analysis of the AM progression in group 2 revealed the absence of positive trend due to the annual increase in the spectrum of sensitization. The analysis of control bacterial inoculation showed a significant decrease in the titer of *S. aureus*, *K. pneumoniae* and *K. oxytoca* in children of group 1.

Conclusion: phage therapy, even in the form of monotherapy, aimed at decontamination of the gastrointestinal tract from *S. aureus*, *K. pneumoniae* and *K. oxytoca* in children at the AD onset, allowed to effectively reduce the titers of these microorganisms, which, in turn, made it possible to effectively manage AM.

Keywords: atopic dermatitis, atopic march, intestinal microbiota, bacteriophages, decontamination, treatment.

For citation: Gladkov S.F., Perevoshchikova N.K. Possibilities and potential of bacteriophages in the treatment of atopic dermatitis in children. *RMJ*. 2023;2:63–66.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из самых распространенных дерматозов детского возраста является атопический дерматит (АтД), частота которого в детской популяции экономически развитых стран колеблется от 5 до 30,8% [1]. Основываясь на современном понимании парадигмы и мнении экспертов, АтД рассматривают как хроническое рецидивирующее воспаление кожи, возникающее вследствие нарушения эпидермального барьера, влекущее дальнейшую его дисфункцию, достигающую максимального развития на фоне предрасположенности к IgE-опосредованной гиперчувствительности, реализуемой в сенсibilизацию к окружающим аллергенам [2]. Более чем у трети пациентов дерматоз, возникший в младенчестве, имеет среднетяжелое и тяжелое течение, диффузный характер, как правило, торпидное к терапии течение и кратковременные ремиссии [3]. Тяжесть течения заболевания в большинстве случаев снижает качество жизни, приводя к эмоционально-физическим страданиям, когнитивно-эмоциональному дисбалансу и значимым финансовым затратам семьи и государства [4, 5]. Существующие в настоящее время методики лечения и попытки профилактики, основанные на характерных особенностях эволюции заболевания, в лучшем случае способны обеспечить контроль симптомов, но не гарантировать выздоровление. Выбор терапевтического подхода весьма проблематичен по причине множества фенотипов, обусловленных разнообразием цитокиновых профилей АтД [6–8]. Недостаточно изученные механизмы атопического марша (АМ) открывают перспективы дальнейших исследований в области прогнозирования, разработки стратегий первичной и вторичной профилактики, новых методик лечения.

В 2006 г. на кафедре поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России был инициирован процесс по разработке и реализации программы «Первичная профилактика атопии». Ретроспективный анализ дебюта АМ у пациентов с бронхиальной астмой (БА) (n=375) и АтД (n=1218) в начале исследования выявил наличие колитического синдрома, проявляющегося на 3–4-й неделе жизни выраженными кишечными коликами, наличием патологических примесей в кале, нарушением моторной функции. Детальная оценка бактериальных высевов кала детей на средах Baird Parker Agar и Congo Red Agar (CRA) выявила наличие представителей семейств *Micrococcaceae* (*Staphylococcus aureus*) и *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae* и *Klebsiella oxytoca*) соответственно и их сочетание со значительным превышением референсного диапазона во всех случаях.

В настоящее время имеется достаточно исследований, демонстрирующих связь увеличения числа некоторых представителей условно-патогенной микрофлоры (УПМ) с развитием АтД и атопических заболеваний (АЗ) в целом [9, 10]. В процессе нашей исследовательской работы изначально имело место предположение, которое впоследствии оформилось в твердое убеждение, что сверхустойчивые и агрессивные штаммы бактерий, ассоциированные с оказанием медицинской помощи (*Healthcare-associated infections*), вызывают нарушение процесса коагрега-

ции нормофлоры на биопленках (*biofilm*) кишечника, снижая общее число бифидобактерий и приводя к аутосенсibilизации и развитию IgE-опосредованной аллергии, т. е. являются основным фактором инициации АМ [11]. Микробиота кишечника ребенка первых недель жизни с наследственной предрасположенностью к атопии — это генетически детерминированная, эволюционирующая микроэкосистема облигатной, факультативной и транзитной микрофлоры, требующая очень деликатных методов воздействия [12, 13]. Назревший на тот момент вопрос о путях воздействия на чрезмерный рост *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca* побудил наш коллектив исследователей в рамках проводимой программы коллегиально принять решение в пользу применения селективной фаговой деконтаминации (СФД).

В настоящее время активно ведутся исследования, посвященные бактериофагам как одному из ключевых факторов иммунного гомеостаза. По мере накопления опыта практического применения фагов растет вероятность появления в ближайшее время инструментов, влияющих на аллерген-индуцированную иммунопатологию [14]. В частности, имеется опыт достаточно эффективного наружного использования бактериофагов при АтД [15]. К сожалению, отсутствует опыт клинического применения энтерального употребления бактериофагов не только в форме монотерапии, но и в качестве дополнения к традиционной терапии в контексте АтД.

Представляя собой высокотехнологичный биологический объект биосферы размером 100 нм, бактериофаг способен направленно проникать внутрь бактериальной клетки, размножаться там, вызывать ее разрушение, имея при этом в своей структуре комплекс белков для совместной репликации, абсолютно исключая возможность воздействия на другие клетки *biofilm* и собственные клетки организма. Помимо избирательного литического действия на клетку, фаги кодируют широкий спектр высокоспецифичных ферментов, разрушающих экзополисахариды матрикса *biofilm*, что позволяет в значительной степени влиять на корректную структурную организацию кишечного биотопа [16].

Усиление фаготерапией традиционного подхода к лечению АтД приводило к быстрому клиническому эффекту, стойкой катамнестической ремиссии и в итоге остановке АМ. Дополнение базового лечения АтД фаготерапией позволило за 15 лет снизить заболеваемость контингента детей, включенного в исследование: БА с 9,7 до 3,6% и АтД с 7,7 до 1,1% без трансформации в БА. В 1,1% вошли дети, родители которых по той или иной причине отказались от лечения бактериофагами [17].

Цель исследования: определить эффективность СФД от чрезмерного роста *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca* как основного пускового механизма формирования АтД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено когортное проспективное и ретроспективное исследование, в рамках которого было сформировано две группы.

Первую, проспективную, группу составили 47 детей, из них 22 мальчика, обратившихся в клинику аллергологии и иммунологии с диагнозом АтД в период 2019–2021 гг. Средний возраст дебютного обращения составил $4,57 \pm 0,71$ нед. (1–3 мес.). Всем малышам проведена детальная индивидуальная клинико-лабораторная оценка состояния здоровья. По итогам бактериологического исследования кала у всех в посевах выявлено наличие *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca*, значительно превышающее референсные показатели, после чего в соответствии с протоколом выполнена СФД, проведено катamnестическое наблюдение на протяжении двух лет.

Для ретроспективного анализа была сформирована 2-я группа из 38 детей, из них 21 мальчик, с диагнозом АтД, наблюдавшихся и получивших лечение в условиях детской поликлинической сети, которым на момент первичного обращения в соответствии с протоколом обследования пациентов с АтД было проведено бактериологическое исследование кала, но не проводилась СФД *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca*. При дебютном обращении в клинику аллергологии и иммунологии возраст пациентов составил $13,92 \pm 3,44$ мес. (1–1,5 года). Все дети 2-й группы имели постоянное место проживания в других регионах страны, медицинская помощь по профилю «аллергология-иммунология» оказывалась в соответствии с федеральным проектом «Экспорт медицинских услуг» [18].

По результатам проведенного бактериологического исследования кала культурально-зависимым способом всем малышам 1-й группы были проведены три 16-дневных курса фаготерапии бактериофагом стафилококковым (*Bacteriophage Staphylococcus*) в дозе 3 мл *per os* 2 р/сут и 3 мл *per rectum* перед сном в течение 8 дней. Затем бактериофагом клебсиелл поливалентным очищенным (*Klebsiella polyvalent bacteriophage purified*) в случае ассоциации с *K. pneumoniae* и пиобактериофагом поливалентным очищенным (*Piobacteriophage polyvalent purified*) в случае ассоциации с *K. oxytoca* в дозе 3 мл *per os* 2 р/сут и 3 мл *per rectum* перед сном в течение 8 дней с 14-дневным перерывом.

Исследование проводилось на основании решения комитета по этике и доказательности медицинских научных исследований ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России и информированного согласия законного представителя ребенка.

Данные групп исследования указывались в абсолютных значениях и процентных долях. Статистическая обработка вариационных рядов данных проводилась путем расчета средних арифметических величин (M) и средних ошибок средних арифметических (m). Для оценки значимости раз-

личий в нормально распределенных совокупностях рассчитывался t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми различия показателей считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Индивидуальная клинико-лабораторная оценка состояния здоровья детей выявила следующие закономерности. Все дети имели наследственную предрасположенность к атопии преимущественно по материнской линии (у 70,2 и 88,8% детей 1-й и 2-й групп соответственно). Значения относительного показателя (ОП) эозинофилов (EOS) гемограммы периферической крови при скрининговом исследовании в 1-е сутки жизни составили $4,68 \pm 1,69$ и $5,07 \pm 1,93\%$ в 1-й и 2-й группах соответственно ($p = 0,850$). Многолетний успешный опыт лечения и профилактики детей с АЗ дает нам возможность расценивать значение ОП EOS гемограммы ребенка при скрининговом исследовании в 1-е сутки 2% и более как биомаркер атопии [19].

Приоритетным пусковым механизмом дебюта атопии, по нашему мнению, является генерация дисбаланса симбионтной микрофлоры за счет активной пролиферации УПМ, представленной госпитальными штаммами *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca* [20]. Воздействие на химус патологической микробиоты приводит к колитическим проявлениям у детей первых недель жизни — метеоризму, кишечным коликам, увеличению интервала между дефекациями, появлению патологических примесей в виде слизи, зелени, крови. У всех малышей, включенных в исследование, дебютным клиническим проявлением атопии были кишечные колики, сопровождающиеся наличием в стуле слизи и зелени у 85,1% и крови у 25,5% детей в 1-й группе, у 63,1 и 10,5% детей во 2-й группе соответственно.

Колитический синдром в 1-й группе дебютировал в $3,74 \pm 0,74$ нед., во 2-й группе — в $3,23 \pm 0,54$ нед. ($p > 0,05$). Явления проктоколита у всех курируемых малышей предшествовали дебютным проявлениям дерматоза. Так, в 1-й группе поражения кожи фиксировались в возрасте $4,55 \pm 0,74$ нед., во 2-й группе — $4,28 \pm 0,56$ нед. ($p > 0,05$).

Наличие симптомов проктоколита явилось абсолютным показанием к проведению бактериологического исследования кала на УПМ (табл. 1, 2) [21, 22].

Оценка результатов микробиологических исследований кала позволила выявить наличие ассоциаций *S. aureus* с *K. pneumoniae* и *K. oxytoca* у всех детей исследуемых групп. Показатели титров *S. aureus* у детей 1-й группы составили $6,59 \pm 0,90$ lg КОЕ/г, *K. pneumoniae* — $5,48 \pm 0,85$ lg КОЕ/г, *K. oxytoca* — $5,00 \pm 1,78$ lg КОЕ/г, во 2-й группе —

Таблица 1. Эффективность коррекции микробиоты кишечника у детей 1-й группы

Микрофлора	Норма у детей, КОЕ/г	До лечения		После 3 курсов фаготерапии		
		показатель, КОЕ/г	количество детей, n (%)	динамика		полная санация n (%)
				показатель, КОЕ/г	количество детей, n (%)	
Ассоциация <i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i>	0	10^{4-8} 10^{3-7}	41 (87,2)	10^{0-3} 10^{0-3}	17 (41,4)	24 (58,5)
Ассоциация <i>S. aureus</i> , <i>K. oxytoca</i>	0	10^{4-8} 10^{3-5}	6 (12,7)	10^{0-3} 10^{0-3}	4 (66,6)	2 (33,3)

Таблица 2. Динамика бактериологических высевов у пациентов 2-й группы

Микрофлора	Норма у детей, КОЕ/г	Возраст 1–3 мес.		Возраст 1–1,5 года	
		показатель, КОЕ/г	количество детей, n (%)	показатель, КОЕ/г	количество детей, n (%)
Ассоциация <i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i>	0	10 ⁴⁻⁸ 10 ³⁻⁷	33 (86,8)	10 ⁵⁻⁸ 10 ⁶⁻⁸	33 (86,8)
Ассоциация <i>S. aureus</i> , <i>K. oxytoca</i>	0	10 ³⁻⁶ 10 ³⁻⁵	5 (13,1)	10 ⁵⁻⁸ 10 ⁶⁻⁷	5 (13,1)

5,20±1,30, 5,21±0,90 и 5,75±1,26 lg КОЕ/г соответственно и статистически значимо между группами не различались ($p > 0,05$).

С 2006 г. в повседневной практической работе в ходе лечения пациентов первых недель жизни с АтД при разнообразных формах проявления дерматоза, наряду с лекарственными препаратами, рекомендованными Федеральными клиническими рекомендациями по лечению АтД у детей (блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов, энтеросорбенты, стабилизаторы мембран тучных клеток, топические глюкокортикостероиды, эмоленды), специалисты нашей клиники начали активно использовать бактериофаги [23]. Многолетняя практика применения в комплексном лечении детей с АЗ бактериофагов демонстрирует достоверно ощутимый клинический эффект. В связи с этим возникшая идея монотерапии фагами была реализована на группе детей в дебюте АтД (1-я группа). Коррекцию избыточного роста *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca* путем СФД всем малышам, включенным в 1-ю группу, провели в форме монотерапии. По нашему мнению, при любом воздействии на микробиоту кишечника ребенка, особенно первых недель жизни, чрезвычайно важно учитывать индивидуальные генетические особенности микрорекосистемы. Любые методы воздействия на формирующийся микросимбиоз кишечника должны быть максимально корректными и обоснованными. Активный практический опыт применения бактериофагов для моделирования микросимбиоза у детей первых недель жизни не выявил негативных реакций как в процессе применения, так и в долгосрочной перспективе. Бережное воздействие фаговой частицы на *biofilm* является в настоящее время весьма оправданным и пока безальтернативным в контексте терапии АЗ [24].

Промежуточным клинически значимым результатом уже первого курса явилось отсутствие колитического синдрома у всех малышей. Кожный синдром был купирован у 36 (76,5%) детей после первого курса, у 11 (23,4%) — после второго. По нашим наблюдениям, минимальный оптимальный курс фаготерапии составляет 48 дней с перерывом между курсами 28 дней. Возможность проведения более длительных курсов имеет место, но для достижения адекватного проспективного клинического эффекта, по нашему мнению, достаточно трех курсов. После проведенной СФД *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca* всем детям 1-й группы в возрасте от 5,5 до 6,5 мес. был введен прикорм в соответствии с «Национальной программой оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» (2019). В процессе введения прикорма ни у кого из малышей не возникло каких-либо проявлений аллергии. В катанне до настоящего времени дети 1-й группы полностью со-

циализированы и в дальнейшем до достижения 7-летнего возраста будут находиться на диспансерном наблюдении врача аллерголога-иммунолога.

В результате проведенной СФД удалось достичь существенного улучшения клинической симптоматики в виде уменьшения интенсивности и полного исчезновения кишечных колик уже на 2–3-й день применения. Сокращение патологических включений в стуле и нормализация кратности дефекации наблюдались в среднем уже через 3,82±0,63 дня, объективная динамика кожного синдрома имела место через 5,29±0,85 дня фаготерапии.

Контрольные бактериальные высевы у детей 1-й группы показали существенную динамику снижения титров *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca*. Однако отсутствие полной деконтаминации *S. aureus* и *K. pneumoniae* у 41,4% детей (n=17) и *S. aureus* и *K. oxytoca* у 33,3% (n=2) — свидетельство медленного *in vivo* литического эффекта фагов (см. табл. 1).

Анализ динамики результатов бактериологического исследования кала на патогенную и условно-патогенную микрофлору у детей 2-й группы выявил неблагоприятную динамику пролиферации *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca*, выражавшуюся в увеличении титров указанных микроорганизмов (см. табл. 2).

Одним из объективных оценочных индексов степени тяжести АтД является индекс SCORAD. На момент дебютного обращения пациентов 1-й группы индекс SCORAD варьировал в пределах от 10,4 до 21,5 балла и составлял в среднем 15,5±2,4 балла, по истечении первого курса составил 0 баллов у 36 (76,5%) детей, после второго курса — у 11 (23,4%).

Анализ динамики АМ у детей 2-й группы выявил следующие закономерности. В процессе проводимой терапии, направленной на лечение АтД в условиях городских детских поликлиник, отмечались лишь временные, преимущественно сезонные (в летние месяцы или на отдыхе в субтропических странах) улучшения. Индекс SCORAD во 2-й группе имел неуклонную тенденцию к увеличению. При дебютном обращении в детские поликлиники городов проживания индекс SCORAD варьировал от 11,4 до 21,5 балла, составив в среднем 15,7±2,4 балла. В период обращения в клинику аллергологии и иммунологии средний возраст пациентов 2-й группы составил 13,92±3,44 мес. и индекс SCORAD определялся в интервале от 27,9 до 58,9 балла, в среднем составляя 43,73±7,09 балла, что свидетельствовало о ежегодном возрастном расширении спектра сенсibilизации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема неуправляемой пандемии АЗ, отсутствие общей концепции лечения и профилактики заставляют

нас обратить пристальное внимание на способы лечения, предоставленные нам самой природой, неотъемлемой частью которой являются бактериофаги. Фаготерапия, проведенная в первые недели жизни детям с наследственной предрасположенностью к атопии, позволяет приостановить процесс формирования атопического фенотипа за счет максимально корректной СФД *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca* как основных представителей УПМ, способных индуцировать процесс атопии. Активное персонализированное применение бактериофагов в лечении детей с АтД в настоящее время является абсолютно оправданным в связи с быстрым наступлением клинического эффекта и отсутствием побочных реакций.

Литература

1. Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Иванов Р.А. и др. Современные представления о возможностях вторичной профилактики «атопического марша» у детей с атопическим дерматитом. Вопросы современной педиатрии. 2020;19(6):514–519. [Murashkin N.N., Namazova-Baranova L.S., Ivanov R.A. et al. Modern Outlooks on "Atopic March" Secondary Prevention Capabilities in Children with Atopic Dermatitis. Voprosy sovremennoi pediatrii. 2020;19(6):514–519 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2142.
2. Атопический дерматит у детей: обновление 2020 (на правах руководства). Сопубликованный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. М.: АДАИР, 2019; Самара: ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт», 2020. [Atopic dermatitis in children: 2020 update (guideline). Conciliation document of the Association of Children's Allergists and Immunologists of Russia. M.: ADAIR, 2019; LLC "Printing Association «Standard", 2019 (in Russ.)].
3. Аллергия и иммунология. Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Хайтова Р.М. М.: ПедиатрЪ; 2018. [Allergy and immunology. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaitov R.M., eds. M.: Pediatric; 2018 (in Russ.)].
4. Аллергология и клиническая иммунология. Под ред. Хайтова Р.М., Ильиной Н.И. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Allergology and clinical immunology. Khaitov R.M., Ilyina N.I., eds. M.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.)].
5. Patel K.R., Immaneni S., Singam V. et al. Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2019;80(2):402–410. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.08.063.
6. Крысанов И.С., Крысанова В.С., Карпов О.И., Ермакова В.Ю. Экономическое бремя тяжелого атопического дерматита в Российской Федерации. Качественная клиническая практика. 2019;4:4–14. [Krysanov I.S., Krysanova V.S., Karpov O.I., Ermakova V.Yu. Social-economic burden of severe atopic dermatitis in the Russian Federation. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2019;4:4–14 (in Russ.)]. DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-4-14.
7. Baldwin H., Aguh C., Andriessen A. et al. Atopic Dermatitis and the Role of the Skin Microbiome in Choosing Prevention, Treatment, and Maintenance Options. J Drugs Dermatol. 2020;19(10):935–940. DOI: 10.36849/JDD.2020.10.36849/JDD.2020.5393.
8. Czarnowicki T., He H., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(1):1–11. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.10.032.
9. Nomura T., Wu J., Kabashima K., Guttman-Yassky E. Endophenotypic Variations of Atopic Dermatitis by Age, Race, and Ethnicity. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(6):1840–1852. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.02.022.
10. De Pessemer B., Grine L., Debaere M. et al. Gut-Skin Axis: Current Knowledge of the Interrelationship between Microbial Dysbiosis and Skin Conditions. Microorganisms. 2021;9(2):353. DOI: 10.3390/microorganisms9020353.
11. Fang Z., Li L., Zhang H. et al. Gut Microbiota, Probiotics, and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review. Front Immunol. 2021;12:720393. DOI: 10.3389/fimmu.2021.720393.
12. Перевощикова Н.К., Гладков С.Ф. Возможности первичной профилактики аллергических заболеваний у детей раннего возраста. Мать и Дитя в Кузбассе. 2013;3(54):4–11. [Perevoshchikova N.K., Gladkov S.F. Possibilities of primary prevention of allergic diseases in young children. Mother and Child in Kuzbass. 2013;3(54):4–11 (in Russ.)].
13. Mandal R.S., Saha S., Das S. Metagenomic surveys of gut microbiota. Genomics Proteomics Bioinformatics. 2015;13(3):148–158. DOI: 10.1016/j.gpb.2015.02.005.
14. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Митиш М.Д. и др. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья. Вопросы современной педиатрии. 2017;16(1):29–38. [Belyaeva I.A., Bombardirova E.P., Mitish M.D. et al. Ontogenesis and Dysontogenesis of the Gut Microbiota in Young Children: a Trigger Mechanism of Child Health Disorders. Voprosy sovremennoi pediatrii. 2017;16(1):29–38 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1692.
15. Górski A., Jończyk-Matysiak E., Łusiak-Szelachowska M. et al. Phage therapy in allergic disorders? Exp Biol Med (Maywood). 2018;243(6):534–537. DOI: 10.1177/1535370218755658.
16. Абдрахманова Г.Ж., Ягофаров Ф.Ф., Козубаева Д.Б., Кудайбергенова Н.К. Современные методы лечения атопического дерматита бактериофагами. Наука о жизни и здоровье. 2019;4:45–49. [Abdrakhmanova G.Zh., Yagofarov F.F., Kozubaeva D.B., Kudaibergenova N.K. Modern methods of treatment of atopic dermatitis with bacteriophages. Nauka o zhizni i zdorov'ye. 2019;4:45–49 (in Russ.)]. DOI: 10.24411/1995-5871-2019-10049.
17. Давыдова Е.К. Белковая инженерия: достижения фагового дисплея в науке и медицине. Успехи биологической химии. 2022;62:319–368. [Davydova E.K. Protein Engineering: Advances in Phage Display for Basic Science and Medical Research. Biochemistry (Mosc). 2022;87(Suppl 1):S146–S110. DOI: 10.1134/S0006297922140127].
18. Перевощикова Н.К., Гладков С.Ф., Пичугина Ю.С. и др. Ранняя постнатальная коррекция микробиоты кишечника, как главный фактор первичной профилактики атопии. Мать и Дитя в Кузбассе. 2021;1(84):108–127. [Perevoshchikova N.K., Gladkov S.F., Pichugina Yu.S. et al. Early postnatal correction of the intestinal microbiota as the main factor in the primary prevention of atopy. Mother and Child in Kuzbass. 2021;1(84):108–127 (in Russ.)]. DOI: 10.24411/2686-7338-2021-10015.
19. Указ президента РФ от 07.05.2018 № 204 (ред. от 21.07.2020) «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». [Decree of the President of the Russian Federation of 07.05.2018 No. 204 (as amended on 07.21.2020) "On the national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period up to 2024" (in Russ.)].
20. Перевощикова Н.К., Гладков С.Ф., Черных Н.С. Возможности профилактики аллергических заболеваний с учетом региональных особенностей. Мать и Дитя в Кузбассе. 2017;2(69):38–46. [Perevoshchikova N.K., Gladkov S.F., Chernykh N.S. Opportunities for the prevention of allergic diseases, taking into account regional characteristics. Mother and Child in Kuzbass. 2017;2(69):38–46 (in Russ.)].
21. A new approach to the treatment and prevention of atopic dermatitis. Possible way of crisis resolution. European Journal of Molecular & Clinical Medicine. 2020;7(2):2689–2698.
22. Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004-2003). [Industry standard "Protocol of patient management. Intestinal dysbiosis" (OST 91500.11.0004-2003) (in Russ.)].
23. Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника: методические рекомендации. М.; 1977. [Bacteriological diagnosis of intestinal dysbacteriosis: guidelines. M.; 1977 (in Russ.)].
24. Федеральные клинические рекомендации. Атопический дерматит у детей. М.; 2016. [Federal clinical guidelines. Atopic dermatitis in children. M.; 2016 (in Russ.)].
25. Гладков С.Ф., Перевощикова Н.К., Черных Н.С. и др. Роль фаготерапии в моделировании микрорекосистемы кишечника. Медико-фармацевтический журнал «ПULSE». 2020;22(12):183–191. [Gladkov S.F., Perevoshchikova N.K., Chernykh N.S. et al. The role of phage therapy in modeling the intestinal microecosystem. Medical & pharmaceutical journal "Pulse". 2020;22(12):183–191 (in Russ.)]. DOI: 10.24411/2686-7338-2021-10015.

Острый тонзиллофарингит стрептококковой этиологии у детей: важность быстрой диагностики

Профессор И.Н. Захарова¹, к.м.н. И.В. Бережная¹, к.м.н. И.Д. Майкова²,
Н.Ф. Дубовец², Д.К. Дмитриева¹

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», Москва

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена острому тонзиллофарингиту (ОТФ) и наиболее частой причине бактериального ОТФ — β-гемолитическому стрептококку группы А (БГСА) — патогену, передающемуся воздушно-капельным путем и поражающему исключительно человека. Он поражает до 35% педиатрических пациентов, чаще всего встречается у детей школьного возраста с пиком заболеваемости в 7–8 лет. Сложность диагностики ОТФ БГСА-этиологии обусловлена схожестью симптомов вирусной и стрептококковой форм заболевания. Отмечено, что нерациональное использование антибактериальной терапии повышает риск антибиотикорезистентности, развития осложнений у пациента, увеличивает нагрузку на медицинских работников и систему здравоохранения. В то же время проводимое согласно клиническим рекомендациям антибактериальное лечение острого стрептококкового тонзиллофарингита практически элиминирует БГСА в глотке и тем самым значительно снижает риск развития осложнений. Обоснована важность активного внедрения диагностических тестов, позволяющих в короткие сроки (5–10 мин) дифференцировать вирусную и стрептококковую причины ОТФ. Простым и надежным способом подтверждения стрептококковой этиологии ОТФ является экспресс-тестирование для выявления антигенов стрептококка группы А в мазке с задней стенки глотки с помощью тест-систем, основанных, в частности, на методе иммунохроматографии («Стрептатест®»), — «золотого стандарта» диагностики стрептококкового ОТФ, для использования которой не требуется дополнительно обучать медицинский персонал. Результаты экспресс-теста «Стрептатест®» позволяют своевременно и адекватно назначить необходимое пациенту лечение.

Ключевые слова: острый тонзиллофарингит, β-гемолитический стрептококк группы А, диагностика, экспресс-тест, иммунохроматография.

Для цитирования: Захарова И.Н., Бережная И.В., Майкова И.Д. и др. Острый тонзиллофарингит стрептококковой этиологии у детей: важность быстрой диагностики. РМЖ. 2023;2:67–71.

ABSTRACT

Acute tonsillopharyngitis of streptococcal etiology in children: the importance of rapid diagnosis

I.N. Zakharova¹, I.V. Berezhnaya¹, I.D. Maykova², N.F. Dubovets², D.K. Dmitrieva¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

²Z.A. Bashlyeva Children City Clinical Hospital, Moscow

The article is devoted to acute tonsillopharyngitis (ATP) and the most common cause of bacterial ATP — β-hemolytic group A streptococcus (BHGAS) — a pathogen transmitted by airborne droplets and affecting, exceptionally, humans. It affects up to 35% of pediatric patients, most commonly occurs in school-age children with a peak incidence of 7–8 years. The diagnosis complexity of ATP in BHGAS etiology is due to the symptoms similarity of the viral and streptococcal disease forms. It is noted that the irrational use of antibacterial therapy increases the risk of antibiotic resistance, the complications development in the patient, increases the burden on medical workers and the healthcare system. At the same time, the antibacterial treatment of acute streptococcal tonsillopharyngitis, conducted according to clinical recommendations, practically eliminates BHGAS in the pharynx and, thereby, significantly reduces the risk of complications. The importance concerning the active implementation of diagnostic tests, allowing in a short time (5–10 minutes), is substantiated to differentiate the viral and streptococcal cause of ATP. A simple and reliable way to confirm the streptococcal etiology of ATP is rapid test to detect group A streptococcus antigen in a smear from the posterior pharyngeal wall using test systems based, in particular, on the method of immunochromatography («Streptatest®») — the gold standard for the diagnosis of streptococcal ATP, which does not require additional briefing for medical personnel. The results of the Streptatest allow timely and adequate prescribing of the necessary treatment to the patient.

Keywords: acute tonsillopharyngitis, β-hemolytic group A streptococcus, diagnosis, rapid test, immunochromatography.

For citation: Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Maykova I.D. et al. Acute tonsillopharyngitis of streptococcal etiology in children: the importance of rapid diagnosis. RMJ. 2023;2:67–71.

ВВЕДЕНИЕ

Острый тонзиллофарингит (ОТФ) — объединяющий термин тонзиллита (инфекционное воспаление лимфоидных образований глоточного кольца) и фарингита

(инфекционное воспаление слизистой оболочки задней стенки глотки). Большинство ОТФ провоцируются различными вирусными агентами, такими как грипп, коронавирус, риновирус, аденовирус, энтеровирус, вирус иммунодефи-

цита человека, вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус и вирус простого герпеса, и не требуют назначения антибактериальной терапии¹.

Причиной 15–30% ОТФ в педиатрической популяции является β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА, *Streptococcus pyogenes*), способный вызывать ОТФ, импетиго, рожу и скарлатину [1]. Название микроорганизма "*Streptococcus*" произошло от двух греческих слов: «стрептос» — «цепочка» и «коккус» — «зерно», что отсылает к внешнему виду данных бактерий, образующих цепочку из шаровидных или овоидных элементов. Еще 100 лет назад не существовало единой классификации стрептококков, хотя впервые они были обнаружены (и названы) Т. Бильротом в 1874 г. как возбудители рожи, а в виде чистой культуры были выделены в 1883 г. Далее немецкие исследователи Шот-Мюллер и Браун, изучая рост бактерий на кровяном агаре, разделили различные штаммы на 3 группы в зависимости от их гемолитической активности — α, β и γ. Альфа-гемолитические стрептококки («зеленящие стрептококки») провоцируют окисление гемоглобина в эритроцитах, из-за чего образуется зеленоватый ореол вокруг колоний. Бета-гемолитические стрептококки образуют вокруг себя прозрачную среду вследствие разрушения эритроцитов. Гамма-гемолитические стрептококки не изменяют кровяной агар. Выдающийся американский микробиолог Ребекка Лэнсфилд в марте 1933 г. опубликовала работу «Серологическая дифференциация человеческих и других групп гемолитических стрептококков» [2], в которой предложила новую классификацию по результатам изучения 106 различных штаммов, основанную на различиях в структуре полисахаридных антигенов клеточной стенки. В ходе ее наблюдений было классифицировано 5 групп — А, В, С, D и Е. Позже классификация на основе предложенных принципов была расширена вплоть до буквы М [3].

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БГСА

В человеческой патологии наиболее важное значение имеют β-гемолитические стрептококки групп А и В. *S. pyogenes* — классический внеклеточный патоген, ответственный за широкий спектр инфекций, возбудитель фарингита, импетиго и более тяжелых инфекций — относится к серологической группе А, является возбудителем инфекций только у человека. Статистические данные показывают, что в течение года БГСА ответственен примерно за 616 млн случаев ОТФ в мире [4]. Геном БГСА состоит из 1,6–1,9 млн пар оснований, кодируя около 1717 генов, включает 5–6 оперонов 16s рРНК, 57–67 тРНК, 0–10 профаговых элементов и 0–1 плазмидов [5]. Все факторы вирулентности БГСА обладают сродством к клеткам человека. Цепочка бактерий экспрессирует поверхностные белки и секретлируемые факторы, ведущие:

- ♦ к деградации иммуноглобулинов и факторов комплемента (EndoS, Msc, C5a пептидаза);
- ♦ ингибированию комплемента (за счет М-белка, экспрессии капсулы);
- ♦ связыванию внеклеточного матрикса и сывороточных белков посредством многочисленных компонентов микробной поверхности, распознающих адгезивные матричные молекулы (М-белок, Сра, Ено, Ерф);

- ♦ дисрегуляции коагуляции;
- ♦ цитотоксической и цитолитической активности в отношении различных клеток хозяина [6].

У различных серотипов БГСА может экспрессироваться и секретироваться различное количество суперантигенов [6, 7]. Являясь достаточно успешным патогеном, БГСА контролирует экспрессию генов фактора вирулентности, сводя к минимуму количество доступных для распознавания иммунной системой белков [8]. Известна и активно изучается способность 90% серотипов БГСА создавать микроколонию и образовывать биопленки, снижающие эффективность антибиотикотерапии [9]. Например, при закреплении в верхних дыхательных путях образование там микроколоний может быть связано с неэффективностью классической антибактериальной терапии, приводя к хронизации инфекции у пораженных пациентов [10]. В таких случаях изоляты имеют большую тенденцию к устойчивости к макролидным антибиотикам в связи с присутствием белка F1, фактора вирулентности, поддерживающего интернализацию клеток хозяина [10]. С антибиотикорезистентностью при терапии инфекций, вызванных БГСА, врачи столкнулись более 20 лет назад. Исследования показали, что данный феномен связан с особенностями биопленки, которую образуют колонии БГСА [11]. Биопленки БГСА изучались в лакунах удаленных миндалин при тонзиллэктомии [12]. Планктонные бактерии посредством адгезии формируют микроколонию, передают друг другу информацию и объединяются во внеклеточном матриксе, состоящем из полимерных веществ, таких как белки, полисахариды и внеклеточная ДНК. Внутри матрикса бактериальная клетка подвергается значительному окислительному стрессу, что приводит к спонтанным мутациям и возникновению микробных субпопуляций.

Место и роль БГСА в этиологии ОТФ

Являясь исключительно человеческим патогеном, *S. pyogenes* передается от человека к человеку воздушно-капельным путем с коротким инкубационным периодом (2–5 дней) и наиболее распространен в детской популяции в возрасте 5–15 лет с пиком в 7–8 лет, провоцируя до 30% случаев ОТФ. Редко встречается в возрасте до 3 лет (хотя некоторые исследователи отмечают, что встречаемость БГСА в детской популяции до 5 лет растет в последние годы [13]) и еще реже — во взрослом возрасте (от 5 до 15% случаев ОТФ) [14]. Для подростков и взрослых более характерен фарингит, вызванный β-гемолитическим стрептококком групп С и G, он, как правило, не приводит к тяжелым последствиям, как при БГСА-инфекции [15]. Пик БГСА-ассоциированного ОТФ приходится на период декабрь — март в связи с особой скученностью детей в эти месяцы, учитывая более редкое нахождение на улице из-за холодной погоды. Частыми бывают вспышки ОТФ в школах [16].

Хоть БГСА является и самым распространенным бактериальным возбудителем ОТФ, данные симптомы могут также провоцировать другие бактерии, такие как *Neisseria gonorrhoeae* (возбудитель гонореи), *Corynebacterium diphtheriae* (возбудитель дифтерии), *Fusobacterium necrophorum* (возбудитель некробациллезиса) и даже возбудитель орнитоза *Chlamydia psittaci*. В последние десятилетия в связи с ростом распространенности дан-

¹ Клинические рекомендации. Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит). 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/306_2?ysc lid=lfqv427rjq790334060 (дата обращения: 12.01.2023).

ных инфекций встречаются ОТФ, вызванные *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. Кроме того, в ряде случаев возбудитель (например, при смешанной анаэробной инфекции) остается нераспознанным [17]. Кроме вирусных (70–85%) и бактериальных (15–30%) причин развития ОТФ, некоторые исследователи также выделяют грибковые возбудители, за тем исключением, что *Candida albicans* (вызывающая 80% грибковых поражений ротоглотки) является частью нормальной микрофлоры и провоцирует развитие патологических процессов на фоне системного или местного иммунодефицита [18].

Последствия ОТФ, вызванного БГСА

Несмотря на то, что ОТФ обычно переносится достаточно легко и в случае вирусной инфекции является самоизлечимым заболеванием, при БГСА-ассоциированном ОТФ последствия могут быть крайне серьезными — острая ревматическая лихорадка (малая хорея может протекать изолированно), острый постстрептококковый гломерулонефрит (ОПСГН), постстрептококковый артрит, ревматическая болезнь сердца, PANDAS (PANS)-синдром (детские аутоиммунные нейropsychические расстройства, связанные со стрептококковой инфекцией), синдром стрептококкового токсического шока (в отличие от стафилококкового токсического шока, при стрептококковом токсическом шоке отмечается значительно более высокий уровень летальности). Известно, что последующие после БГСА-инфекции заболевания являются причиной более 500 000 летальных исходов ежегодно [19].

Острый постстрептококковый гломерулонефрит — наиболее частая причина острых нефритов у детей в мире. По данным 2021 г., ежегодная встречаемость ОПСГН составляет 472 тыс. случаев. Частота ОПСГН у детей варьирует от 5 до 10% при фарингите и 25% при кожных инфекциях. ОПСГН вызывается стрептококком группы А нефритогенного типа М. После перенесенного ОТФ наиболее распространенными нефритогенными типами являются 1, 3, 4, 12, 25 и 49, а при ОПСГН после кожной инфекции (например, импетиго) обычно встречаются типы 2, 49, 55, 57 и 60. После перенесенного ОТФ гломерулонефрит возникает в срок 1–3 нед., после кожной инфекции — 3–6 нед. [20].

Постстрептококковый реактивный артрит (ПСРА) — это полиартрит без кардита, ассоциирующийся с повышенными титрами антител к стрептолизину О в сыворотке крови, в год встречается 1–2 случая на 100 000 человек, что примерно в 2 раза больше, чем при острой ревматической лихорадке в США [21]. Суставные симптомы ПСРА включают персистирующий, немигрирующий острый артрит, который длится в среднем 2 мес. (от 1 нед. до 8 мес.), несмотря на применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Артрит при острой ревматической лихорадке обычно бывает острым и мигрирующим, улучшается в течение двух дней после начала лечения НПВС и имеет самокупирующееся течение [22].

PANDAS (PANS)-синдром — «педиатрические аутоиммунные нейropsychические расстройства, связанные со стрептококковыми инфекциями», позже сформулированные более широко как «детский психоневрологический синдром с острым началом», — впервые был определен в 1998 г., однако споры по поводу связи данного синдрома со стрептококковой инфекцией ведутся вплоть до настоящего времени. В 2016–2017 г. было проведено два круп-

ных когортных исследования в Тайване [23] и Дании [24], продемонстрировавшие более высокий шанс развития обсессивно-компульсивного расстройства, тиков и «психических расстройств» после стрептококкового ОТФ или других инфекций дыхательных путей [25].

Принимая во внимание вышеперечисленные осложнения, которые могут возникнуть при бактериальном ОТФ, становится понятной важность своевременной и точной диагностики вирусного и бактериального ОТФ с назначением необходимого лечения, в том числе антибактериальной терапии.

Клинические проявления и дифференциальная диагностика ОТФ

Симптомы как при вирусном, так и при стрептококковом ОТФ очень схожи: пациент может жаловаться на боль в горле с острым началом, боль при глотании, повышение температуры тела до фебрильных цифр. Также могут быть жалобы на головную боль, тошноту, рвоту, боль в животе. При непосредственном физикальном обследовании (фарингоскопии) может наблюдаться увеличение небных миндалин, тонзиллофарингеальная эритема с экссудатом (белого, желтого, сероватого цвета) или без него, болезненный при пальпации лимфаденит шейных и подчелюстных лимфатических узлов. Может наблюдаться увулит, петехии на небе, скарлатиноподобная сыпь. При вирусном ОТФ чаще наблюдаются характерные для вирусной инфекции симптомы, такие как насморк, кашель, осиплость голоса, конъюнктивит, но их наличие не исключает БГСА-инфекцию (хотя наблюдается примерно у 10% пациентов при БГСА-ассоциированном ОТФ). Не выявлено клинических признаков, характерных только для БГСА-инфекции; так, при инфекционном мононуклеозе наблюдается боль в горле, лимфаденопатия и фебрильная лихорадка, при этом у трети пациентов выявляются тонзиллофарингеальная эритема с экссудатом и петехии на небе, ранее считавшиеся признаками БГСА-инфекции. Под инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейн — Барр, может мимикрировать первичная ВИЧ-инфекция, проявляясь ОТФ, субфебрильной лихорадкой, потерей массы тела и диффузной лимфаденопатией [17].

Важно уже при первом контакте с пациентом с болью в горле, особенно невербальном, оценивать «красные флаги» — такие симптомы, как дисфагия, слюнотечение, односторонний отек шеи. Необходимо исключить требующие неотложной помощи состояния — эпиглоттит, подчелюстной/паратонзиллярный абсцесс (увеличение миндалин при ОТФ происходит симметрично, в отличие от состояния при паратонзиллярном абсцессе), поэтому телемедицинская консультация у пациентов с болью в горле не рекомендуется, так как в таком случае невозможен непосредственный осмотр.

Чрезвычайно важной видится необходимость дифференцировать причины ОТФ для предотвращения назначения антибактериальной терапии пациентам, не нуждающимся в ней, с целью снижения: антибиотикорезистентности, осложнений от неоправданного назначения антибиотика, нагрузки на систему здравоохранения (неоправданные госпитализации, поздние осложнения, стоимость терапии).

Итак, дифференциальная диагностика ОТФ вирусной или БГСА-этиологии только на основании определения клинической картины «у постели больного» представляется затруднительной. Были предложены несколько таблиц для дифференциальной диагностики вирусной и стреп-

тококовой причин ОТФ, однако в клиническую практику наиболее широко вошли шкалы Centor и McIlsac.

По шкале Centor при сумме баллов 0–1 риск БГСА-инфекции считается низким, и не требуется дополнительного обследования или антибактериальной терапии. При сумме 2–3 балла требуется лабораторное подтверждение наличия БГСА для начала антибактериальной терапии. При 4 баллах Американский колледж врачей рекомендует начинать лечение, в отличие от рекомендаций Американского общества инфекционистов, требующих дополнительного лабораторного подтверждения [14]. Шкала McIlsac уточняет шкалу Centor для назначения антибактериальной терапии. В некоторых исследованиях [26] утверждалось, что шкала McIlsac имеет высокую чувствительность и специфичность (около 90%), однако другие исследования продемонстрировали недостаток данных алгоритмов для постановки диагноза БГСА-инфекции — возможной причиной такого расхождения данных называют привлечение детей с тяжелыми симптомами либо увеличение частоты вирусных инфекций, протекающих с теми же симптомами [27].

Учитывая вышеперечисленные особенности дифференциальной диагностики на основании клинических данных, становится очевидной необходимость быстрой, дешевой и точной лабораторной диагностики. В настоящее время существует два основных метода лабораторного определения БГСА: культуральное исследование мазка с задней стенки глотки и экспресс-тест для определения антигенов стрептококка группы А в мазке с задней стенки глотки. Определение антител к стрептолизину О не рекомендуется в рутинной практике (кроме подозрений на постстрептококковые осложнения), как и определение маркеров воспаления (СРБ, прокальцитонин). Клинический анализ крови проводится при госпитализации в стационар и/или подозрении на инфекционный мононуклеоз.

ЭКСПРЕСС-ТЕСТИРОВАНИЕ — «ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ» ДИАГНОСТИКИ БГСА-ИНФЕКЦИИ

Хотя культуральное исследование обладает высокой чувствительностью и специфичностью, оно, как и любой посев, требует определения количества времени (24–48 ч, при определении чувствительности к антибиотикам вплоть до 7 дней) для подготовки и разрастания культуры на кровяном агаре, что замедляет диагностику и лечение. Становится очевидным преимущество экспресс-тестов, которые могут проводиться и «у постели больного», и на первичном приеме, не требуют специально обученного персонала, а результаты бывают доступны менее чем через 10 мин. Существует 3 типа экспресс-тестов: латекс-агглютинация, иммуноферментный анализ и оптический иммуноанализ. Систематические обзоры и метаанализы дают оценку чувствительности экспресс-тестов около 85% и специфичности — 90–96% [28].

Попытки создать экспресс-тесты отмечались с 50-х годов прошлого века, а первые коммерчески доступные экспресс-тесты начали появляться с 1990-х годов, и к настоящему времени существует около 20 торговых наименований различных экспресс-тестов. Они различаются по чувствительности и специфичности. Отдельное влияние на чувствительность оказывает правильная техника мазка (с задней части глотки, миндалин, а не языка, губ или внутренней поверхности щек), хотя даже ученики средней школы продемонстрировали способность правильно выполнять экспресс-тест после короткого инструктажа [29].

Итак, если симптомы указывают на возможность БГСА-инфекции, то следует провести посев из зева или экспресс-тестирование. Любой из этих тестов должен быть проведен до начала антибактериальной терапии, поскольку даже один прием препарата может исказить результаты анализа. Экспресс-тест позволяет обнаружить антигены БГСА в мазке с очень высокой степенью достоверности. Положительный результат однозначно указывает на присутствие БГСА в образце мазка и на фоне антибактериальной терапии свидетельствует об отсутствии эрадикации возбудителя в момент проведения теста. Несоблюдение инструкции не может стать причиной положительного результата, за исключением случаев контаминации, что на практике сложно осуществимо при отсутствии контакта с возбудителем. При положительных результатах экспресс-теста нецелесообразно проводить культуральное исследование из-за высокой специфичности экспресс-диагностики БГСА-инфекции. При отрицательных результатах экспресс-теста у взрослых пациентов проводить культуральное исследование не требуется в связи с низкой частотой встречаемости БГСА-тонзиллофарингита и низким риском последующего развития ревматической лихорадки у данной категории пациентов. Отрицательный результат экспресс-теста у детей и подростков с подозрением на ОТФ, вызванный БГСА, следует подтвердить культуральным исследованием. Детей в возрасте до 3 лет необходимо тестировать только при наличии осложненного анамнеза (например, при подтвержденном БГСА у старших siblings). В Российской Федерации данный алгоритм утвержден в последней редакции клинических рекомендаций «Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит)».

Самым доступным на территории Российской Федерации экспресс-тестом является «Стрептатест®», предназначенный для быстрого выявления или дифференциальной диагностики БГСА при ОТФ. Чувствительность теста составляет 97% (96% доверительный интервал (ДИ) 91–99%), специфичность — 95% (96% ДИ 92–97%). Положительное прогнозируемое значение — 86% (96% ДИ 79–91%), отрицательное — 99% (96% ДИ 97–100%) по сравнению с культуральным исследованием [30]. Мембрана «Стрептатеста» покрыта моноклональными антителами, распознающими антигены стрептококка группы А. Применение «Стрептатеста» позволяет получить результат в течение 5 мин, а за счет достаточно низкой стоимости и широкой доступности метод может применяться как в условиях дома, детского сада или школы, так и медицинскими работниками поликлинического и стационарного звена. Возможность самостоятельно проводить экспресс-тестирование в домашних условиях позволяет снижать уровень родительской тревоги при уходе за ребенком и в части случаев предотвращать самостоятельное назначение антибактериальной терапии.

При подтверждении БГСА-ассоциированного ОТФ с помощью экспресс-теста или культурального исследования требуется обязательное назначение антибактериальной терапии. Препаратами выбора являются пенициллины, при аллергии на пенициллин используются цефалоспорины I–II поколения. Пероральный или внутримышечный пенициллин все еще является эффективным средством эрадикации БГСА, однако данные некоторых исследований свидетельствуют о неудовлетворительном результате антибактериальной терапии в некоторых случаях стрептококкового ОТФ [31]. К причинам неэффективности антибактериальной терапии относятся неправильный подбор дозировки, несоблюдение необходимых

сроков терапии не менее 10 дней (при БГСА-ассоциированном ОТФ улучшение наступает к 2–4-му дню, что побуждает пациентов или родителей пациентов думать, что терапия им больше не требуется), возможность повторного инфицирования от окружения и окружающих предметов (зубная щетка, брекеты), недостаточное проникновение метаболитов пенициллина в эпителиальные ткани миндалин, дисбиоз полости рта, когда симбиотическая флора не способна препятствовать размножению БГСА [31, 32]. Взаимодействие БГСА и бактериальной флоры миндалин также может снижать эффективность антибактериальной терапии: бактерии, колонизирующие глотку и миндалины, вырабатывают фермент β-лактамаза, инактивирующий противомикробное действие пенициллина, а сочетание *Moraxella catarrhalis* и БГСА усиливает колонизацию БГСА [33]. Повторные курсы пенициллина приводят к дисбиозу полости рта, способствуя размножению продуцирующих β-лактамы штаммов *S. aureus*, *Haemophilus spp.*, *M. catarrhalis*, *Fusobacterium spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Bacteroides spp.* [34].

Кроме обязательного назначения антибактериальных препаратов часто требуется назначить сопутствующую терапию: НПВС для снижения температуры тела и облегчения болевого синдрома. Местное лечение может использоваться с 4 лет и включает в себя пастилки для рассасывания, спреи и таблетки для полоскания². Важно помнить, что при вирусном фарингите необходима только поддерживающая терапия и не требуется назначение антибиотиков.

Пациенты и родители пациентов, настаивающие на антибактериальной терапии, связывают свои ожидания не с непосредственно противомикробным эффектом терапии, а с быстрым облегчением болезненного состояния. Это дополнительно доказывает важность связки «врач — пациент», построенной на достаточном количестве информации и доверии, без которых невозможна полная комплаентность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, острый стрептококковый тонзиллофарингит встречается довольно часто, имеет значительные по тяжести осложнения, а антибактериальная терапия должна назначаться только после подтверждения БГСА-этиологии. Одним из самых удобных, недорогих, одобренных российскими клиническими рекомендациями способов подтверждения БГСА-этиологии ОТФ является экспресс-тестирование, которое позволяет получить результат в течение 5–10 мин. Экспресс-диагностическая тест-система «Стрептатест®» — эффективный и надежный, простой в применении метод, для использования которого не требуется дополнительно обучать медицинский персонал. Результаты экспресс-теста «Стрептатест®» позволяют своевременно и адекватно назначить необходимое пациенту лечение. ▲

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

² Клинические рекомендации. Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит). 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/306_2?yscclid=lfgv427tjq790334060 (дата обращения: 12.01.2023).

СТРЕПТАТЕСТ®

Всегда, когда болит горло!

Экспресс-тест для диагностики острого тонзиллофарингита



Реклама

БГСА – В ГЕМОЛИТИЧЕСКИЙ СТРЕПТОКОКК ГРУППЫ А ВЫЗЫВАЕТ СТРЕПТОКОККОВУЮ АНГИНУ (ОСТРЫЙ СТРЕПТОКОККОВЫЙ ТОНЗИЛЛИТ)

- ❗ Стрептококк группы А (БГСА) вызывает ранние и поздние осложнения, подавляет иммунитет и очень заразен.
- ❗ Скарлатина – это одна из форм проявлений БГСА ангины, сопровождается кожными проявлениями и вызывается скарлатинозным штаммом БГСА. Диагностируется так же, как обычная БГСА ангина.
- ❗ Диагностика ангин имеет важное значение, так как признаков присущих только БГСА ангины – не существует. Чем раньше поставлен правильный диагноз и начато лечение, тем меньше риск ранних и поздних осложнений.

БГСА ПРИВОДИТ К РАННИМ И ПОЗДНИМ ОСЛОЖНЕНИЯМ



ЗАЧЕМ НУЖЕН «СТРЕПТАТЕСТ®»?

- 1 **быстро выявит** стрептококковую ангину*
- 2 **покажет** нужен ли прием антибиотиков**
- 3 **защитит** вас и ваших близких от развития тяжёлых осложнений ангины***
- 4 **сохранит** вам здоровье в будущем****

«СТРЕПТАТЕСТ®»

- ✓ **результат** оценивается через 5 минут
- ✓ **чувствительность** STREPTATEST® – 97,3%
- ✓ **специфичность** STREPTATEST® – 95,3%

* распространение стрептококковой ангины наблюдается в 20-25% у детей и 5-10% у взрослых.
 ** при выявлении стрептококка антибиотикотерапия показана в 100% случаев
 *** ранние гнойные осложнения (абсцесс, флегмона, септицемия, инфекционно-токсический шок) являются угрожающими жизни состояниями.
 **** поздние осложнения (постстрептококковый гломерулонефрит, острая ревматическая лихорадка) могут привести к инвалидности.

Организация уполномоченная принимать претензии: ООО «Сатиус»
 115034 г. Москва, Каспийская, дом 22, кор.1 стр. 5,
 этаж 3, пом. 7, ком. 17



Прогнозирование эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19

И.М. Сухомлинова^{1,2}, профессор И.Г. Бакулин¹, профессор М.Ю. Кабанов^{1,2}

¹ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Введение: в XX в. разработка способов прогнозирования стала неотъемлемой частью науки и результатом совокупного опыта мирового научного сообщества. Пандемия COVID-19 заставила человечество использовать и развивать все доступные инструменты прогнозирования с целью облегчения работы врачей при первичной сортировке пациентов, определения групп риска, требующих особого внимания и прогнозирования исхода терапии с целью своевременной коррекции лечения. Упреждающее назначение противовоспалительных препаратов дексаметазон, барицитиниб, олокизумаб и тоцилизумаб стало ведущим направлением патогенетической терапии. Тем не менее вопрос прогнозирования исходов терапии данными препаратами малоизучен.

Цель исследования: формирование способов прогноза эффективности противовоспалительной терапии (ПВТ) дексаметазоном, барицитинибом, олокизумабом и тоцилизумабом методом множественного регрессионного анализа и методом «дерева принятия решений» (нейросеть) и их клиническая апробация.

Материал и методы: проведен ретроспективный анализ 229 случаев тяжелого и среднетяжелого течения COVID-19, требующих проведения ПВТ. Сформированы 2 метода прогнозирования исхода терапии (метод множественного регрессионного анализа и метод нейросети в версии python 3.8.10). С целью апробации созданных методов проведено проспективное сравнительное исследование с участием 108 человек.

Результаты исследования: установлена зависимость исходов ПВТ от возрастнo-половых характеристик, коморбидности и показателей тяжести течения заболевания, данных инструментальных и лабораторных исследований, анамнеза и объективного осмотра больных к моменту старта ПВТ. Разработаны программы для ЭВМ «Индекс прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19» на основе «дерева принятия решений» (нейросеть), «Способ прогноза риска летального исхода у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 при проведении упреждающей ПВТ» (множественный регрессионный анализ) и «Оценка прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19» (множественный регрессионный анализ). В ходе ретроспективного и проспективного исследований установлено, что использование дексаметазона в качестве монотерапии при тяжелой степени COVID-19 нецелесообразно ввиду его низкой эффективности. При отсутствии положительной динамики состояния пациента на фоне проведения терапии препаратами тоцилизумаб и олокизумаб необходимо рассмотреть возможность повторного введения антицитокиновых препаратов по жизненным показаниям ввиду их существенного влияния на снижение прогрессирования тяжести течения заболевания ($p < 0,00001$). В ходе проспективного исследования выявлено, что в условиях изменения течения заболевания или подходов к проведению патогенетического лечения более перспективной представляется программа на основе «дерева принятия решений».

Заключение: развитие искусственного интеллекта и нейросетей позволяет достоверно повышать качество прогностических моделей, особенно при необходимости принятия решений в клинической практике при отсутствии стандартов или клинических рекомендаций.

Ключевые слова: COVID-19, прогнозирование эффективности, противовоспалительная терапия, дексаметазон, барицитиниб, олокизумаб, тоцилизумаб.

Для цитирования: Сухомлинова И.М., Бакулин И.Г., Кабанов М.Ю. Прогнозирование эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19. PMЖ. 2023;2:72–76.

ABSTRACT

Predicting the efficacy of anti-inflammatory therapy in COVID-19

I.M. Sukhomlinova^{1,2}, I.G. Bakulin¹, M.Yu. Kabanov^{1,2}

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

²St. Petersburg Hospital for War Veterans, St. Petersburg

Background: in the 20th century, the development of prognosis methods became an integral part of science and the result of the combined experience in the world scientific community. Proactive administration of anti-inflammatory drugs (dexamethasone, olokizumab, baricitinib and tocilizumab) has become the leading direction of pathogenetic therapy. Nevertheless, the issue of predicting the therapy outcomes with these drugs is poorly understood.

Aim: to form the methods for predicting the efficacy of anti-inflammatory therapy (AIT) with dexamethasone, baricitinib, olokizumab and tocilizumab by multiple regression analysis, decision tree (neural network) and their clinical testing.

Patients and Methods: a retrospective analysis of 229 cases concerning severe and moderate course of COVID-19 requiring AIT was conducted. 2 methods of predicting the therapy outcome have been formed (multiple regression analysis and neural network in python 3.8.10). In order to test the created methods, a prospective comparative study was conducted with the inclusion of 108 patients.

Results: the dependence of AIT outcomes on age-sex characteristics, comorbidity and disease severity, data from instrumental and laboratory studies, anamnesis and objective examination of patients by the time of the AIT initiation was established. A computer program has been developed

based on a decision tree (neural network) "Index for predicting the efficacy of anti-inflammatory therapy in COVID-19" and «Method for predicting the risk of fatal outcome in patients with severe and moderate COVID-19 during proactive AIT" (multiple regression analysis), with a computer program developed on its basis «Assessment prognosis of the efficacy of anti-inflammatory therapy in COVID-19» (multiple regression analysis). During retrospective and prospective studies, it was found that the use of dexamethasone as monotherapy for severe COVID-19 is impractical due to its low efficacy. In the absence of positive trend of the patient's condition during therapy with tocilizumab, olokizumab, it is necessary to consider the possibility of repeated administration of anticytokine drugs for vital indications due to their significant effect on reducing the severity progression of the disease ($p < 0.00001$). In the course of a prospective study, it was revealed that in conditions of changes in the disease course or methods to pathogenetic treatment, a program based on a decision tree seems more promising.

Conclusion: the development of artificial intelligence and neural networks allows to significantly improve the quality of predictive models, especially in clinical practice in the absence of standards or clinical recommendations.

Keywords: COVID-19, efficacy prediction, anti-inflammatory therapy, dexamethasone, olokizumab, baricitinib, tocilizumab.

For citation: Sukhomlinova I.M., Bakulin I.G., Kabanov M.Yu. Predicting the efficacy of anti-inflammatory therapy in COVID-19. RMJ. 2023;2:72–76.

ВВЕДЕНИЕ

Концептуально можно выделить 2 вида врачебного прогноза: прогноз возможности возникновения болезни и дальнейшего развития болезни, т. е. оценка вероятности наступления осложнений, смерти или выздоровления больного. Математический анализ факторов влияния с помощью разных методов позволяет рассчитывать прогнозы в отношении исхода заболевания и, как следствие, — эффективности лечения, что используется в разных отраслях медицины. Мир менялся, увеличивалось количество факторов влияния, развивалась информатика, и в 1991 г. уже была создана модель прогнозирования, реализованная глубокими сверточными нейронными сетями (deep convolutional neural networks, DCNN) с использованием языка программирования Python [1], позволявшая учитывать целые пласты прогностических факторов, дифференцируя иерархию с целью поиска алгоритма оптимального решения, т. е. прогноза. Развитие искусственного интеллекта достоверно повысило качество прогностических моделей в мире.

В 2019 г. человечество столкнулось с пандемией COVID-19, и в условиях чрезвычайной перегрузки системы здравоохранения возникла острая необходимость осуществления оперативной сортировки пациентов, поиска новых схем лечения в зависимости от степени тяжести течения коронавирусной инфекции. Формирование прогностических шкал и методик стало своеобразной суммацией и классификацией накопленных за короткий период знаний. Прогнозирование позволило оптимизировать работу врачей на всех уровнях, выявляя группы риска, и своевременно корректировать проводимую терапию.

Представленная в 2012 г. Рабочей группой В. Williams шкала NEWS (National Early Warning System), позволявшая стандартизировать осмотр и выявлять пациентов с наибольшим риском клинического ухудшения, обеспечивать преемственность при оказании медицинской помощи с учетом расчетных показателей, к апрелю 2020 г. в условиях пандемии была активно внедрена в рутинную практику стационаров, что отражено во Временных клинических рекомендациях по лечению больных с новой коронавирусной инфекцией Министерства здравоохранения¹ и в Клинических рекомендациях Федерации анестезиологов и реаниматологов «Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19» [2, 3]. Было создано мобильное приложение NEWS2, а в мае 2020 г. создана планшетная версия шкалы

NEWS2, интегрированная в Клиническую информационную систему Единой медицинской информационно-аналитической системы города Москвы (КИС ЕМИАС) [4].

В 2020 г. уже были разработаны и запатентованы «Методика применения лабораторной индексной модели в стратификации риска пациента с COVID-19» [5], «Способ оценки риска развития тяжелой формы COVID-19» [6], «Способ прогнозирования течения пневмонии при COVID-19 на основании сопоставления результатов УЗИ и МСКТ легких» [7]. Тем не менее методы прогноза эффективности противовоспалительной терапии (ПВТ) при COVID-19 в практике представлены не были.

Цель исследования: формирование способов прогноза эффективности ПВТ дексаметазоном, барицитинибом, олокизумабом и тоцилизумабом методом множественного регрессионного анализа и методом «дерева принятия решений» (нейросеть) и их клиническая апробация.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» проведен ретроспективный анализ 229 случаев тяжелого и среднетяжелого течения COVID-19, требующих проведения противовоспалительного лечения препаратами дексаметазон, барицитиниб, олокизумаб, тоцилизумаб. Изучены исходы ПВТ в зависимости от половозрастных характеристик, коморбидности и показателей тяжести течения заболевания, проанализированы данные инструментальных исследований, лабораторных анализов, анамнеза и объективного осмотра больных к моменту назначения ПВТ. Все полученные в ходе ретроспективного анализа данные были обезличены и систематизированы в базе данных с соблюдением требований Закона «О защите персональных данных», должностных инструкций и внутренних нормативных актов СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн». Статистически была установлена степень влияния каждого из факторов на исход заболевания в случае проведения различных вариантов ПВТ с целью использования данных факторов в качестве предикторов прогноза эффективности.

Формирование модели методом дерева принятия решений и дальнейшая разработка программы «Индекс прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19» осуществлялись с использованием версии python 3.8.10 (default, Jun 2021, 10:49:15) [GCC 9.4.0], версии установленных пакетов: pandas 1.3.3, numpy 1.21.2,

¹ Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 16 (Электронный ресурс). URL: https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19 https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP_COVID-19_V16.pdf (дата обращения: 18.08.2022).

sklearn 0.24.2, matplotlib 3.4.3, catboost 0.26.1, seaborn 0.11.2 с последующим преобразованием в доступные форматы выведенных на экран данных, с оценкой корреляции признаков с формированием визуализированной матрицы коэффициентов ранговой корреляции Спирмена и удалением сильно коррелирующих признаков.

В рамках апробации сформированных методов прогнозирования выполнено проспективное открытое сравнительное исследование на той же клинической базе, в котором участвовало 108 человек.

Статистический анализ полученных результатов осуществлялся в программе SAS VA 9.4. Нормальность распределения больных по возрасту оценивали с помощью критерия Колмогорова — Смирнова в группе выживших и критерия Шапиро — Уилка в группе умерших. Количественные показатели с ненормальным распределением представлены как медиана и квартили. При сравнении групп с разными препаратами ПВТ использован критерий Манна — Уитни, при сравнении групп по качественным показателям — точный критерий Фишера. Статистически значимыми принимались значения с достоверностью 95% и выше ($p < 0,05$). При оценке вероятности наступления смерти проведен пошаговый регрессионный анализ (метод прямой, условный), который завершился на 4-м шаге. Для предикторов рассчитан χ^2 , он равен 64,931 при четырех степенях свободы ($p < 0,001$), что указывает на связь по крайней мере одного из факторов с наступлением смерти. Для исследования прогностической ценности полученных моделей проведен ROC-анализ (receiver operating characteristic).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании ретроспективного исследования 229 клинических наблюдений (123 мужчины и 106 женщин) методом множественного регрессионного анализа было установлено, что наиболее значимыми прогностическими факторами эффективности ПВТ являются: уровень кислородной поддержки, объем повреждения легочной ткани по данным компьютерной томографии, уровень С-реактивного белка, срок от начала клинических проявлений до начала ПВТ, уровень D-димера.

Нами был создан «Способ прогноза риска летального исхода у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 при проведении упреждающей противовоспалительной терапии» (заявка на получение патента № 2021131547/14(066880) от 28.10.2021). По данным ROC-кривой определен оптимальный порог классификации $p = 0,193$, при котором полученная модель будет иметь более высокую чувствительность (78,3%) и специфичность (93,2%). На основе формулы, выведенной в ходе создания «Способа прогноза риска летального исхода у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 при проведении упреждающей противовоспалительной терапии» нами зарегистрирована программа ЭВМ «Оценка прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19» (свидетельство о регистрации программы ЭВМ 2022610745 от 01.02.2022). Числовое значение в ней интерпретируется как положительный или отрицательный прогноз в процентном соотношении: риск менее или равный 19,3% — вероятность смерти пациента трактуется как «хороший» прогноз, более 19,4% — неблагоприятный.

Вместе с тем созданный нами метод прогнозирования с использованием логистического регрессионного анализа

учитывает лишь 4 основных показателя. С целью повышения уровня прогноза нами одновременно велись работы по созданию компьютерной программы на основе нейросети — «дерева принятия решений», так как данный метод позволяет учитывать большее количество факторов и, как следствие, повышает уровень значимости прогноза в условиях неопределенных рисков на фоне развития пандемии малоизученного заболевания. Для прогноза эффективности антицитокиновой терапии данный способ позволяет учесть вероятные врачебные тактики и их последствия по отношению к конкретному препарату (дексаметазон, барицитиниб, олокизумаб, тоцилизумаб).

Для оценки качества модели мы разделили пациентов по исходу лечения — выписка (улучшение) и летальный исход, — получив соотношение 206 случаев благополучного исхода к 23 случаям летального исхода. Для обучения программы мы разделили группы выживших пациентов на тренировочную и проверочную выборки с последующим обучением созданной нами модели на основе логистической регрессии и последующей проверкой ее на тестовом наборе и выведением оптимального уровня чувствительности и специфичности. Данная программа зарегистрирована (свидетельство о регистрации программы ЭВМ 2021668598 от 18.11.2021). «Индекс прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19» является самообучающейся программой, так как позволяет учитывать вводимые в последующем данные, корректируя выборку и автоматически внося изменения в формулы принятия решений созданной ранее модели. Среднее значение принимаемых решений (micro average precision-recall) при обучении многоклассового классификатора составило 0,76 (76%) с расчетом в рамках установленных основных пакетных программ. Значимость принимаемых решений по каждому из исследуемых препаратов отражена на рисунке. Надо от-

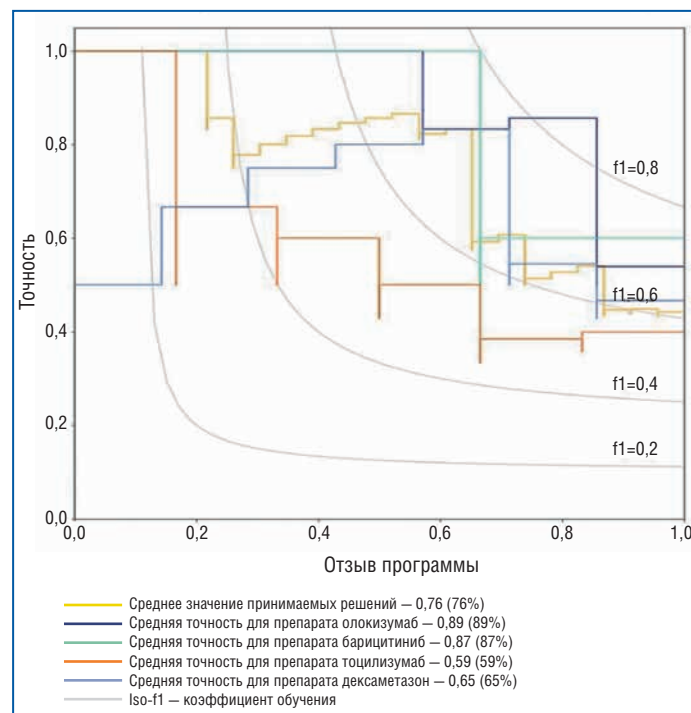


Рисунок. Графики зависимости точности принимаемых решений от точности решений в полном классе выборки по каждому из препаратов у пациентов с коронавирусной инфекцией при проведении ПВТ (метод прогнозирования «дерево принятия решений»)

метить, что качество принимаемых программой решений при анализе было разным и варьировало от 59% для тоцилизумаба до 89% для олокизумаба.

С целью апробации выведенных нами способов прогнозирования наступления летального исхода и компьютерных программ прогноза успеха ПБТ как одного из основных направлений патогенетической терапии мы провели проспективное открытое сравнительное исследование на той же клинической базе, в которое были включены 108 человек с верифицированной новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Из них 64 человека имели среднетяжелое течение, 43 человека — тяжелое и крайне тяжелое течение, требовавшее проведения ПБТ. Все эти пациенты получали терапию дексаметазоном (до 20 мг/сут), в случае неэффективности данного лечения добавлялся один из препаратов: барицитиниб (4 мг/сут ок), олокизумаб (160 мг/мл (0,4 мл) внутримышечно или подкожно однократно), тоцилизумаб (400 мг внутривенно капельно 2 раза с интервалом в 24 ч).

Нами был проведен расчет риска летального исхода и прогностической эффективности препаратов дексаметазон, барицитиниб, олокизумаб и тоцилизумаб в день назначения всеми запатентованными нами методами. Риск летального исхода был сопоставлен с реальным исходом заболевания, дальнейшей врачебной тактикой выбора вводимого пациенту препарата и дальнейшим течением заболевания.

Для исследования прогностической ценности полученных методов и оценки качества модели проведен ROC-анализ с оценкой площади под характеристической кривой (AUC). Качество распознавания модели «Способ прогноза риска летального исхода у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 при проведении упреждающей противовоспалительной терапии» и сформированной на его основе программы ЭВМ «Оценка прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19» оценивалось по площади под характеристической кривой при значениях 0,7 по шкале AUC как «хорошее». Тем не менее получен уровень значимости $p=0,84$, что делает низкой значимость принимаемых решений.

Для оценки «Индекса прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19» в соответствии с принимаемым врачом решением о назначении каждого лекарственного препарата (дексаметазон, барицитиниб, олокизумаб, тоцилизумаб) в отдельности мы выяснили, что для дексаметазона и барицитиниба качество распознавания модели составило 0,706 и 0,719 соответственно, что расценено как «хорошее» по шкале AUC. Для тоцилизумаба оно составило 0,65 и расценено как «среднее». При этом уровень значимости у дексаметазона ($p=0,35$) и у барицитиниба ($p=0,25$) говорит о достаточной значимости прогностических решений, принятых нашей моделью. Олокизумаб и тоцилизумаб требуют дальнейшего изучения ($p=0,115$ и $p=0,138$ соответственно).

При анализе случаев ошибочного предсказания программой «Индекс прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19» мы обратили внимание на эпизоды повторного введения антицитокиновых препаратов пациентам по жизненным показаниям. Из всей группы участвующих в апробации 41 (38%) пациент нуждался в повторном введении (без разделения по виду препарата), из которых 5 человек умерли (см. таблицу).

Несмотря на отсутствие статистически значимого влияния повторного введения препаратов ПБТ на исход заболевания ($p=0,745$), стоит отметить, что имели место случаи принятия врачами решения в пользу препарата, не соответствующего оптимальному прогнозу программы при первичном назначении. Когда же при динамическом наблюдении возникала потребность в повторном введении препарата, то в большинстве случаев врачебный выбор препарата совпадал с первоначальным прогнозом программы «Индекс прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19». На тактику выбора препарата для лечения в современных условиях, к сожалению, зачастую влияет наличие того или иного препарата в аптеке учреждения, а также наличие/отсутствие противопоказаний к его использованию, а это приводит к субъективному подходу в коррекции терапии и не может быть учтено в математических методах прогнозирования.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного проспективного исследования был выполнен расчет риска наступления летального исхода и эффективности препаратов на момент старта ПБТ у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19, составляющих группу риска летального исхода и требующих интенсивного динамического наблюдения и более тщательной коррекции терапии. Прогнозирование исхода с учетом использования в патогенетической терапии данных больных наиболее распространенных в клинической практике лекарственных препаратов — дексаметазона, барицитиниба, олокизумаба и тоцилизумаба — с учетом анамнеза, клинико-лабораторных данных, объективного статуса пациента и уровня кислородной поддержки на момент их назначения позволяет оптимизировать работу врача в условиях повышенной нагрузки. Созданные и запатентованные ранее способы прогнозирования позволяли определить вероятность неблагоприятного исхода по определенному набору клинико-лабораторных факторов, но не учитывали проводимой патогенетической терапии исследуемыми нами антицитокиновыми препаратами [8–10]. Сформированные же способы в рамках проведенного нами исследования позволяют не только оценить риск наступления летального исхода, но и определить наиболее эффективный препарат при проведении ПБТ для конкретного больного.

Таблица. Сопряженность частоты исхода (выздоровление, смерть, абс. (%)) с необходимостью повторного введения пациентам антицитокинового препарата

Исход	Повторное введение		Всего
	да	нет	
Выздоровление	61 (62,9)	36 (37,1)	97 (100)
Смерть	6 (54,5)	5 (45,5)	11 (100)
Всего	67 (62,0)	41 (38,0)	108 (100)

Примечание. Коэффициент χ^2 Пирсона равен 0,292 при 1-й степени свободы, асимптотическая значимость (двусторонняя) — 0,589; поправка на непрерывность — 0,045 при 1-й степени свободы, асимптотическая значимость (двусторонняя) — 0,832; отношение правдоподобия равно 0,286 при 1-й степени свободы, асимптотическая значимость (двусторонняя) — 0,592; точный критерий Фишера равен 0,745 (точность значения (двусторонняя)) и 0,408 (точность значения (односторонняя)).

С учетом анализа апробации всех созданных нами методов прогнозирования эффективности ПВТ, на наш взгляд, оптимальным является метод, основанный на нейросети, — «дерево принятия решений», так как он имеет лучшую значимость принимаемых решений. Следует отметить, что специфика врачебного прогнозирования заключается в том, что логику принятия решений врачом или течение самого заболевания достаточно сложно ограничить готовыми схемами составления прогнозов. Безусловно, медицинские знания очень сложно приводятся к шаблонам, зачастую клиницист обладает уже развившимся творческим и в некоторой степени даже интуитивным мышлением, а именно субъективизм и индивидуальные особенности конкретного пациента могут нарушить идеально сформированный математический расчет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие искусственного интеллекта и нейросетей позволяет достоверно повышать качество прогностических моделей, особенно при необходимости принятия решений в клинической практике при отсутствии стандартов или клинических рекомендаций.

Литература

1. Спасенников Б.А. «Испанка» в России (1918–1921). Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2021;(3):22–31. [Spasennikov B.A. Spanish flu in Russia (1918–1921). Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health. 2021;(3):22–31(in Russ.)]. DOI: 10.25742/NRIPH.2021.03.004.
2. Белевский А.С., Костюк Г.П., Погонченкова И.В. и др. Клинический протокол стационарной медицинской реабилитации больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. Под ред. А.И. Хрипуна. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2021. [Belevsky A.S., Kostyuk G.P., Pogonchenkova I.V. et al. Clinical protocol of inpatient medical rehabilitation of patients with a new coronavirus infection COVID-19 in medical organizations of the state healthcare system of the city of Moscow. A.I. Khripun, ed. M.: GBU "NIIOZMM DZM"; 2021 (in Russ.)].
3. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М. и др. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2022;(1):5–140. [Zabolotskikh I.B., Kirov M. Yu., Lebedinskii K.M. et al. Anesthesia and intensive care for patients with COVID-19. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. Annals of Critical Care. 2022;1:5–140 (in Russ.)]. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-1-5-140.
4. Попова К.Н., Жуков А.А., Зыкина И.Л. и др. Шкала NEWS2 в практике работы инфекционного госпиталя для больных COVID-19. Внедрение и результаты. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021;18(1):7–16. [Popova K.N., Zhukov A.A., Zykina I.L. et al. The NEWS2 scale in the practice of the infectious diseases hospital for COVID-19 patients. Implementation and results. Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation. 2021;18(1):7–16 (in Russ.)]. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-7-16.
5. Liu Y., Wang Z., Ren J. et al. A COVID-19 Risk Assessment Decision Support System for General Practitioners: Design and Development Study. J Med Internet Res. 2020;22(6):e19786. DOI: 10.2196/19786.
6. Шкурников М.Ю., Нерсиян С.А., Тоневицкий А.Г. Способ оценки риска развития тяжелой формы COVID-19. Патент на изобретение RU2751410. Опубликовано: 13.07.2021. Бюл. № 20. [Shkurnikov M.Iu., Nersisian S.A., Tonevitskii A.G. Method for assessing the risk of development of severe COVID-19. Patent for an invention RU2751410. Date of publication: 13.07.2021. Bull. № 20].
7. Степанова Ю.А., Кириллова М.С., Курочкина А.И. Способ прогнозирования течения пневмонии при COVID-19 на основании сопоставления результатов УЗИ и МСКТ легких. Патент на изобретение RU2736341C1. Опубликовано: 16.11.2020. Бюл. № 32. [Stepanova Yu.A., Kirillova M.S., Kurochkina A.I. Method of predicting the course of pneumonia in COVID-19 based on the collation the results of DMS and MSCT of lungs. Patent for the invention RU2736341C1. Published: 16.11.2020. Bull. № 32].
8. Максименко В.И., Эртель Д. Прогнозирование в науке и технике. М.: Финансы и статистика; 1982. [Maksimenco V.I., Ertel D. Forecasting in science and technology. M.: Finance and Statistics; 1982 (in Russ.)].
9. Тарасова С.А. Математические методы прогнозирования в медицине. В кн.: Актуальные проблемы и перспективы преподавания математики: сб. научных статей. Курск: Юго-Западный государственный университет; 2013:162–166. [Tarasova S.A. Mathematical methods of forecasting in medicine. In: Actual problems and prospects of teaching mathematics: collection of scientific articles. Kursk: Yugo-zapadnyy gosudarstvennyy universitet; 2013:162–166 (in Russ.)].
10. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4470. [Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G. et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4470 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4470.

Аспергиллез головного мозга как осложнение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (клиническое наблюдение)

К.м.н. Е.И. Бусалаева^{1,2}, к.м.н. И.Б. Башкова¹, Р.С. Максимов^{1,3}, Т.В. Щукина^{1,3},
Е.Н. Игнатьева⁴, Н.Е. Иванова^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», Чебоксары

²ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, Чебоксары

³БУ «Городская клиническая больница № 1» Минздрава Чувашии, Чебоксары

⁴БУ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы»
Минздрава Чувашии, Чебоксары

РЕЗЮМЕ

Плесневый сапрофитный грибок *Aspergillus* широко распространен в окружающей среде. Большинство людей вдыхают его споры ежедневно, но развивается аспергиллез преимущественно у иммунокомпрометированных лиц. Инвазивные микозы, в том числе аспергиллез, осложняя новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), протекают тяжело и с высокой летальностью даже у пациентов, не имевших ранее факторов риска развития микотических поражений. В настоящей работе представлено клиническое наблюдение развития аспергиллеза на фоне перенесенного COVID-19 при отсутствии других факторов риска развития инвазивных микозов. Инфицирование плесневым грибом могло произойти двумя путями: аэрогенно через носовые ходы либо через глазное яблоко. Поражения легких, поджелудочной железы и органов иммунной системы на фоне перенесенного COVID-19 способствовали развитию аспергиллеза, диагностированного при патологоанатомическом исследовании.

Ключевые слова: аспергиллез, нейроаспергиллез, инвазивный микоз, коронавирусная инфекция, COVID-19, осложнения.

Для цитирования: Бусалаева Е.И., Башкова И.Б., Максимов Р.С. и др. Аспергиллез головного мозга как осложнение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (клиническое наблюдение). РМЖ. 2023;2:77–82.

ABSTRACT

Cerebral aspergillosis as a complication of COVID-19 (case report)

E.I. Busalava^{1,2}, I.B. Bashkova¹, R.S. Maksimov^{1,3}, T.V. Shchukina^{1,3}, E.N. Ignatieva⁴, N.E. Ivanova^{1,3}

¹Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary

²Chuvash Republic Postgraduate Doctors' Training Institute, Cheboksary

³City Clinical Hospital No. 1, Cheboksary

⁴Republican Bureau of Forensic Medical Examination, Cheboksary

Aspergillus fumigatus is a saprophytic fungus which is widespread in the environment. Most people inhale its spores daily, but aspergillosis develops mainly in immunocompromised persons. Invasive mycoses, including aspergillosis, complicating the COVID-19 course, are severe and have high mortality even in patients who had no previous risk factors for the mycotic lesions. This article presents a clinical case of the aspergillosis development in the setting of COVID-19 in the absence of other risk factors for invasive mycoses. Infection with fungal mold could occur in two ways: through the nasal passages (aerogenic way) or through the eyeball. Lesions of the lungs, pancreas and immune organs in the setting of COVID-19 contributed to the development of aspergillosis, diagnosed during postmortem study.

Keywords: aspergillosis, neuroaspergillosis, invasive mycosis, coronavirus infection, COVID-19, complications.

For citation: Busalava E.I., Bashkova I.B., Maksimov R.S. et al. Cerebral aspergillosis as a complication of COVID-19 (case report). RMJ. 2023;2:77–82.

ВВЕДЕНИЕ

Инвазивные грибковые инфекции остаются актуальной проблемой здравоохранения, поскольку характеризуются тяжелым клиническим течением и высокой летальностью. Традиционно в группу риска по развитию микозов входят пациенты с онкологическими и гематологическими заболеваниями в процессе полихимиотерапии, после трансплантации костного мозга и т. п. Это объясняется выраженным иммунодефицитом у этих пациентов, который усугубляется приемом глюкокортикоидов и иммуносупрессоров. Неконтролируемый сахарный диабет, трансплантация органов, массивная антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия, длительная нейтропения, инфекция,

ассоциированная с вирусом иммунодефицита человека, также приводят к иммуносупрессии [1, 2]. Врачи, курирующие пациентов с этими заболеваниями, как правило, учитывают возможность развития инвазивных микозов. Компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография, ультразвуковое исследование расширяют возможности диагностики этих заболеваний.

Понятие «аспергиллез» включает широкий спектр заболеваний, вызываемых грибами рода *Aspergillus*. Плесневые сапрофитные грибки *Aspergillus spp.* широко распространены в окружающей среде. Большинство людей вдыхают споры аспергилла ежедневно, но развивается аспергиллез

преимущественно у иммунокомпрометированных лиц. Однако в последние годы инвазивный аспергиллез стал чаще встречаться у пациентов без типичных факторов риска, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии [3, 4]. Инвазивные микозы — тяжелые осложнения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) с высокой летальностью. Наиболее часто развиваются мукормикоз, инвазивный аспергиллез, инвазивный кандидоз [4–7]. С 2020 г. увеличивается число пациентов с инвазивными микозами, осложняющими течение и период реконвалесценции COVID-19, в том числе с поражением костей лицевого отдела черепа, полости носа и околоносовых пазух [8]. Обширные микотические поражения костей лицевого отдела черепа и околоносовых пазух относят к состояниям, угрожающим жизни вследствие анатомической близости к структурам головного мозга и высокого риска диссеминации патогенного грибка со смертельным исходом.

Иммуносупрессия, обусловленная инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2, значительно увеличивает риск развития микозов. Кроме того, имеют значение лимфо- и нейтропения, сопровождающие заболевание, применение стероидных гормонов и генно-инженерных биологических препаратов. В литературе рассматривают и другие факторы, способствующие развитию микозов у данной категории пациентов, такие как сахарный диабет, повышение уровня сывороточного железа, высокопоточная оксигенотерапия, ангиопатические и тромботические эффекты коронавируса SARS-CoV-2 [9–11]. Характерно, что микозы могут развиваться в качестве коинфекции также у пациентов, не имевших до заболевания традиционных факторов риска, связанных с иммуносупрессией. Проанализировав данные литературы, В.В. Шкарин и Н.В. Саперкин [3] указывают на способность *Aspergillus spp.* участвовать в комплексной коморбидности не только у иммунокомпрометированных пациентов, но и у людей с нормальным состоянием иммунной системы.

В качестве иллюстрации приводим собственное клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка П., 61 год, хронические заболевания отрицала, никаких лекарственных препаратов постоянно не принимала. В июне 2021 г. заболела COVID-19, что было подтверждено обнаружением РНК SARS-CoV-2 в мазках из носо- и ротоглотки с помощью полимеразной цепной реакции. У пациентки развилась двусторонняя полисегментарная пневмония с поражением легких средней степени тяжести. Пациентку госпитализировали в специализированное отделение, где она получала лечение в соответствии с действующими на тот момент временными методическими рекомендациями по лечению COVID-19, в том числе дексаметазон 16 мг/сут, антибактериальную терапию. Через неделю впервые выявлена гипергликемия до 17,6 ммоль/л, назначен инсулин. Длительность госпитализации составила 15 дней.

Пациентка была выписана с улучшением и рекомендациями продолжить лечение в амбулаторных условиях. Через неделю после выписки значительно усилилась слабость в нижних конечностях, сохранялось снижение аппетита, похудание. Кроме того, пациентку особенно беспокоила потеря зрения на левый глаз и опущение левого верхнего века, в связи с чем она обратилась за медицинской помощью.

После исключения острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) 10.08.2021 пациентку госпитализировали в эндокринологическое отделение городского стационара с диагнозом: впервые выявленный сахарный диабет 2 типа, осложненный мононевропатией *n. oculomotorius*.

Заключение по данным КТ органов грудной клетки: признаки остаточных изменений после перенесенной двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии.

В ходе обследования офтальмолог диагностировал подострый тромбоз центральной артерии сетчатки и субатрофию зрительного нерва с обеих сторон, однако в связи с тяжестью состояния перевод в офтальмологическую клинику был сочтен нецелесообразным. В дальнейшем присоединилась множественная краниальная невропатия.

Повторно выполнены МРТ и магнитно-резонансная венография головного мозга 16.08.2021. Выявлена зона острой лакунарной ишемии в медиобазальных отделах левой височной доли (рис. 1). Для дальнейшего лечения пациентка переведена в первичное сосудистое отделение для больных с ОНМК Городской клинической больницы № 1 г. Чебоксары.

Объективный осмотр: кожные покровы сухие, множественные постинъекционные подкожные гематомы на тыльных поверхностях обеих кистей, в области локтевых сгибов, предплечья. ЧСС до 100 в 1 мин, АД 130/90 мм рт. ст., ЧДД в покое >20 в 1 мин, SpO₂ 94%. Неврологический статус: сознание ясное, контактная, ориентирована во времени и пространстве правильно. Память явно не снижена. Менингеальных симптомов нет. Парезов конечностей нет. Нормосмия, двусторонний птоз, двусторонний амавроз. Самостоятельно при усилии открыть глаза не может, слабости круговой мышцы глаза нет, зажмуривание полное, симметричное, фиксированный мидриаз с обеих сторон, фотореакции не определяются с обеих сторон. Движения правого глазного яблока несколько ограничены вверх, в остальном возможны; слева возможно минимальное отведение кнутри, небольшое вниз, парез взора кнаружи, вверх. Двусторонний экзофтальм. Точки выхода тройничного нерва безболезненные, отмечается снижение чувствительности первой и вто-



Рис. 1. Пациентка П., 61 год. Данные МРТ. Зона острой лакунарной ишемии в медиобазальных отделах левой височной доли

рой точек выхода слева, участок болевой гипестезии слева в области лба. Слух не нарушен. Глотание, фонация не нарушены. Язык по средней линии. Диффузная мышечная гипотрофия. При пробе Барре верхние и нижние конечности удерживает, мышечная сила снижена незначительно до четырех баллов. Гипотония конечностей. Активные движения в конечностях не ограничены. Гипорефлексия симметричная. Проприорефлексы с дистальных отделов конечностей: карпорадиальные и ахилловы рефлексы резко снижены одинаково с двух сторон. Выявляется положительный симптом Бабинского, более выраженный справа. Нарушений болевой чувствительности не выявлено. Пульсация на тыле стоп сохранена, равномерна, удовлетворительна.

По результатам лабораторного исследования — признаки системного воспаления: уровень С-реактивного белка увеличен более чем в 30 раз (206–313 мг/л) на фоне гипоальбуминемии (альбумин 22,9 г/л) и гипопротеинемии (общий белок 44,4 г/л); уровень прокальцитонина 17 нг/мл. При динамическом тестировании отмечалось нарастание нейтрофильного лейкоцитоза с $9,21$ до $29,9 \times 10^9$ /л, наблюдался сдвиг лейкоцитарной формулы влево до метамиелоцитов (1%) и палочкоядерных (20%) нейтрофилов с абсолютной лимфопенией ($0,41-0,31 \times 10^9$ /л) на фоне нормальной скорости оседания эритроцитов. Несмотря на проводимую инсулинотерапию, сохранялась гипергликемия на уровне 11,3–14,9 ммоль/л.

Клинический диагноз: ОНМК (лакунарный инфаркт мозга в бассейне средней мозговой артерии слева (от 16.08.2021) с выраженным неврастеническим синдромом).

Конкурирующий диагноз: множественная краниальная невропатия (*nn. opticus, oculomotorius, abducens* слева; *nn. opticus, oculomotorius* справа) смешанного генеза (диабетическая, ишемическая, постковидная). Полинейропатия конечностей смешанного генеза (постковидная, диабетическая), миодистрофический синдром: вялый легкий, преимущественно проксимальный тетрапарез. Тромбоз центральной артерии сетчатки с обеих сторон, подострая стадия. Двусторонний синдром Ршон-Дювиньо: тотальная офтальмоплегия, птоз, хемоз, преимущественно слева, экзофтальм, амавроз, гипестезия в зоне иннервации *n. ophthalmicus*.

Сопутствующий диагноз: сахарный диабет, впервые выявленный. Энцефалопатия дисциркуляторная, диабетическая, дисметаболическая, постинфекционная (COVID-19). Реконвалесцент двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии.

Исходя из диагноза, получала кислородотерапию, двойную дезагрегантную терапию, инсулин короткого действия, антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия, нейрометаболическую и посиндромную терапию.

Несмотря на энтеральное питание специализированными смесями, усугублялись гипоальбуминемия (альбумин 16 г/л) и гипопротеинемия (общий белок 35,9 г/л). В дальнейшем у пациентки нарастали клинические и лабораторные признаки синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) в виде множественных кровоизлияний в местах инъекций, снижения уровня протромбина, фибриногена (до 2,6–1,8 г/л). Уровень D-димера более чем в 12 раз превышал референсные значения (5794 нг/мл), активированное частичное тромбопластиновое время увеличилось с 60 до 200 с, отмечалась прогрессирующая тромбоцитопения с 111 до 59×10^9 /л.

На рентгенограмме околоносовых пазух определялось утолщение слизистых оболочек, пристеночные теневые наслоения в обеих верхнечелюстных пазухах, возможно незначительное количество жидкого содержимого.

Заключение по результатам КТ головного мозга с контрастированием от 17.08.2021: убедительных признаков ОНМК на момент исследования не выявлено, однако нельзя исключить тромбоз сосудов левой глазницы и центральной артерии сетчатки справа. Кроме того, обнаружен пристеночный дефект наполнения в левом поперечном синусе предположительно за счет тромба. Выявлены признаки верхнечелюстного синусита, сфеноидита и этмоидита с обеих сторон (рис. 2).

17.08.2021 выполнена МРТ головного мозга в ангиорежиме. Отмечено снижение кровотока по левым сигмовидному и поперечному синусам (рис. 3).

С целью коррекции лечения отменены низкомолекулярные гепарины с последующим переходом на гепарин в лечебных дозах, затем вновь возобновлено введение эноксапарина в промежуточной дозе (из расчета 0,1 мл на 1 кг массы тела) в связи с нарастанием объема подкожных гематом и тромбоцитопении. Учитывая увеличение уровня прокальцитонина в крови и признаки пансинусита, увеличили дозу антибактериального препарата. Также назначены препараты для восполнения белкового дефицита и вазопрессорная терапия.

В последующем при МРТ головного мозга отмечены циркулярное утолщение слизистой оболочки и неоднородный выпот в верхнечелюстной пазухе; признаки тром-

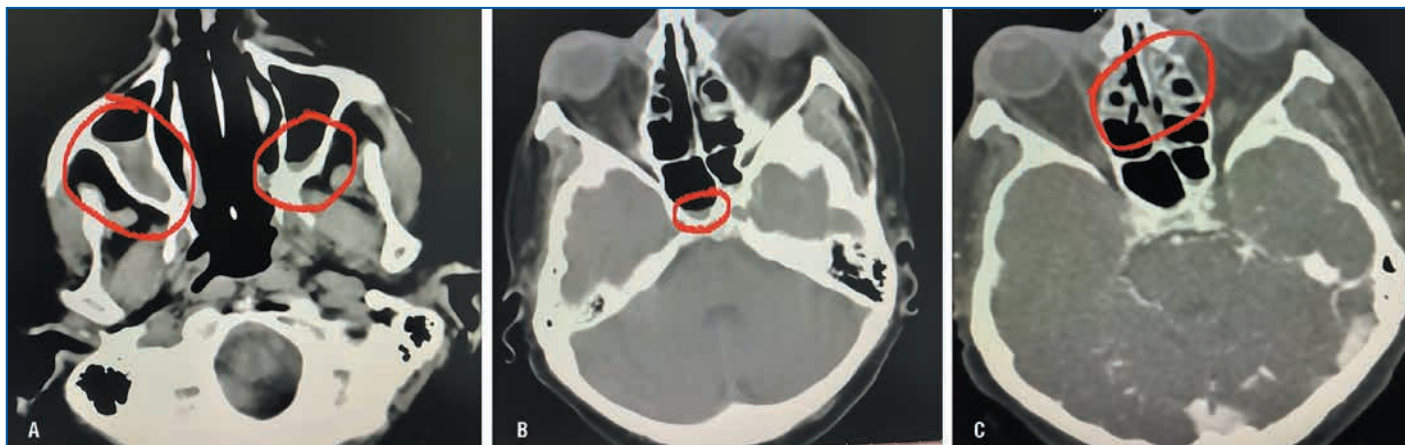


Рис. 2. Пациентка П., 61 год. Данные КТ: признаки верхнечелюстного синусита (А), сфеноидита (В), этмоидита (С)

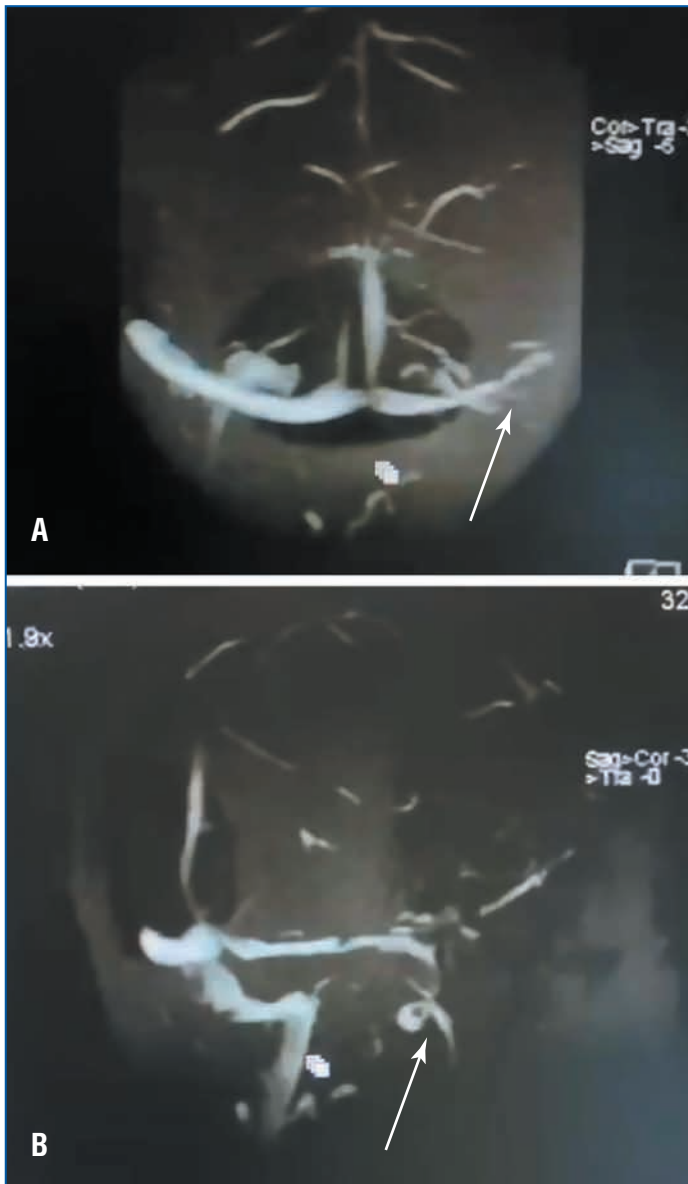


Рис. 3. Пациентка П., 61 год. Данные МРТ головного мозга в ангиорежиме: снижение кровотока по левому поперечному синусу (А) и по левому сигмовидному синусу (В)

боза сигмовидного и поперечного синусов слева; тромбоз сосудов левой глазницы. В медиобазальном отделе левой височной доли в белом веществе лоцировался участок размерами 0,5×0,5 см слабоповышенного сигнала со слабо-четким контуром.

Верхнечелюстную пазуху не пунктировали ввиду крайне тяжелого состояния пациентки, выраженной тромбоцитопении и развившегося синдрома ДВС, поскольку риск осложнений превышал ожидаемый эффект вмешательства.

Состояние пациентки прогрессивно ухудшалось. Появились и нарастали признаки полиорганной недостаточности: активность печеночных трансаминаз превышала верхние границы нормы в 3,5–4 раза, уровень креатинина увеличился до 231 мкмоль/л, мочевины — до 11 ммоль/л, усугубились гипоальбуминемия и гипопротеинемия.

Проводимую интенсивную терапию корректировали в зависимости от клинических симптомов, однако состояние продолжало ухудшаться, нарастал неврологический дефицит, присоединились бульбарные расстройства, уг-

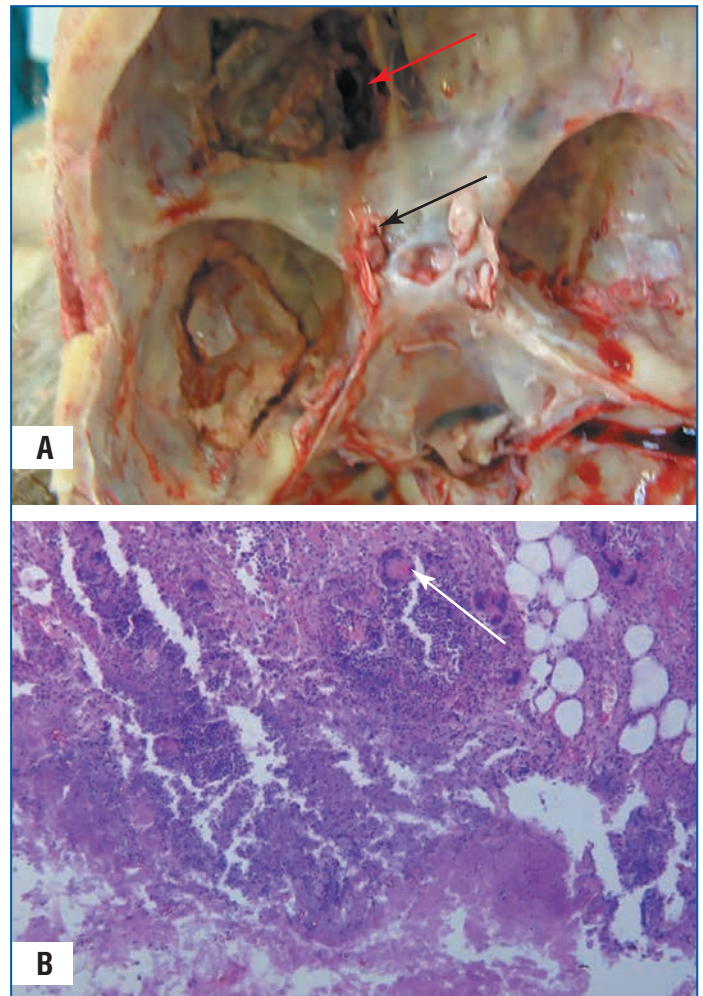


Рис. 4. Гнойно-некротический процесс в полости левой глазницы.

А — в полости вскрытой левой глазницы бесструктурные некротические массы и скудный гнойный экссудат (красная стрелка), некроз ствола левого зрительного нерва (серо-розового цвета; черная стрелка); В — мягкие ткани левой глазницы с гнойно-некротическими изменениями и признаками гранулематозного воспаления (стрелка); присутствуют гранулемы с многоядерными гигантскими клетками, лимфоцитами и нейтрофилами, нитями мицелия аспергилл, окраска гематоксилином и эозином, ×400

нетение сознания, и на 10-й день после поступления в стационар была констатирована биологическая смерть пациентки.

ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

При вскрытии содержимое полости левой глазницы и решетчатой пазухи было представлено бесструктурными некротическими массами и скудным гнойным экссудатом (скудный рост *Acinetobacter spp.* и *Enterobacter cloacae*). Обнаружен гнойно-некротический сфеноидит и периостит стенки орбиты с формированием субпериостального абсцесса. Стенка орбиты — с гнойно-некротическими массами и нитями аспергилл (рис. 4). Отмечалась грибковая инвазия в некротизированный ствол левого зрительного нерва (рис. 4, 5).

Мягкая мозговая оболочка умеренно малокровна. На миндалинах мозжечка четко выраженная странгуляционная борозда. На базальной поверхности височной доли левого полушария мягкая оболочка шероховатая на участке площадью 6 см². В височной доле левого полушария

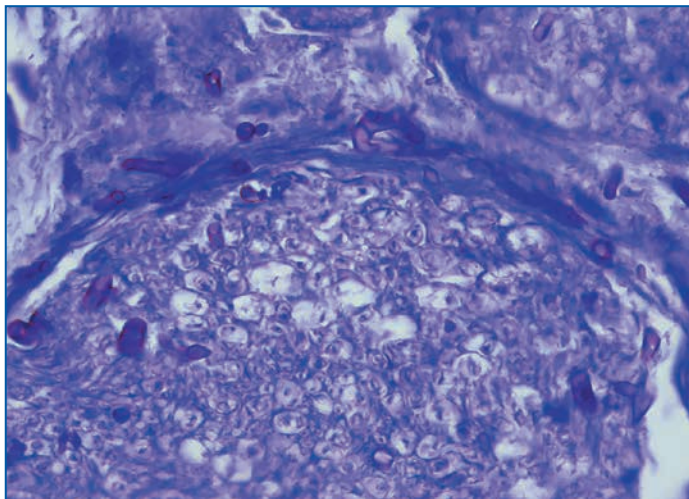


Рис. 5. Грибковая инвазия *Aspergillus spp.* в некротизированный нервный ствол зрительного нерва. ШИК-реакция. $\times 400$

субкортикально располагается участок серого размягчения неправильной формы размерами 1,6 \times 2,0 \times 2,5 см с признаками центрального распада (аспергиллома) (рис. 6). Микроскопически обнаружен продуктивный тромбоскулит сосудов оболочек и вещества головного мозга, гранулематозный энцефалит (рис. 7).

Масса легких в пределах возрастной нормы, отмечалось неравномерное полнокровие, обсеменение легких *Klebsiella pneumoniae*. Микроскопически определялись: межлунный пневмосклероз и склероз сосудов микроциркуляторного русла легких, неравномерное острое венозное полнокровие, отек легких. Кроме того, обнаружены интерстициальный панкреатит с многочисленными жировыми некрозами, неалкогольная жировая болезнь печени 2-й степени, делимфатизация лимфоидных фолликулов селезенки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Инвазивный аспергиллез — один из самых распространенных глубоких микозов с тяжелым клиническим течением и высокой летальностью (60–90%). В случае поражения центральной нервной системы и отсутствия прижизненной диагностики летальность достигает 99%. Необходимо подчеркнуть, что поражение головного мозга при аспергиллезе не имеет каких-либо специфических характеристик, что значительно затрудняет своевременную диагностику и назначение соответствующего лечения [12].

Грибы *Aspergillus spp.* принято считать ангиотропными, они способны проникать в сосуды, вызывая тромбоз с последующей (в 15–40% случаев) гематогенной диссеминацией с поражением различных внутренних органов

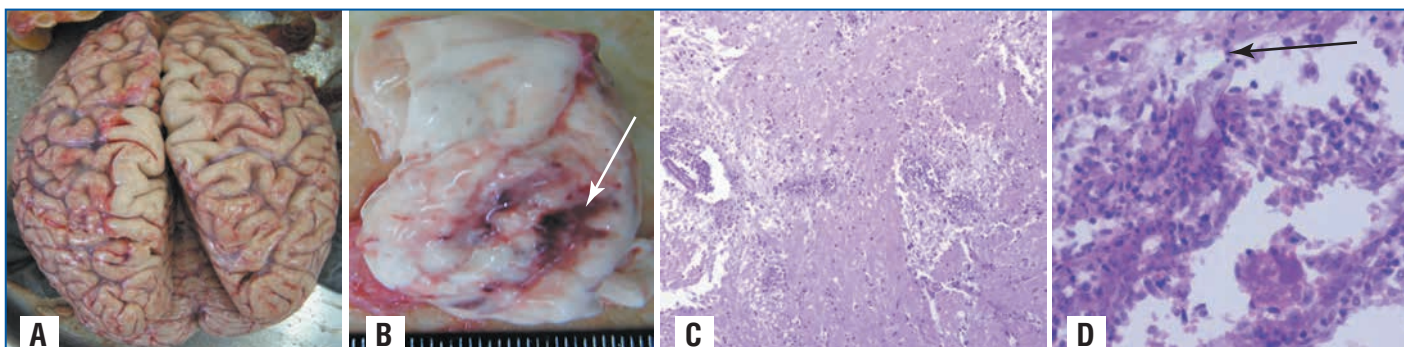


Рис. 6. Макро- и микроскопические изменения головного мозга.

А — умеренно малокровная мягкая мозговая оболочка больших полушарий; В — аспергиллома, располагающаяся субкортикально в височной доле левого полушария, с признаками центрального распада (стрелка); С — признаки энцефалита грибковой этиологии в веществе височной доли левого полушария, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; D — гранулема височной области, содержащая нити мицелия гриба (стрелка), окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

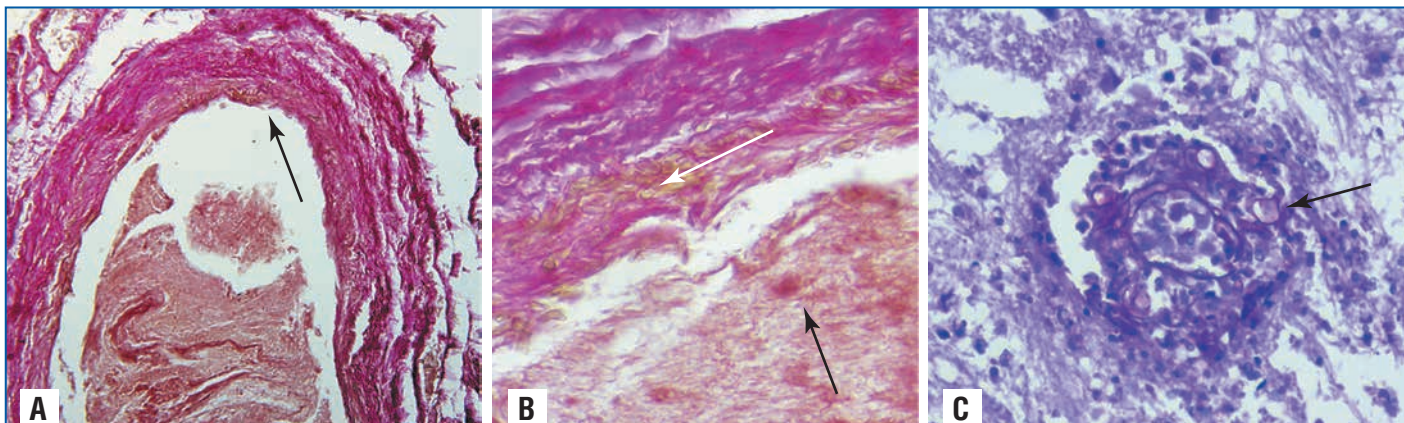


Рис. 7. Продуктивный тромбоскулит сосудов оболочек и вещества головного мозга, гранулематозный энцефалит.

А — в просвете артерии мягкой мозговой оболочки тромб, инвазия интимы сосуда *Aspergillus* (стрелка), окраска по Ван-Гизону, $\times 100$; В — грибковая инвазия интимы артерии мягкой мозговой оболочки аспергиллами (белая стрелка), в толще тромба нити мицелия гриба рода *Aspergillus* (черная стрелка), окраска по Ван-Гизону, $\times 400$; С — признаки продуктивного васкулита в веществе левой гемисферы головного мозга, стенку капилляра прорастают гифы плесневого гриба *Aspergillus* (стрелка), ШИК-реакция, $\times 400$

(в том числе головного мозга с вероятностью 20%), кожи и подкожно-жировой клетчатки [13]. В представленном клиническом наблюдении у пациентки в дебюте заболевания развились подострый тромбоз центральной артерии сетчатки и субатрофия зрительного нерва с обеих сторон. При МРТ головного мозга, выполненной спустя 2–3 нед. от появления неврологической симптоматики, обнаружена лишь зона острой лакунарной ишемии в медиобазальных отделах левой височной доли, что было расценено как ОНМК. Однако уже спустя сутки, при повторной МРТ головного мозга, были отмечены признаки тромбоза сигмовидного и поперечного синусов слева, а также тромбоз сосудов левой глазницы. У пациентки нарастала картина множественной краниальной невралгии.

По данным литературы, внелегочный аспергиллез возникает при тяжелом иммунодефиците, начинается с поражения кожи, синусита или пневмонии. Вовлечение в процесс печени, почек, головного мозга и других органов, как правило, быстро приводит к летальному исходу.

Инвазивный аспергиллез чаще всего развивается у иммунокомпрометированных пациентов. Выделяют ряд состояний (факторов риска), при которых развитие аспергиллеза головного мозга наиболее вероятно: синдром приобретенного иммунодефицита; первичные иммунодефицитные состояния; глубокая нейтропения (количество нейтрофилов в крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$), сохраняющаяся на протяжении >10 сут в период самого заболевания или в предшествующие 60 сут до болезни; длительное (>3 нед.) использование системных глюкокортикоидов в суточной дозе, превышающей 0,3 мг/кг массы тела, в пересчете на преднизолон; иммуносупрессивная терапия; реакция «трансплантат против хозяина» и цитомегаловирусная инфекция у реципиентов при аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток [12, 13]. Однако в последние годы нарастает частота инвазивного аспергиллеза у пациентов в отсутствие типичных факторов риска развития глубокого микоза [3, 4]. В отделениях реанимации и интенсивной терапии частота инвазивного аспергиллеза достигает 4% [13], что может быть связано с внутрибольничной контаминацией *Aspergillus spp.* Т.Э. Вербах и соавт. [12] приводят клиническое наблюдение аспергиллеза головного мозга с неблагоприятным исходом, который развился у молодой пациентки в отсутствие хронических заболеваний, приводящих к тяжелому вторичному иммунодефициту. В нашем клиническом наблюдении у пациентки также не было значимых хронических заболеваний, которые могли бы сопровождаться развитием вторичного иммунодефицитного состояния.

В последние 3 года накапливаются данные, свидетельствующие о высокой частоте развития вторичных системных микозов, нередко приводящих к серьезным осложнениям и фатальным исходам у госпитализированных пациентов с COVID-19. M. Albaji et al. [14] представили клиническое наблюдение инвазивного аспергиллеза с поражением легких и головного мозга, развившегося у молодого пациента вскоре после перенесенного COVID-19. Предполагается, что риск инвазивных грибковых инфекций высок не только из-за клинического статуса пациента, но и из-за иммунных изменений, вызванных коронавирусом SARS-CoV-2 [15–17].

Из всех возможных факторов риска инвазивных микозов у пациентки можно отметить манифестацию сахарного диабета и сохранение гипергликемии, несмотря на инсули-

нотерапию, в период COVID-19, массивную антибактериальную терапию и иммунные изменения, вызванные коронавирусом SARS-CoV-2.

В структуре локализаций инвазивного аспергиллеза на первом месте с частотой поражения около 90% стоит аспергиллез легких с вовлечением гортани, трахеи и бронхов с возможной диссеминацией во внутренние органы. Поражение головного мозга, с одной стороны, может развиваться как осложнение инвазивного аспергиллеза легких. С другой стороны, входными воротами для развития аспергиллеза центральной нервной системы могут стать придаточные пазухи носа или орбита [18].

С учетом клиничко-анамнестических данных в нашем клиническом наблюдении инфицирование плесневым грибом, вероятно, могло идти двумя путями: аэрогенно через носовые ходы (преимущественно с левой стороны) или через глазное яблоко (переднее и заднее решетчатые отверстия, где проходят ветви носоресничного нерва и глазной артерии). Инвазивный рост аспергилла из левой решетчатой пазухи и орбиты через отверстия в основание черепа путем гематогенного распространения привел к формированию продуктивного лептоменингита в левой базальной области. В результате тромбоза церебральной артерии на фоне инвазивного васкулита сформировался ишемический инфаркт в левой височной области. В последующем отек и набухание головного мозга в сочетании с синдромом ДВС и нозокомиальным обсеменением легких, полиорганная недостаточность привели к дислокации ствола и миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие, что и стало непосредственной причиной летального исхода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует возможность развития инвазивного аспергиллеза с поражением головного мозга у пациентов даже в отсутствие диагностированных ранее первичных или вторичных иммунодефицитных состояний. COVID-19, вероятно, можно считать еще одним фактором риска развития инвазивных микозов вследствие гиперпродукции провоспалительных цитокинов, снижения экспрессии интерферонов, иммунного истощения.

Литература

- Багирова Н.С. Инвазивные грибковые инфекции: пересмотр определений, новое в диагностике по данным EORTC/MSGERC. Злокачественные опухоли. 2020;3s1:39–48. [Bagirova N.S. Invasive fungal infections: revision of definitions, new in diagnostics according to EORTC/MSGERC data. Malignant tumors. 2020;3s1:39–48 (in Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-10-3s1-39-48.
- Баранова И.Б., Яременко А.И., Зубарева А.А. и др. Мукормикоз костей лицевого черепа, полости носа и околоносовых пазух у пациентов, перенесших COVID-19. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021;23(4):347–358. [Baranova I.B., Yaremenko A.I., Zubareva A.A. et al. Mucormycosis of the bones of the facial skull, nasal cavity and paranasal sinuses in patients with COVID-19. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2021;23(4):347–358 (in Russ.)]. DOI: 10.36488/cmasc.2021.4.347-358.
- Шкарин В.В., Саперкин Н.В. Роль оппортунистических микозов в комплексной коморбидности (обзор литературы). Проблемы медицинской микологии. 2020;22(1):15–23. [Shkarin V.V., Saperkin N.V. A role of opportunistic mycoses in the complex comorbidity (literature review). Problems in Medical Mycology. 2020;22(1):15–23 (in Russ.)]. DOI: 10.24412/1999-6780-2020-1-15-23.
- Хостелиди С.Н., Шагдилеева Е.В., Шадривова О.В. и др. Случай генерализованного сочетанного микоза на фоне острой респираторной вирусной инфекции. Проблемы медицинской микологии. 2019;21(4):24–29. [Khostelidi S.N., Shagdileeva E.V., Shadrivova O.V. et al. The case of generalized combined mycosis on the background of acute respiratory viral infection. Problems in Medical Mycology. 2019;21(4):24–29 (in Russ.)]. DOI: 10.24412/1999-6780-2019-4-24-29.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Квадротерапия ГЭРБ: новый подход к старой проблеме

Профессор С.Н. Мехтиев^{1,2}, к.м.н. О.А. Мехтиева^{1,2}, О.М. Берко²

¹ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

²ООО «Гастроэнтерологический центр Эксперт», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Известно, что стандартное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), заключающееся в приеме ингибиторов протонной помпы (ИПП), нередко оказывается недостаточно эффективным как в достижении клинической и/или эндоскопической ремиссии, так и в профилактике последующих обострений. В статье обсуждается вариант патогенетически оптимальной схемы лечения пациентов с впервые диагностированной ГЭРБ с учетом случаев возможной рефрактерности к стандартной монотерапии ИПП. Схема включает рабепразол, ребамипид, тримебутин и урсодезоксихолевую кислоту (УДХК). Рабепразол обладает наибольшей кислотоподавляющей способностью по сравнению с другими ИПП. Результаты многочисленных исследований показали его эффективность и безопасность, в том числе при длительном применении. Добавление ребамипида к ИПП при лечении ГЭРБ позволяет достичь лучшего контроля симптомов рефлюкса и более эффективно профилактировать их рецидив, а также оказывает онкопрофилактическое действие. Включение в схему терапии ГЭРБ прокинетики, например тримебутина, повышает эффективность терапии. Основанием для применения УДХК служит наличие у нее цитопротективного эффекта, который позволяет достичь редукции клинической симптоматики и эндоскопических признаков повреждения слизистых оболочек. Предлагаемая нами схема квадротерапии может также применяться в случае рефрактерной ГЭРБ.

Ключевые слова: ингибитор протонной помпы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, неэрозивная рефлюксная болезнь, рабепразол, ребамипид, тримебутин, урсодезоксихолевая кислота, квадротерапия.

Для цитирования: Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Берко О.М. Квадротерапия ГЭРБ: новый подход к старой проблеме. РМЖ. 2023;2:83–87.

ABSTRACT

GERD quadrotherapy: a new method to an old problem

S.N. Mekhtiev^{1,2}, O.A. Mekhtieva^{1,2}, O.M. Berko²

¹Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg

²Gastroenterology Center Expert LLC, St. Petersburg

It is known that the standard treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD), consisting in taking proton pump inhibitors (PPIs), is commonly not effective enough both in achieving clinical and/or endoscopic remission and in preventing subsequent exacerbations. The article discusses a variant of the pathogenetically optimal treatment regimen for patients with newly diagnosed GERD, given the cases of possible refractoriness to standard PPI monotherapy. The regimen includes rabeprazole, rebamipid, trimebutin and ursodeoxycholic acid (UDCA). Rabeprazole has the greatest acid suppressive ability compared to other PPIs. Results of numerous studies have shown its efficacy and safety, including during long-term administration. The addition of rebamipid to PPIs in the treatment of GERD allows to achieve better control of reflux symptoms and more effectively prevent their recurrence, and also has an oncoprophylactic effect. A prokinetic agent inclusion in the GERD therapy regimen, for example, trimebutin, increases the therapy efficacy. The basis for the use of UDCA is the presence of its cytoprotective effect, which allows to achieve reduction of clinical symptoms and endoscopic signs of damage to the mucous membranes. The proposed quadrotherapy regimen can also be used in the case of refractory GERD.

Keywords: proton pump inhibitor, gastroesophageal reflux disease, duodenogastroesophageal reflux, non-erosive reflux disease, rabeprazole, rebamipid, trimebutin, ursodeoxycholic acid, quadrotherapy.

For citation: Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Berko O.M. GERD quadrotherapy: a new method to an old problem. RMJ. 2023;2:83–87.

ВВЕДЕНИЕ

Общемировая распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) составляет около 13,3%, достигая в некоторых странах 30% и более [1]. При этом в большинстве случаев (примерно в 80%) ГЭРБ является не единственной патологией у пациента и сочетается с другими коморбидными состояниями [2]. Наличие коморбидности у таких больных влияет на их приверженность терапии и ее эффективность. Также имеются данные о том, что прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) не позволяет купировать симптоматику ГЭРБ у каждого второго пациента, и присутствие сочетанной патологии является фактором ри-

ска рефрактерности к стандартной терапии [3]. В ряде случаев причиной неэффективности ИПП служит дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР) желчи и панкреатических ферментов, характеризующийся слабокислой или щелочной средой. Подтверждение данного патогенетического варианта возможно посредством выполнения суточной рН-импедансометрии, которая, однако, в настоящее время недоступна в широкой клинической практике.

Крайне важно подобрать эффективную терапию ГЭРБ уже на первом визите пациента, что увеличивает комплаентность и позволяет достичь ремиссии в более ранние сроки. Данный аспект очень важен и для повышения эффективности терапии



Рис. 1. Изучение распространенности ГЭРБ в США [3]

пациентов с рецидивирующим течением ГЭРБ. Мы предлагаем обсудить и оценить практическую значимость варианта патогенетически оптимальной схемы лечения пациентов с впервые диагностированной ГЭРБ с учетом возможной рефрактерности к стандартной монотерапии ИПП.

Эпидемиология ГЭРБ

Важно отметить, что в период с 1990 по 2014 г. распространенность ГЭРБ в Северной Америке, Европе и Юго-Восточной Азии увеличилась почти на 50% по сравнению с исходной. Двумя основными гипотезами, объясняющими такой прирост, являются эпидемия ожирения и снижение частоты гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*. Так, ожирение служит одним из основных факторов риска ГЭРБ за счет развития ДГЭР, что в свою очередь увеличивает популяционную заболеваемость на 73% [4]. При ожирении также возрастают риски формирования эрозий в пищеводе на 59%, пищевода Барретта на 24% и аденокарциномы пищевода в 2,45 раза [4]. В дополнение к растущей распространенности ожирения снижение распространенности гастрита, вызванного *H. pylori*, может объяснить тенденции развития ГЭРБ и ее осложнений. У части пациентов с инфекцией *H. pylori* развивается атрофия тела желудка и снижается секреция желудочного сока. Таким образом, было высказано предположение, что инфекция *H. pylori* может предотвращать ГЭРБ у пациентов, которые в остальном восприимчивы к ней [4].

По данным популяционных исследований, с 2014 г. частота ГЭРБ во всем мире остается стабильной и составляет примерно 13% со значительными географическими различиями. Так, наиболее высокая встречаемость ГЭРБ наблюдается в Южной Азии и Юго-Восточной Европе (более 25%), самая низкая — в Юго-Восточной Азии, Канаде и Франции (менее 10%) [4]. В России распространенность ГЭРБ варьирует от 11,3 до 23,6% [5]. В большинстве случаев — до 60–70% — ГЭРБ протекает в виде катарального эзофагита или неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ). Эрозивное поражение пищевода выявляется у 30% больных, а пищевод Барретта — у 6–12% [6].

Популяционное исследование в США, в рамках которого проводился опрос 71 812 человек, выявило, что 32 878 (44,1%) опрошенных когда-либо сталкивались с симптомами ГЭРБ, а 23 039 (30,9%) испытывали эти симптомы в течение предшествующей опросу недели. При этом на момент опроса 35,1% пациентов с сохраняющимися жалобами получали терапию (ИПП — 55,2%, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов — 24,3% и антациды — 24,4%). Среди 3229 участников, принимавших ИПП ежедневно, 54,1% имели стойкие симптомы ГЭРБ. Статистический анализ показал, что люди молодого возраста, женского пола,

латиноамериканцы, а также больные с синдромом раздраженного кишечника (СРК) с большей вероятностью сохраняли симптомы даже при приеме ИПП (рис. 1) [3]. Важно отметить, что распространенность СРК среди пациентов с ГЭРБ колеблется от 32 до 47% [7].

Вклад ДГЭР в рефрактерность к терапии ИПП обозначен в рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ. Так, преимущественно кислый характер рефлюктата выявляется лишь у половины больных ГЭРБ, кислый с желчным компонентом — у 39,7% и желчный — у 10,3%. При этом именно желчным кислотам отводится основная роль в патогенезе повреждения пищевода при ДГЭР [5].

Таким образом, широкая распространенность ДГЭР (50%) и СРК (до 47%) среди пациентов с ГЭРБ объясняет невысокую эффективность (45,9%) монотерапии ИПП.

Каков принцип выбора ИПП для комплексной терапии ГЭРБ?

Следует заметить, что накапливается много данных о превосходстве новой фармакологической группы — калий-конкурентных блокаторов протонной помпы (potassium-competitive acid blockers (P-CAB) — тегапризан (ни один лекарственный препарат с действующим веществом тегапризан не зарегистрирован в РФ), вонопризан и др. [8, 9]. При этом в Российской Федерации наиболее эффективными препаратами для лечения ГЭРБ на сегодняшний день являются ИПП [5].

По данным метаанализа 57 исследований, оценивавших среднесуточную рН желудка, наибольшей кислотоподавляющей способностью обладает рабепразол. Так, относительная активность рабепразола по сравнению с омепразолом (его активность условно принята за 1,0) составила 1,82, в то время как для пантопризола, лансопризола и эзомепразола этот показатель равнялся 0,23, 0,90 и 1,60 соответственно (рис. 2) [10].

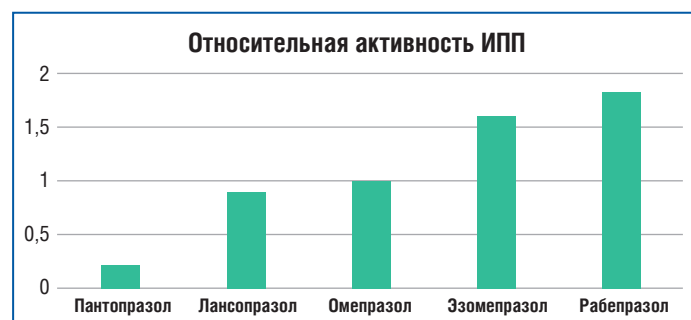


Рис. 2. Сравнение кислотоподавляющей способности ИПП [10]

Поскольку длительность поддерживающей терапии при ГЭРБ после полного заживления эрозий составляет минимум 16–24 нед., важно учитывать не только эффективность, но и профиль безопасности применяемого препарата [5]. В качестве возможных осложнений длительного приема ИПП чаще всего рассматриваются остеопороз, инфекция *Clostridium difficile*, поражение почек и рак желудка [11], хотя ряд работ опровергают связь ИПП с повышенным риском канцерогенеза [12, 13].

По результатам многочисленных исследований рабепразол признан высокобезопасным ИПП с хорошей переносимостью, в том числе при длительном применении. Так, при приеме рабепразола в течение пяти лет не было отмечено клинически значимых изменений общего или биохимического анализов крови независимо от возраста пациентов, а по результатам гистологических исследований на протяжении пяти лет непрерывного приема рабепразола не было обнаружено аденоматозных, диспластических или неопластических изменений в энтерохромаффиноподобных клетках [14–18]. Среди всех ИПП он обладает самым низким сродством к системе цитохрома P450 (cytochrome P450, CYP) с более низкой ингибирующей активностью в отношении CYP2C19. Благодаря этому рабепразол демонстрирует минимальный риск межлекарственных взаимодействий [19]. Этот факт крайне важен для пациентов с ГЭРБ, поскольку в 80% случаев такие больные имеют ряд коморбидных состояний, по поводу которых уже получают лекарственную терапию [2]. Кроме того, поскольку первичный метаболизм рабепразола не зависит от системы CYP, генетический полиморфизм CYP2C19 пациентов не влияет на биотрансформацию данного ИПП и ответ на лечение [20].

С учетом максимальной эффективности в своей фармакологической группе и достаточно высокого уровня безопасности первое место в схеме комплексной терапии ГЭРБ из всех ИПП отведено рабепразолу (Рабие[®]).

Для чего необходимо усиление терапии ИПП?

Цель приема ИПП заключается в снижении секреции соляной кислоты и, как следствие, в уменьшении воздействия факторов «агрессии» на слизистые оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Для усиления эффекта терапии кислотозависимых заболеваний в клинической практике применяются препараты, которые способны усиливать факторы защиты слизистых оболочек. К таким препаратам относится рабепразол.

В основе механизмов действия рабепразола лежат индукция синтеза эндогенных простагландинов E₂ и I₂ в слизистой оболочке ЖКТ и ингибирование продуктов окислительного стресса, провоспалительных цитокинов и хемокинов. В результате приема рабепразола улучшается кровоснабжение слизистой оболочки желудка, повышается синтез гликопротеинов и бикарбонатов, усиливается пролиферация эпителиальных клеток желудка и улучшается функция эпителиального барьера [21–25].

Первоначально рассматривалось положительное влияние рабепразола на слизистую оболочку желудка. Од-

нако дальнейшее изучение препарата показало его эффективность в отношении слизистых оболочек других отделов ЖКТ [21].

Так, комбинированная терапия рабепразолом и лансопридом оказалась высокоэффективной в предотвращении рецидива симптомов при длительном поддерживающем лечении ГЭРБ в течение 12-месячного периода наблюдения. В группе пациентов, получавших только ИПП, рецидив симптоматики наблюдался у 52,4%, в то время как при комбинации ИПП с рабепразолом рецидив наблюдался достоверно реже — только у 20% [26]. В другой работе проводилась оценка эффективности монотерапии рабепразолом у пациентов с НЭРБ, рефрактерной к ИПП. По результатам наблюдения, применение рабепразола не позволяло эффективно контролировать симптомы рефлюкса у таких больных, что подчеркивает актуальность именно комбинированной терапии [27]. Исследование, включавшее 501 пациента с ГЭРБ, установило, что 4-недельный курс эзомепразола и рабепразола является более эффективным для купирования симптомов ГЭРБ, чем монотерапия эзомепразолом [28].

Дальнейшее изучение на животных моделях подтвердило аддитивный эффект рабепразола в отношении ИПП. Так, препарат приводил к модификации белков плотных контактов слизистой оболочки пищевода в модели ГЭРБ у крыс [29].

Перечисленные выше наблюдения демонстрируют целесообразность добавления рабепразола (Гастростат[®]) к ИПП при лечении ГЭРБ, что позволяет достичь лучшего контроля симптомов рефлюкса и более эффективно профилактировать их рецидив. Кроме того, длительно текущая и плохо контролируемая ГЭРБ повышает риск канцерогенеза, поэтому применение рабепразола, возможно, оказывает дополнительное канцеропреентивное действие. Гастростат[®] является препаратом с доказанной биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата и характеризуется низкой частотой побочных эффектов¹.

Нужен ли прокинетики в комплексном лечении ГЭРБ?

Применение прокинетиков в комбинированной терапии ГЭРБ обусловлено их способностью влиять на патогенетические звенья заболевания. Прокинетиками повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, ускоряют процесс опорожнения желудка, восстанавливают гастродуоденальную координацию [5].

В рамках терапии ГЭРБ рассматриваются преимущественно два лекарственных препарата: итоприда гидрохлорид и тримебутин (Необутин[®]). В клинических исследованиях добавление любого из этих прокинетиков к ИПП демонстрирует достоверное улучшение эффективности терапии ГЭРБ [5].

Крупных наблюдений, сравнивающих действие итоприда гидрохлорида и тримебутина в рамках терапии ГЭРБ, не проводилось. Однако метаанализ 25 рандомизированных контролируемых исследований показал, что в лечении функциональной диспепсии тримебутин оказался более эффективным, чем итоприд [30].

¹ Отчет о результатах клинического исследования по протоколу №2806/17, версия 1.0 от 21.06.2017 г. «Исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Гастростат и препарата сравнения Рабегит».

Кроме того, как было сказано выше, наличие у пациента с ГЭРБ сопутствующего диагноза СРК увеличивает риск рефрактерности к терапии ИПП, при этом СРК может встречаться практически у каждого второго пациента с рефлюксной болезнью (распространенность составляет 32–47%) [3, 7]. И поскольку, помимо прокинетического, тримебутин обладает спазмолитическим действием, его назначение в качестве прокинетики пациенту с ГЭРБ более предпочтительно при инициальной терапии с точки зрения воздействия на вероятный сопутствующий СРК [31]. Кроме этого, тримебутин обладает дополнительным преимуществом, снижая висцеральную гиперчувствительность у пациентов с функциональной патологией ЖКТ, так как данный препарат способен воздействовать на опиатные рецепторы [32].

КАК ПРОВОДИТЬ ТЕРАПИЮ ДУОДЕНОГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА У ПАЦИЕНТОВ С ГЭРБ?

Наличие у пациента ДГЭР обуславливает слабокислый или даже щелочной характер рефлюктата в 50% случаев ГЭРБ, что компрометирует идею подавления кислотопродукции посредством монотерапии ИПП. Однако роль ДГЭР не ограничивается отклонением pH в щелочную сторону. Более важное значение имеет цитотоксическое действие желчных кислот на слизистую пищевода, связанное с составом желчи и соотношением в ней желчных кислот, в частности дезоксихолевой и урсодезоксихолевой (УДХК) [33, 34].

Основанием для применения УДХК (Урдокса) при ДГЭР служит наличие у нее цитопротективного эффекта. Так, УДХК способствует переходу желчных кислот, содержащихся в рефлюктате, в водорастворимую форму. Вытеснение пула гидрофобных желчных кислот и предотвращение индуцированного ими апоптоза эпителиоцитов ведут к редукции клинической симптоматики и эндоскопических признаков повреждения слизистых оболочек [35].

По данным исследований, при лечении пациентов со слабощелочным рефлюксом даже монотерапия УДХК приводила к улучшению клинической картины, показателей pH-импедансометрии и эзофагогастродуоденоскопии [36].

Работа, посвященная определению фенотипа ГЭРБ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, установила, что такие больные чаще предъявляют жалобы на регургитацию «горьким», боли билиарного характера, а также имеют более высокие значения pH кардиального отдела и тела желудка. Применение комбинации ИПП + УДХК у данной группы пациентов приводило к статистически более значимому уменьшению изжоги и отрыжки «горьким» в сравнении с монотерапией ИПП [37].

Помимо влияния ДГЭР на симптоматику и эффективность лечения, важно понимать, что рефлюкс желчных кислот в пищевод со временем приводит к возникновению кишечной метаплазии (пищевод Барретта), а впоследствии — аденокарциномы пищевода. Экспериментальные данные показывают, что применение УДХК на животной модели и *in vitro* способствует нормализации состава желчных кислот рефлюктата и уменьшению их цитотоксического действия на слизистую пищевода. Иными словами, УДХК является профилактическим средством относительно аденокарциномы пищевода [38, 39].

Поскольку в рутинной практике методика суточной pH-импедансометрии не относится к широкодоступ-

ным средствам диагностики, установить наличие ДГЭР для каждого нового пациента с ГЭРБ не представляется возможным. В данной ситуации эмпирическое назначение УДХК оправдано широкой распространенностью ДГЭР среди пациентов с ГЭРБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, стандартное лечение ГЭРБ, заключающееся в приеме ИПП, нередко оказывается недостаточно эффективным как в достижении клинической и/или эндоскопической ремиссии, так и в профилактике последующих обострений. В качестве потенциальных причин низкой эффективности монотерапии ИПП рассматриваются:

- 1) наличие ДГЭР у 50% больных с ГЭРБ, обуславливающего дополнительное повреждение слизистой пищевода, в особенности у лиц с избыточной массой тела и ожирением;
- 2) сочетание ГЭРБ с СРК (фактор риска рефрактерности к ИПП) у 32–47% пациентов.

Кроме того, важно помнить, что порядка 80% пациентов с ГЭРБ страдают другими заболеваниями и уже принимают определенные лекарственные препараты. Для такого больного отсутствие эффекта от назначенной терапии ГЭРБ может послужить поводом отказаться от нее в дальнейшем. Комплексный подход к терапии ГЭРБ может уменьшить количество случаев неэффективности терапии и увеличить приверженность пациентов назначенному курсу. Для увеличения приверженности лечению и повышения его эффективности крайне важно не только получить положительную динамику в кратчайшие сроки и избежать неудовлетворительных результатов лечения, но и повысить приверженность пациентов терапии.

С этой целью большинство пациентов с неполным или неудачным опытом лечения ГЭРБ нуждаются в комплексной квадротерапии, учитывающей все патогенетические механизмы коморбидности этого заболевания. К таким компонентам кроме рабепразола относятся тримебутин, ребамипид и УДХК.

Квадротерапия ГЭРБ включает:

1. Рабепразол (Рабиег®) 20 мг натощак в течение 4 нед. для НЭРБ и эрозивного эзофagита А степени по Лос-Анджелесской классификации, в течение 8 нед. для эрозивного эзофagита В–D степени по Лос-Анджелесской классификации. Вопрос о последующей поддерживающей терапии решается строго индивидуально для каждого пациента.
2. Ребамипид (Гастростат®) 100 мг по 1 таблетке 3 р/сут в течение 8 нед.
3. Тримебутин (Необутин®) 200 мг по 1 таблетке 3 р/сут перед едой в течение 8 нед. или Необутин® Ретард 300 мг по 1 таблетке 2 р/сут перед едой в течение 8 нед.
4. УДХК (Урдокса®) 250 мг по 1 капсуле на ночь в течение 8 нед. Вопрос о дозе и последующей поддерживающей терапии решается индивидуально для каждого пациента. ▲

Литература

1. Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y. et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430–440. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313589.
2. Фарбер А.В., Никонов Е.Л. Лечебно-диагностический алгоритм при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Доказательная гастроэнтерология*. 2012;2:68–76.

[Farber A.V., Nikonov E.L. The algorithm of therapeutic and diagnostic measures for gastroesophageal reflux disease. Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology. 2012;2:68–76 (in Russ.).]

3. Delshad S.D., Almario C.V., Chey W.D., Spiegel B.M.R. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms. Gastroenterology. 2020;158(5):1250–1261.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.014.

4. Richter J.E., Rubenstein J.H. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology. 2018;154(2):267–276. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.045.

5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(4):70–97 (in Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.

6. Antunes C., Aleem A., Curtis S.A. Gastroesophageal Reflux Disease. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 28722967.

7. Plaidum S., Patcharatrakul T., Promjampa W., Gonlachanvit S. The Effect of Fermentable, Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols (FODMAP) Meals on Transient Lower Esophageal Relaxations (TLESR) in Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) Patients with Overlapping Irritable Bowel Syndrome (IBS). Nutrients. 2022;14(9):1755. DOI: 10.3390/nu14091755.

8. Sugano K. Vonoprazan fumarate, a novel potassium-competitive acid blocker, in the management of gastroesophageal reflux disease: safety and clinical evidence to date. Therap Adv Gastroenterol. 2018;11:1756283X17745776. DOI: 10.1177/1756283X17745776.

9. Mermelstein J., Mermelstein A.C., Chait M.M. Tegoprazan to treat gastroesophageal reflux disease. Drugs Today (Barc). 2020;56(11):715–721. DOI: 10.1358/dot.2020.56.11.3202811.

10. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. Eur J Clin Pharmacol. 2009;65(1):19–31. DOI: 10.1007/s00228-008-0576-5.

11. Salvo E.M., Ferko N.C., Cash S.B. et al. Umbrella review of 42 systematic reviews with meta-analyses: the safety of proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther. 2021;54(2):129–143. DOI: 10.1111/apt.16407.

12. Zeng R., Cheng Y., Luo D. et al. Comprehensive analysis of proton pump inhibitors and risk of digestive tract cancers. Eur J Cancer. 2021;156:190–201. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.07.030.

13. Ali T., Roberts D.N., Tierney W.M. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. Am J Med. 2009;122(10):896–903. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.04.014.

14. Lim P.W., Goh K.L. Review article: efficacy and safety of rabeprazole in treating gastroesophageal reflux disease. J Gastroenterol Hepatol. 2004;19 Suppl 3:S61–S68. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03592.x.

15. Caos A., Breiter J., Perdomo C. et al. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22:193–202. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02555.x.

16. Fujishiro M., Higuchi K., Kato M. et al. Long-term efficacy and safety of rabeprazole in patients taking low-dose aspirin with a history of peptic ulcers: a phase 2/3, randomized, parallel-group, multicenter, extension clinical trial. J Clin Biochem Nutr. 2015;56(3):228–239. DOI: 10.3164/jcbn.15-1.

17. Kinoshita Y., Kato M., Fujishiro M. et al. Efficacy and safety of twice-daily rabeprazole maintenance therapy for patients with reflux esophagitis refractory to standard once-daily proton pump inhibitor: the Japan-based EXTEND study. J Gastroenterol. 2018;53(7):834–844. DOI: 10.1007/s00535-017-1417-z.

18. Шульпекова Ю.О. Применение рабепразола в практике гастроэнтеролога. Медицинский совет. 2016;14:26–31. [Shul'pekova Yu.O. Use of Rabeprazol in practice of gastroenterologist. Meditsinskiy sovet. 2016;14:26–31 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-14-26-31.

19. Лялюкова Е.А., Терещенко Ю.В., Чернышева Е.Н., Лялюков А.В. Выбор ингибитора протонной помпы с позиций эффективности и безопасности у конкретного пациента. Лечащий врач. 2020;8:6–10. [Lyalukova E.A., Tereschenko Yu.V., Chernysheva E.N., Lyalukov A.V. The choice of proton pump inhibitor from the standpoint of efficacy and safety in a particular patient. Lechaschi Vrach. 2020;8:6–10 (in Russ.)]. DOI: 10.26295/OS.2020.10.41.004.

20. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H. et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol. 2022;117(1):27–56. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538.

21. Matysiak-Budnik T., Heyman M., Mégraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18 Suppl 1:55–62. DOI: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.6.x.

22. Du Y., Li Z., Zhan X. et al. Anti-inflammatory effects of rebamipide according to Helicobacter pylori status in patients with chronic erosive gastritis: a randomized sucralfate-controlled multicenter trial in China-STARs study. Dig Dis Sci. 2008;53(11):2886–2895. DOI: 10.1007/s10620-007-0180-z.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



КОМПЛЕКСНЫЙ КУРС ТЕРАПИИ НА 1 МЕСЯЦ



ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА СЛУЧАЕВ НЕЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ¹ И УВЕЛИЧЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ²

N-M-GST-2023_03-1076

1. Благодаря включению в состав комплексной терапии МНН Урсодеззоксихолевой кислоты, снижается вероятность оставить незамеченным влияние выраженного желчного компонента. 2. Комплекс препаратов, купленный единообразно и рассчитанный на 1 месяц терапии, может увеличить приверженность пациентов к лечению.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. БОЛЕЕ ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Нестероидные противовоспалительные препараты и риск сердечной недостаточности

Профессор П.Р. Камчатнов¹, профессор А.В. Чугунов¹, к.м.н. Д.Т. Чипова², профессор А.Ю. Казаков¹

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «ГКБ № 1», Нальчик

РЕЗЮМЕ

Скелетно-мышечные болевые синдромы, в частности дорсалгии, — частая причина временной утраты трудоспособности и снижения качества жизни пациентов. Частое рецидивирование болевого синдрома с потребностью проведения повторных курсов терапии, наличие сопутствующих заболеваний и факторов риска развития нежелательных явлений в ходе лечения требуют тщательно взвешенного подхода к выбору лекарственных препаратов. В статье рассматриваются результаты масштабного исследования, посвященного связи применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и риска развития сердечной недостаточности (СН). В исследовании был показан повышенный риск госпитализации по поводу СН на фоне приема селективных и неселективных ингибиторов ЦОГ, при этом степень риска зависела от конкретного препарата и его дозы (оценка степени риска была выполнена не в полной мере для НПВП, наиболее редко применяемых в клинической практике). Учитывая повышенный риск госпитализации по поводу СН, важно выбрать НПВП с благоприятным соотношением пользы и риска. Примером такого лекарственного средства является флурбипрофен. Отмечено сочетание достаточной эффективности и безопасности препарата флурбипрофен для лечения пациентов с дорсалгией.

Ключевые слова: скелетно-мышечные болевые синдромы, дорсалгия, сердечная недостаточность, флурбипрофен, НПВП, безопасность.

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Чипова Д.Т., Казаков А.Ю. Нестероидные противовоспалительные препараты и риск сердечной недостаточности. РМЖ. 2023;2:88–95.

ABSTRACT

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of heart failure

P.R. Kamchatnov¹, A.V. Chugunov¹, D.T. Chipova², A.Yu. Kazakov¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²City Clinical Hospital, Nalchik

Musculoskeletal pain syndromes, in particular, dorsalgia, are a common cause of temporary disability and a decrease in the life quality of patients. Frequent recurrence of pain syndrome with the need for repeated therapy courses, the presence of concomitant diseases and risk factors for the development of adverse events during treatment require a carefully balanced approach to the treatment tactics. The article discusses the results of a large-scale study on the association between the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and the risk of heart failure (HF). The study showed an increased risk of hospitalization in HF during selective and non-selective COX inhibitors administration, while the degree of risk depended on the specific drug and its dose (risk assessment was not fully performed for NSAIDs, the most rarely used in clinical practice). Given the increased risk of hospitalizations in HF, it is important to choose NSAIDs with a favorable benefit-risk ratio. An example of such a drug is flurbiprofen. The article notes a combination of sufficient efficacy and safety of flurbiprofen for the treatment of patients with dorsalgia.

Keywords: musculoskeletal pain syndrome, dorsalgia, heart failure, flurbiprofen, NSAIDs, safety.

For citation: Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Chipova D.T., Kazakov A.Yu. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of heart failure. RMJ. 2023;2:88–95.

ВВЕДЕНИЕ

Скелетно-мышечные болевые синдромы исключительно широко распространены в популяции и представляют собой одну из наиболее частых причин временной утраты трудоспособности, их наличие ассоциировано со значительным снижением качества жизни пациентов и колоссальными материальными затратами на проведение лечебно-реабилитационных мероприятий. Дорсалгия представляет собой одну из наиболее распространенных форм скелетно-мышечной боли, число таких пациентов на протяжении последних лет не только не уменьшается, но и в некоторых популяциях имеет тенденцию к увеличению [1, 2]. Базовыми (и наиболее часто назначаемыми) для

лечения пациентов с дорсалгией являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Значимость их наиболее важных эффектов — противовоспалительного и противоболевого — убедительно продемонстрирована в большом числе рандомизированных клинических исследований (РКИ) [3].

НПВП: АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Многолетний опыт клинического применения свидетельствует о том, что НПВП далеко не всегда полностью безопасны, нередко в процессе лечения возникают

нежелательные явления (НЯ), связь которых с принимаемым препаратом доказана. Некоторые НЯ способны создавать реальную угрозу для здоровья и даже жизни пациента, например осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) [4].

В связи с особенностями фармакологических эффектов НПВП выбор препарата для лечения пациентов с дорсалгией должен осуществляться с учетом потребности в преимущественном противоболевом и/или противовоспалительном действии препарата, характера и риска развития различных НЯ, присущих конкретному лекарственному средству, а также с учетом возможности одновременного применения с другими препаратами у больных, нуждающихся в комбинированной терапии. В каждой клинической ситуации необходим учет преимущественного ингибирования той или иной циклооксигеназы (ЦОГ). Достижение высокой эффективности терапии на фоне приемлемого уровня риска НЯ возможно при назначении неселективных НПВП, в частности флурбипрофена (Ракстан), который представляет собой производное фенилпропионовой кислоты. Флурбипрофен угнетает активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2, ингибирует реакции арахидонового каскада, подавляет синтез как простагландинов, так и тромбоксана А₂.

Флурбипрофен применяется в клинической практике несколько десятилетий. Продемонстрирован его мощный анальгетический эффект, в частности при купировании послеоперационного болевого синдрома [5]. Выраженность и длительность противоболевого эффекта при применении флурбипрофена не отличилась от таковых при назначении ацетаминофена в качестве монотерапии или в комбинации с кодеином, притом что его переносимость оказалась значительно лучше. Применение флурбипрофена у послеоперационных пациентов крайне редко сопровождалось такими НЯ, как тошнота и рвота [6].

Последующие исследования были посвящены изучению возможности применения флурбипрофена у пациентов со скелетно-мышечной патологией. В частности, была установлена его высокая противоболевая эффективность и подтверждена хорошая переносимость у пациентов с остеоартритом крупных суставов [7]. Препарат продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с диклофенаком в отношении уменьшения выраженности болевого синдрома в покое и при движении. Также отмечены повышение уровня независимости в повседневной жизни и улучшение показателей ночного сна, нарушенного вследствие болевого синдрома. Получены данные об эффективности применения флурбипрофена при лечении больных с дорсалгией [8–10]. Препарат обладает способностью оказывать как противоболевое, так и противовоспалительное действие, что позволяет применять его при различных типах дорсалгии.

Отдельный интерес представляет профиль переносимости флурбипрофена, в частности у пациентов с риском развития заболеваний ССС. В настоящей публикации обсуждаются основные результаты масштабного многоцентрового исследования, посвященного изучению проблемы риска развития сердечной недостаточности (СН) у пациентов, получающих НПВП [11].

Цель исследования: изучение сердечно-сосудистой безопасности НПВП и оценка риска госпитализации пациентов с СН.

Авторы отмечают, что обезболивающий и противовоспалительный эффекты НПВП реализуются за счет инги-

бирования изоферментов (ЦОГ, простагландин G/H-синтаза) — ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [12]. Терапевтическое действие препаратов данного класса в основном опосредовано угнетением активности ЦОГ-2, в то время как побочные эффекты, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в значительной степени связаны с ингибированием ЦОГ-1. В 90-х годах прошлого столетия для снижения риска осложнений со стороны ЖКТ разработаны НПВП, обладающие способностью селективно ингибировать ЦОГ-2 [13].

В 2000–2003 гг. были опубликованы первые сведения о тех негативных эффектах, которые НПВП способны оказывать на ССС [14, 15]. Проведенные в последующем плацебо-контролируемые исследования показали существование связи между приемом ингибиторов ЦОГ-2 и повышением риска атеротромботических событий [16, 17]. Метаанализ результатов РКИ и сведения, полученные в ходе наблюдательных исследований, продемонстрировали, что повышенный риск осложнений со стороны ССС связан с приемом как селективных, так и неселективных ингибиторов ЦОГ-2 [18–23]. Попутно следует отметить удовлетворительную переносимость флурбипрофена, в частности низкий риск осложнений со стороны ССС, что продемонстрировано как в зарубежных, так и в отечественных исследованиях [8–10].

Повышенный риск развития СН у пациентов, получающих НПВП, был зарегистрирован в серии РКИ и наблюдательных исследований [22, 24, 25]. Результаты обширного метаанализа, включившего более 600 РКИ, позволили установить, что назначаемые в высоких дозах селективные ингибиторы ЦОГ-2, как и неселективные ингибиторы ЦОГ-2 (диклофенак, ибупрофен и напроксен), способны до 2,5 раза увеличивать риск госпитализации по поводу СН по сравнению с плацебо [22]. Основываясь на указанных данных, действующие на сегодняшний день клинические рекомендации ограничивают назначение НПВП пациентам с возможным развитием СН и рассматривают как противопоказание к их назначению уже диагностированную СН [26].

Вместе с тем в настоящее время отсутствуют сведения о риске развития СН на фоне применения конкретных НПВП (как селективных, так и неселективных ингибиторов ЦОГ-2), а также о связи риска развития СН и назначаемой дозы препарата. В рамках масштабного международного проекта «Безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов» (Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory, SOS) в качестве конечной точки была выбрана СН, кроме этого, оценивался общий сердечно-сосудистый риск и риск развития осложнений со стороны ЖКТ. В результате A. Arfè et al. провели крупное исследование [11], организованное по типу «случай — контроль», основанное на результатах анализа электронных медицинских баз данных из четырех стран Европы.

ИССЛЕДОВАНИЕ A. ARFÈ ET AL.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Источники данных. Исследование основано на результатах анализа пяти электронных баз медицинских данных четырех государств Евросоюза: Нидерландов, Италии, Германии и Великобритании. В период с 1999 по 2010 г. в них были включены сведения более чем о 37 млн пациентов. PHARMO — медицинская информационная система,

в которой имеются данные более чем 2 млн жителей Нидерландов. SISR — электронная административная база данных здравоохранения Италии, включающая результаты анализа электронных медицинских карт около 10 млн жителей региона Ломбардия, получающих медицинскую помощь со стороны Национальной службы здравоохранения Италии. OSSIFF — медицинская информационная система, содержащая сведения о 3 млн жителей восьми субъектов Ломбардии. Поскольку в OSSIFF имеются данные пациентов, включенных в SISR, в представленный анализ были включены сведения только о 7 млн пациентов Национальной службы здравоохранения Италии, еще не включенных в OSSIFF. База данных GePaRD содержит сведения примерно о 14 млн жителей Германии, зарегистрированных в четырех регионах. THIN включает медицинские данные о первичной медико-санитарной помощи, оказываемой более чем 10 млн человек в Великобритании.

В указанные базы вносились сведения о каждом пациенте из целевой группы населения (демографические показатели, диагнозы при выписке из стационара, сведения о выписанных амбулаторно рецептах). Данные о диагнозах, установленных на амбулаторном этапе лечения, были доступны в системе GePaRD. В двух базах, PHARMO и THIN, ежедневная доза назначенного врачом препарата регистрировалась для каждого выписанного рецепта. Подробнее информация представлена в более ранней публикации авторов исследования [27, 28].

Согласование и анализ данных. Базы данных различались по ряду характеристик, включая тип информации (медицинские услуги и сведения о первичной медико-санитарной помощи) и классификации кодирования диагнозов и назначавшихся препаратов. Согласование сведений было проведено в соответствии с процедурой ADR (анализ побочных реакций на лекарственные препараты путем комплексного изучения клинических и биомедицинских данных), разработанной в Евросоюзе [29], которая ранее использовалась в некоторых других проектах [30].

Отбор когорты пациентов в исследование и последующее наблюдение. Из всех баз данных была сформирована когорта пациентов, которым было начато лечение с применением НПВП [27]. В исследование включались взрослые пациенты (≥ 18 лет), получившие не менее одного рецепта или самостоятельно приобретавшие НПВП в аптеке (за исключением лекарственных форм для местного применения) в период 2000–2010 гг. Дата первого зарегистрированного рецепта или отпуска препарата без рецепта врача была установлена как дата включения в исследование. Критериями невключения в исследование были: отсутствие непрерывного наблюдения за пациентом в течение одного года до включения в исследование; лечение одним или несколькими НПВП на протяжении предшествующего года; наличие онкологического заболевания (за исключением немеланомного рака кожи); госпитализация с основным диагнозом СН менее чем за 1 год до включения в исследование (повторные госпитализации или СН, диагностированная в амбулаторных условиях, не являлись критериями невключения). Удаление пациента из базы данных (критерий исключения из исследования) выполнялось в связи с наступлением смерти, изменением места проживания, появлением онкологического заболевания.

Формирование основной группы и группы сравнения. Исследование было выполнено по принципу «случай — контроль» и включало когорту пациентов, впервые

начавших прием НПВП. Конечной точкой была выбрана первая госпитализация по поводу СН и диагностированная при последующем наблюдении СН. Было принято, что СН — клинический синдром, включающий ряд патофизиологических механизмов, которые, наряду с факторами, запускающими декомпенсацию кровообращения, способны приводить к разнообразным клиническим проявлениям, что нередко приводит к позднему установлению диагноза. Таким образом, конечная точка исследования не включала случаи СН, диагностированные амбулаторно, а также СН как сопутствующий диагноз при стационарном лечении (которая, очевидно, представляет собой проявления СН, возникающие при госпитализации по другим показаниям). Следовательно, все наблюдавшиеся пациенты с СН были идентифицированы на основании первичного диагноза на стационарном этапе оказания медицинской помощи (базы PHARMO, SISR, OSSIFF, GePaRD) либо диагноза врача общей практики (база THIN). Дата первой госпитализации по поводу СН была определена как индексная. Каждый случай СН в исследовании был сопоставлен с данными пациентов контрольной группы (до 100 человек на 1 случай СН). Группа контроля была сформирована случайным образом из всей наблюдавшейся когорты, в нее включались пациенты из группы риска госпитализации по поводу СН. Сопоставление проводилось на момент включения в когорту в каждой базе данных по полу, возрасту (разница в пределах одного года) и дате включения в исследование (разница не более 28 сут).

Экспозиция НПВП. В ходе исследования были проанализированы результаты применения 27 получаемых пациентами НПВП (23 неселективных и 4 селективных ингибитора ЦОГ-2) с учетом получаемой суточной дозы. В зависимости от времени приема НПВП относительно индексной даты пациенты были распределены на 3 подгруппы: 1-я подгруппа — настоящий прием препарата (прием препарата на индексную дату или в предшествующие 14 дней); 2-я подгруппа — недавний прием препарата (от 15 до 183 дней до индексной даты); 3-я подгруппа — прием препарата в прошлом (более чем за 183 дня до индексной даты).

Изучавшиеся переменные. Для каждого пациента оценивалось несколько переменных: диагноз СН, установленный амбулаторно или в стационаре, сопутствующие заболевания, особенности образа жизни, клинические характеристики на протяжении предшествующих включению в исследование 12 мес.; сопутствующий прием лекарственных препаратов на протяжении предшествующих 90 сут до индексной даты. Сопутствующие заболевания устанавливались на основании данных при выписке из стационара (базы PHARMO, GePaRD, SISR, OSSIFF), амбулаторного клинического диагноза (база GePaRD), данных электронной медицинской карты, заполненной врачом общей практики (база THIN), и приема тех или иных медицинских препаратов.

Статистический анализ. Анализ полученных данных выполнен с помощью многомерной модели условной логистической регрессии [31]. Полученное отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) определяло риск госпитализации по поводу СН, связанный с текущим приемом конкретного НПВП по отношению к предыдущему использованию любого НПВП. Также было оценено ОШ, связанное с недавним применением любого НПВП по сравнению с использованием любого НПВП

в прошлом. Для оценки влияния на полученные результаты неопределенности из-за множественных сравнений был применен метод Бонферрони — Холма [32, 33]. Имеющиеся в литературе данные подтверждают в целом сопоставимую безопасность применения ряда неселективных ингибиторов ЦОГ в отношении риска развития ССС по сравнению с другими НПВП [34–39]. Анализ подгрупп был проведен после стратификации по полу и установлению диагноза СН в анамнезе. Поскольку базы данных различались по охвату популяции, типу и уровню детализации доступных переменных, был применен метааналитический подход [40, 41]: неоднородность между ОШ для конкретной базы данных оценивалась при помощи Q-теста Кохрана и метода Хиггинса I^2 [42].

Анализ дозозависимой эффективности НПВП. Был проведен анализ зависимости риска госпитализации по поводу СН (при текущем приеме НПВП) от дозы принимаемого препарата. Поскольку в базах данных Италии и Германии отсутствовали сведения о суточных дозах, были объединены индивидуальные данные из баз данных Нидерландов (PHARMO) и Великобритании (THIN). Из последующего анализа были исключены пациенты, в отношении которых информация о суточной дозе препарата не была доступна. Анализируемый показатель выражался в установленных эквивалентах суточной дозы (defined daily dose equivalents, DDD) и подразделялся на низкую ($\leq 0,8$ DDD), среднюю (0,9–1,2 DDD),

высокую (1,3–1,9 DDD) и очень высокую (≥ 2 DDD) суточные дозы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наблюдаемая когорта пациентов. Среди 10 млн пациентов из анализируемых баз данных, начавших прием НПВП, критериям включения соответствовали 7 680 181, которые и составили когорту исследования. В итоге в когорте пациентов оказалось 24 555 063 человеко-года наблюдения, 92 163 больных СН (37,5 случая СН на 10 000 человеко-лет) потребовали госпитализации. В группу контроля включены 8 246 403 пациента. Средний возраст (М) пациентов группы исследования составил 77 лет (стандартное отклонение (SD) 11 лет), контрольной группы — 76 ± 10 лет. Около 45% пациентов составляли мужчины. В основной группе исследования чаще встречались сопутствующие заболевания, такие пациенты чаще получали сопутствующую терапию. Наличие СН, диагностированной либо амбулаторно, либо как сопутствующее заболевание при госпитализации за год до начала приема НПВП, в основной и контрольной группах установлено у 9,1 и 2,5% пациентов соответственно.

Применение НПВП и риск СН. В общей сложности 16 081 (17,4%) пациент в группе исследования и 1 193 537 (14,4%) пациентов в контрольной группе относились к категории «текущий прием препарата». На рисунке 1 представлено распределение лиц из данной категории. В контрольной группе наиболее часто применялись несе-

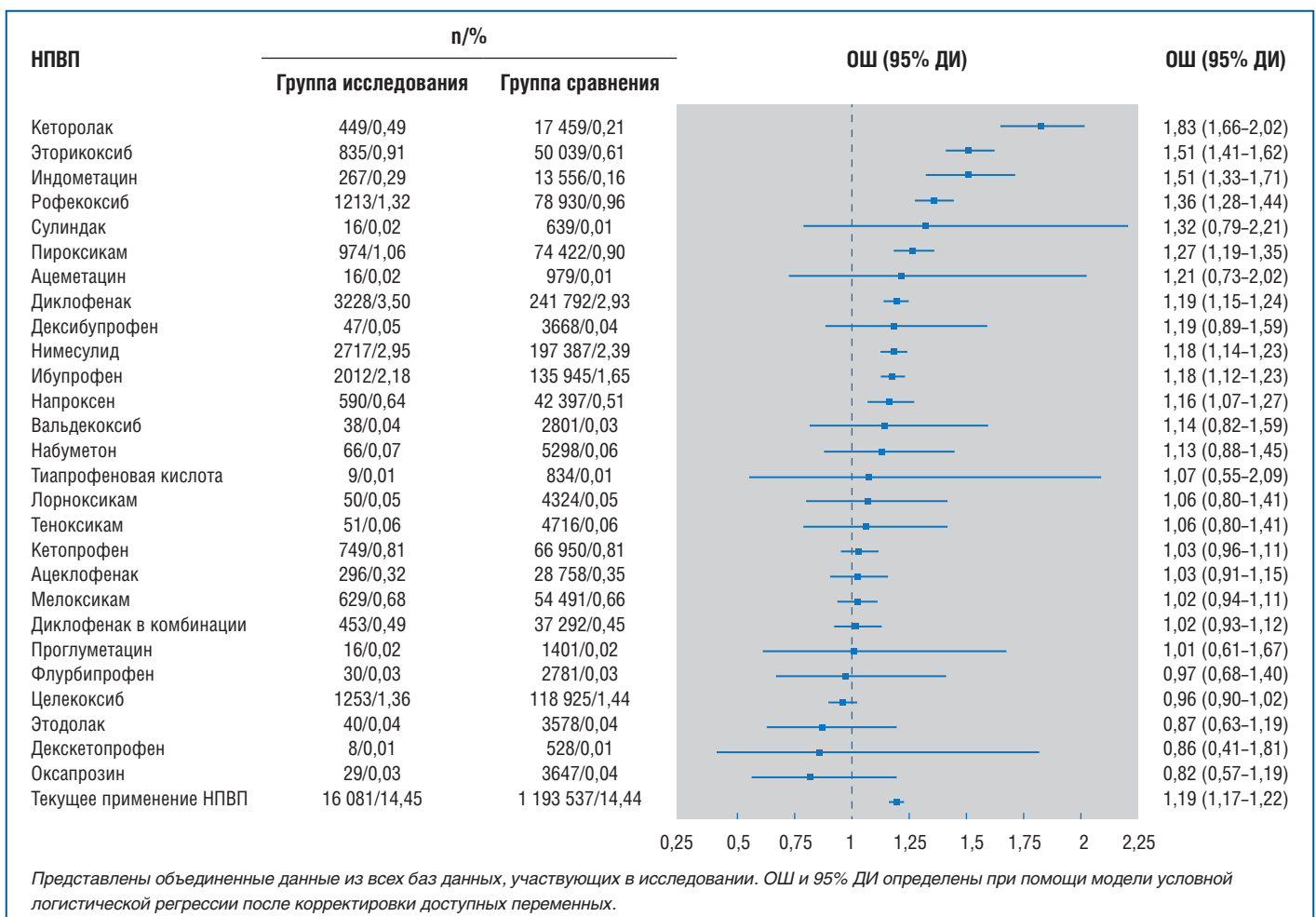


Рис. 1. Распределение текущего применения НПВП среди группы исследования и контрольной группы, связь между текущим применением конкретных НПВП и риском госпитализации по поводу СН и применением любых НПВП в прошлом [11]

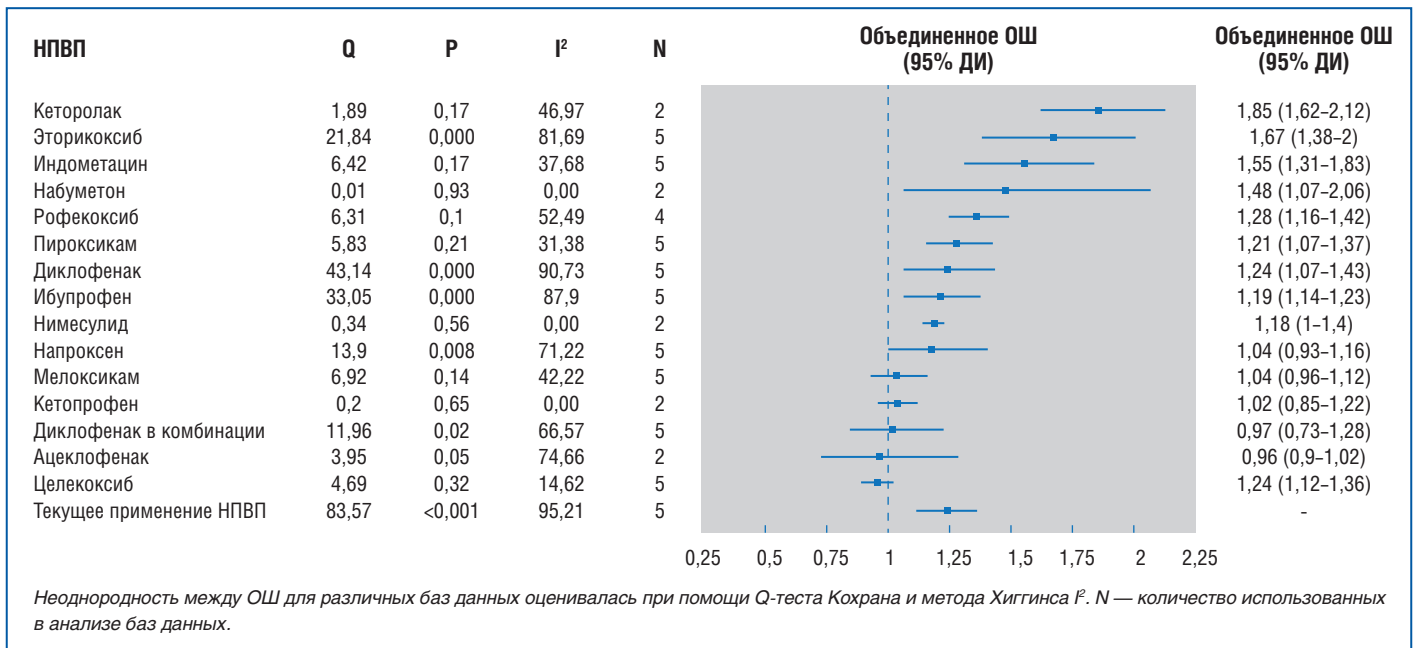


Рис. 2. Связь между текущим применением определенных НПВП и риском госпитализации по поводу СН по сравнению с применением любых НПВП в прошлом [11]

лечивные ингибиторы ЦОГ — диклофенак (2,9%), нимесулид (2,4%) и ибупрофен (1,7%) и селективные ингибиторы ЦОГ-2 — целекоксиб (1,4%), рофекоксиб (1,0%) и эторикоксиб (0,6%). Флурбипрофен принимали 30 (0,03%) пациентов основной группы и 2781 (0,03%) пациент контрольной группы. Согласно проведенному анализу риск развития СН у пациентов 1-й подгруппы был на 20% выше, чем у пациентов, принимавших НПВП ранее (ОШ 1,19; 95% ДИ 1,17–1,22). Напротив, доказательств того, что у пациентов 2-й и 3-й подгрупп имеются различия в риске развития СН, получено не было (ОШ 1,00; 95% ДИ 0,99–1,02). Более высокий риск СН выявлен в связи с текущим приемом девяти различных НПВП (кеторолак, эторикоксиб, индометацин, рофекоксиб, пироксикам, диклофенак, ибупрофен, нимесулид и напроксен) в сравнении с применением любого НПВП в прошлом (см. рис. 1), что также было подтверждено при помощи анализа методом Бонферрони — Холма. Другие, реже назначавшиеся НПВП (в том числе сулиндак, ацетметацин, дексипрофен), также были связаны с повышенным риском развития СН, хотя 95% ДИ и включал нулевое значение.

Прием ряда НПВП, включая целекоксиб, декскетопрофен и флурбипрофен, был связан со снижением риска развития СН. Значения ОШ варьировали от 0,83 (95% ДИ 0,57–1,20) для оксапрозина до 1,84 (95% ДИ 1,67–2,04) для кеторолака, составляя 0,97 (95% ДИ 0,68–1,40) для флурбипрофена. Статистически значимая связь применения девяти НПВП с риском СН была подтверждена независимо от наличия предшествующего диагноза СН и пола. Расчетный риск СН, связанный с текущим применением НПВП нимесулида, эторикоксиба и индометацина, был ниже у женщин, чем у мужчин, по сравнению с аналогичным показателем при применении любых НПВП в прошлом.

Согласно результатам проведенного метаанализа текущее применение любого НПВП оказалось ассоциировано с повышением риска развития СН на 24%, при этом более высокий риск СН наблюдался по сравнению с более ранним приемом препарата (ОШ 1,24; 95% ДИ 1,12–1,36)

(рис. 2). Помимо девяти указанных НПВП, выявлено, что текущее применение набуметона также связано с более высоким риском СН.

Отношение доза/эффект. В связи с отсутствием информации о суточной дозе принимаемого препарата 20 (0,2%) пациентов основной группы и 855 (0,1%) пациентов группы контроля из базы данных PHARMO и 753 (4,3%) и 61 777 (4,3%) пациентов соответственно из базы данных THIN были исключены из анализа. Остальные 25 179 пациентов из группы исследования и 2 083 706 пациентов из группы контроля (базы PHARMO и THIN) были включены в анализ отношения доза/эффект.

Пациенты, принимавшие очень высокие дозы диклофенака, эторикоксиба, индометацина, пироксикама и рофекоксиба на момент включения в исследование (1-я подгруппа), имели более чем в 2 раза больший риск развития СН по сравнению с пациентами, принимавшими препарат ранее. ОШ, связанное с текущим применением высоких доз ибупрофена, также было ассоциировано с повышенным риском развития СН, несмотря на широкий 95% ДИ. Стандартные дозы целекоксиба не повышали риск госпитализации по поводу СН по сравнению со стандартными дозами других НПВП. Авторы не указывают связи принимаемой дозы флурбипрофена и риска развития СН, что в определенной степени свидетельствует о широком терапевтическом диапазоне действия препарата.

Обсуждение результатов исследования

Результаты проведенного исследования, основанные на данных почти 10 млн пациентов, принимавших НПВП, подтверждают, что прием селективных или неселективных ингибиторов ЦОГ-2 связан с увеличением риска развития СН. Степень повышения риска отличается при приеме различных НПВП и зависит от дозы препарата. НПВП подавляют изоферменты простагландина G/H-синтазы, ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [11]. Угнетение синтеза простагландинов приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления и снижению перфузии почек, скорости клубочковой

филтрации и экскреции натрия [43, 44]. Данные патофизиологические эффекты могут приводить к клиническим проявлениям СН [34]. Поскольку уровень ингибирования образования простагландинов, опосредованный НПВП, увеличивается с дозой препарата [25, 45], то можно ожидать, что риск развития клинических проявлений СН возрастет вместе с увеличением дозы НПВП.

Результаты представленного исследования продемонстрировали повышение риска госпитализации по поводу СН, связанного с текущим приемом неселективных ингибиторов ЦОГ (диклофенак, ибупрофен, индометацин, кеторолак, напроксен, нимесулид, пироксикам и, возможно, набуметон) и двух селективных ингибиторов ЦОГ-2 (эторикоксиб и рофекоксиб). Такого повышения риска для применения флурбипрофена отмечено не было. Полученные результаты были подтверждены и после введения поправки на множественные сравнения. Кроме того, было установлено, что повышенный риск развития СН также наблюдается у пациентов без ранее диагностированной СН, при СН, диагностированной амбулаторно, или установленном на стационарном этапе лечения сопутствующего диагноза СН. Также был выявлен дозозависимый риск развития СН при применении большинства НПВП. Индометацин и эторикоксиб увеличивали риск госпитализации по поводу СН даже при назначении в средних дозах.

Значимых различий связи между применением НПВП и риском развития СН у пациентов с СН или без предшествующей СН (для всех НПВП) и между пациентами разного пола (за некоторыми исключениями для определенных НПВП) обнаружено не было. Вместе с тем мощность данного анализа, возможно, была недостаточной для выявления значимых различий между рассматриваемыми подгруппами. Также было показано, что целекоксиб, наиболее часто назначаемый селективный ингибитор ЦОГ-2, не увеличивает риск госпитализации по поводу СН. При этом статистическая мощность (примерно 80%) данного вывода не вызывает сомнений [46]. На фоне приема высоких доз целекоксиба также не было выявлено высокого риска СН, однако статистическая мощность проведенного анализа была низкой (30%). В полной мере это касается и приема флурбипрофена: результаты проведенного анализа, несмотря на ограничения, связанные с его мощностью и частотой назначения тех или иных препаратов, не продемонстрировали повышения риска госпитализации на фоне его применения.

Полученные в итоге данного исследования сведения дополняют результаты ранее выполненного метаанализа РКИ [28], который продемонстрировал, что риск госпитализации по поводу СН в 2 раза выше при приеме НПВП, нежели при приеме плацебо. Метаанализ результатов шести исследований не выявил различий в риске развития СН на фоне приема неселективных или селективных ингибиторов ЦОГ [30]. Результаты нескольких проведенных обсервационных исследований продемонстрировали связь между приемом НПВП и повышением риска развития СН [24, 34–38]. Полученные результаты согласуются с уже имеющимися данными литературы и подтверждают относительную безопасность в отношении ССС применения низких и средних суточных доз целекоксиба по сравнению с остальными селективными ингибиторами ЦОГ-2 [39].

Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что некоторые селективные и неселективные ингибиторы ЦОГ увеличивают риск развития СН, но величина этого эф-

фекта зависит от конкретного препарата и его дозы [43]. Действие определенных НПВП может зависеть от различных фармакологических свойств, включая продолжительность и выраженность ингибирования тромбоцитов и степень повышения артериального давления [39].

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты настоящего исследования относятся только к рецептурным НПВП. Безрецептурные НПВП, вероятно, используются в более низких дозах, более молодыми пациентами, в течение короткого периода времени и могут применяться без веских на то оснований, в отличие от рецептурных НПВП [47, 48]. Необходимо проведение дальнейших исследований для оценки безопасности именно безрецептурных НПВП. Настоящее исследование, проведенное в рамках проекта SOS, финансируемого Евросоюзом, основано на данных, полученных при анализе больших групп населения путем объединения сведений из различных баз данных. Тот же подход лежал в основе нескольких других проектов, финансируемых Евросоюзом, направленных на исследование аспектов безопасности лекарственных препаратов: проаритмогенного эффекта препаратов (проект ARITMO), безопасности вакцин (проект VAESCO) и обнаружения побочных явлений на фоне приема препаратов (проект EU ADR) [29, 30]. Использование пяти различных баз данных из проекта SOS следует считать сильной стороной данного исследования, поскольку оно позволило сравнить риск развития СН, связанный с применением различных НПВП, которые назначались в разных группах населения и в различных медицинских учреждениях нескольких европейских стран.

Проведенное исследование не лишено и некоторых недостатков, т. е. имеет свои ограничения:

- ♦ неполный охват НПВП, так как в исследовании включены данные пациентов, принимающих только рецептурные НПВП, что могло стать причиной возможной недооценки риска СН с учетом пациентов, принимающих безрецептурные НПВП [49, 50]. Оценка безопасности именно безрецептурных НПВП требует проведения дальнейших исследований;
- ♦ не всегда однозначные данные об определении конечной точки исследования, так как СН часто является следствием других сердечно-сосудистых заболеваний (например, инфаркта миокарда), что может исказить данные вследствие особенностей кодирования диагноза при выписке. Результаты ряда других исследований, основанных на анализе сопоставимых баз данных, продемонстрировали положительную прогностическую значимость кодирования диагноза СН при выписке из стационара [51]. Распространенность СН составляет 37,5 случая на 10 000 населения, что соотносится с результатами исследования A. Arfè et al. [11] и несущественно отличается от частоты СН, выявленной в других популяционных исследованиях [52]. Даже при условии, что в ряде случаев достижение конечной точки установлено ошибочно в связи с характером кодирования диагноза [53], авторы предположили, что обширность наблюдавшейся выборки способна нивелировать искажения итогового результата [54], однако отметили, что, с другой стороны, неверное кодирование заболеваний могло привести и к ложному завышению значимости наблюдаемых связей [55];
- ♦ результаты проведенного анализа эффективности препарата в зависимости от дозы могли оказаться не-

достаточно достоверными для отдельных НПВП в связи с тем, что суточные дозы препаратов указаны только в базах данных PHARMO и THIN. Кроме того, часть пациентов, зарегистрированных в этих двух базах данных, пришлось исключить из анализа в связи с отсутствием информации о суточной дозе НПВП. Исключение этих пациентов также способно привести к некоторым отклонениям в результатах проведенного анализа [56], однако оно вряд ли могло оказать существенное влияние на результаты исследования.

При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать влияние неоднородных характеристик пациентов, включенных в исследование. Кроме того, некоторые наиболее распространенные при острых или хронических заболеваниях НПВП могли быть назначены с использованием различных схем приема [57]. Для устранения данных несоответствий на этапе включения в исследование во всех базах данных была скорректирована совокупная оценка ряда демографических, терапевтических и клинических характеристик. Результаты анализа относительного риска для конкретных НПВП среди пациентов с предшествующим диагнозом СН, установленным амбулаторно или в стационаре (т. е. больных с противопоказаниями к применению НПВП), существенно не отличались от результатов общего анализа. Наконец, некоторые заболевания, которые способны оказывать влияние как на риск СН, так и на текущий прием НПВП, например подагра [58–61], могли быть не в полной мере учтены в проведенном анализе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного A. Arfè et al. [11] исследования продемонстрировали повышенный риск госпитализации по поводу СН на фоне приема селективных и неселективных ингибиторов ЦОГ, при этом степень риска зависит от конкретного препарата и его дозы. Оценка степени риска была выполнена не в полной мере для НПВП, наиболее редко применяемых в клинической практике.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ A. ARFÈ ET AL.

Результаты представленного исследования имеют несомненный интерес, так как в достаточно полной мере отражают существующие риски приема НПВП в условиях реальной клинической практики. Относительно широкие критерии включения в исследование позволили авторам получить сведения о разнообразных группах пациентов, которые получают НПВП по различным показаниям.

Одним из ценных результатов исследования стало подтверждение факта невысокого риска осложнения со стороны ССС при приеме селективных ингибиторов ЦОГ-2. В некоторой степени данный факт свидетельствует о том, что характер, выраженность и вероятность развития НЯ обусловлены не только преимущественной способностью препарата ингибировать ту или иную ЦОГ, но и другими факторами, в том числе химической структурой самого лекарственного средства. Также важным является то, что применение неселективных ингибиторов ЦОГ, риск развития осложнений со стороны ССС при приеме которых на протяжении длительного времени считался низким, также сопряжено с повышенным кардиоваскулярным риском, который широко варьирует, в частности, в зависимости от химической структуры препарата. С практической точ-

ки зрения важно, что вероятность развития заболеваний ССС в значительной степени определяется суточной дозой принимаемого препарата. В связи с этим следует учитывать дозозависимый эффект в отношении развития НЯ при назначении НПВП пациентам с сопутствующими соматическими заболеваниями.

Результаты исследования свидетельствуют, что одним из НПВП, применение которого ассоциировано с минимальным риском развития СН, является флурбипрофен. На сегодняшний день безопасность применения флурбипрофена изучена достаточно подробно. Так, результаты одного из исследований [9], в которое изначально были включены 200 пациентов с суставно-мышечными заболеваниями, показали, что 151 (75,5%) пациент полностью закончил предусмотренный курс лечения (6 мес.), 49 (24,5%) — досрочно прекратили терапию, из них 39 — вследствие развития побочных эффектов и 10 — из-за его недостаточной эффективности. Продемонстрирован высокий уровень безопасности применения флурбипрофена в отношении ССС.

В отличие от многих НПВП, назначение которых связано с повышением уровня системного артериального давления вследствие нарушения метаболизма простагландинов и изменения функции почек, применение флурбипрофена не сопровождалось изменением показателей системной гемодинамики. Как показали результаты метаанализа и систематического обзора ряда исследований, посвященных оценке безопасности применения НПВП у пациентов с заболеваниями ССС, назначение флурбипрофена (как и ацетилсалициловой кислоты (АСК) и сулиндака) было связано с минимальными изменениями показателей системного артериального давления, не потребовавшими изменения режима приема антигипертензивных средств [62]. Изменение суточной дозировки флурбипрофена (150 и 200 мг/сут) не сопровождалось значимыми изменениями частоты сердечных сокращений и уровня артериального давления [63].

Важной особенностью фармакологического действия флурбипрофена, отличающей его от большинства других НПВП, является отсутствие необратимого связывания с ЦОГ-1 и значительного стойкого угнетения ее активности. Благодаря этой способности применение флурбипрофена существенным образом не влияет на фармакокинетику широко применяемого антиагреганта — АСК [64]. В эксперименте с артериальным тромбозом у крыс было установлено, что введение флурбипрофена (2 мг на 1 кг массы тела) не сопровождалось угнетением антиагрегантного эффекта АСК, которая вводилась в дозе 1, 2,5 и 5 мг на 1 кг массы тела [65]. При этом ряд других НПВП (в том числе целекоксиб) существенно подавляли антитромбоцитарный эффект АСК. В ходе исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, было продемонстрировано, что введение флурбипрофена не сопровождалось снижением антитромбоцитарного эффекта АСК [66]. Указанные результаты дают основание рассматривать применение флурбипрофена в качестве возможного средства для купирования болевого синдрома у пациентов, нуждающихся в антитромбоцитарной терапии (прием АСК) при минимальном риске снижения эффективности антиагрегантной терапии. Указанное свойство препарата может оказаться важным при ведении пациентов с ишемической болезнью сердца с СН.

Оценивалось влияние применения флурбипрофена на состояние функции почек после однократного и продол-

женного приема препарата (по 50 мг 4 р/сут на протяжении 8 и 27 сут) [67]. Авторами исследования установлено незначительное снижение клиренса креатинина после приема первой дозы препарата, которое регрессировало через 3 ч. Последующее применение флурбипрофена не оказывало существенного влияния на скорость клубочковой фильтрации. Также несколько замедлялось выведение натрия с мочой, достигая минимума через 4–5 ч после приема препарата, в последующем показатель стабилизировался и не изменялся при продолжении лечения. На протяжении первой недели лечения наблюдалось некоторое увеличение концентрации калия в крови, в последующем, при продолжении лечения, она возвращалась к исходной.

Отсутствие нефротоксического действия флурбипрофена представляется исключительно важным свойством, принимая во внимание частое одновременное поражение почек и миокарда (в частности, у пациентов с сахарным диабетом). Применение в этой ситуации препаратов, оказывающих нефротоксический эффект, способно резко повысить риск проводимой терапии, несопоставимый по значимости потенциального противоболевого эффекта. Важным также представляется отсутствие нарушения функции почек при приеме флурбипрофена у пациентов с СН и фибрилляцией предсердий, нуждающихся в постоянном приеме прямых оральных антикоагулянтов (ривароксабан, дабигатран). Отсутствие в этой ситуации нарушения фильтрующей функции почек способно обеспечить стабильность концентрации в крови антикоагулянта и предсказуемость его эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты рассматриваемого исследования, выполненного в условиях реальной клинической практики с вовлечением большого числа участников, предоставляет клиницистам важную информацию о риске развития СН на фоне применения НПВП. Несмотря на имеющиеся ограничения исследования, указанные авторами, важность сделанных выводов расширяет возможности обоснованного выбора оптимального, наименее опасного способа лечения пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами, в частности с дорсалгией. Ценными являются сведения о различной степени риска развития СН при приеме НПВП, причины которого не ограничиваются только характером взаимодействия препарата с ЦОГ. ▲

Литература

1. Safiri S., Nejadghaderi S.A., Noori M. et al. The burden of low back pain and its association with socio-demographic variables in the Middle East and North Africa region, 1990–2019. *BMC Musculoskelet Disord.* 2023;24(1):59. DOI: 10.1186/s12891-023-06178-3.
2. Chen N., Fong D.Y.T, Wong J.Y.H. Health and Economic Outcomes Associated With Musculoskeletal Disorders Attributable to High Body Mass Index in 192 Countries and Territories in 2019. *JAMA Netw Open.* 2023;6(1):e2250674. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.50674.
3. Feise R.J., Mathieson S., Kessler R.S. et al. Benefits and harms of treatments for chronic non-specific low back pain without radiculopathy: Systematic review and meta-analysis. *Spine J.* 2022;S1529–9430(22)01006–3. DOI: 10.1016/j.spinee.2022.11.003.
4. Minhas D., Nidhaan A., Husni M.E. Recommendations for the Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Cardiovascular Disease Risk: Decades Later, Any New Lessons Learned? *Rheum Dis Clin North Am.* 2023;49(1):179–191. DOI: 10.1016/j.rdc.2022.08.006.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

 **Ракстан**[®]
флурбипрофен 100 мг 10 и 30 таблеток

Реклама

БЫСТРЫЙ

СИЛЬНЫЙ

анальгетик

Отсканируй
меня!



Оказывает мощное противоболевое и быстрое противовоспалительное действие



Высокий профиль кардиобезопасности*



Низкий риск лекарственных взаимодействий



Возможно длительное применение (до 18 месяцев)

 **Asfarma**

*«Нестероидные противовоспалительные препараты и риск сердечной недостаточности»
П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов, Д. Т. Чилова, А.Ю. Казаков.



XXX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК

И

ЛЕКАРСТВО

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

#ЧИЛ2023

10.04 - 11.04 /

НА НОВОЙ ПЛОЩАДКЕ
ТВЕРСКАЯ УЛ. 3, МОСКВА

12.04 - 13.04

ТОЛЬКО ТРАНСЛЯЦИИ

Реклама

Онлайн трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

БРЕЙНМАКС®



- Усиление нейропротекции
- Улучшение памяти и внимания
- Повышение работоспособности
- Нормализация эмоционального состояния

1. Инструкция по медицинскому применению препарата БРЕЙНМАКС®.

2. Данилов Ан.Б., Данилов Ал.Б. Возможности повышения эффективности нейропротективной терапии у пациентов с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями, когнитивными нарушениями и астеническим синдромом различной этиологии: резолюция совета экспертов. РМЖ. 2022;4:51–54.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



ООО ПРОМОМЕД ДМ
129090 Москва, Проспект Мира, 13 стр.1, офис 106
тел. +7 (495) 640-25-28
www.promo-med.ru

Реклама.

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи



www.rmj.ru



Реклама

Полные тексты статей
и рекомендации для практикующих врачей.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!