

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

COVID-19

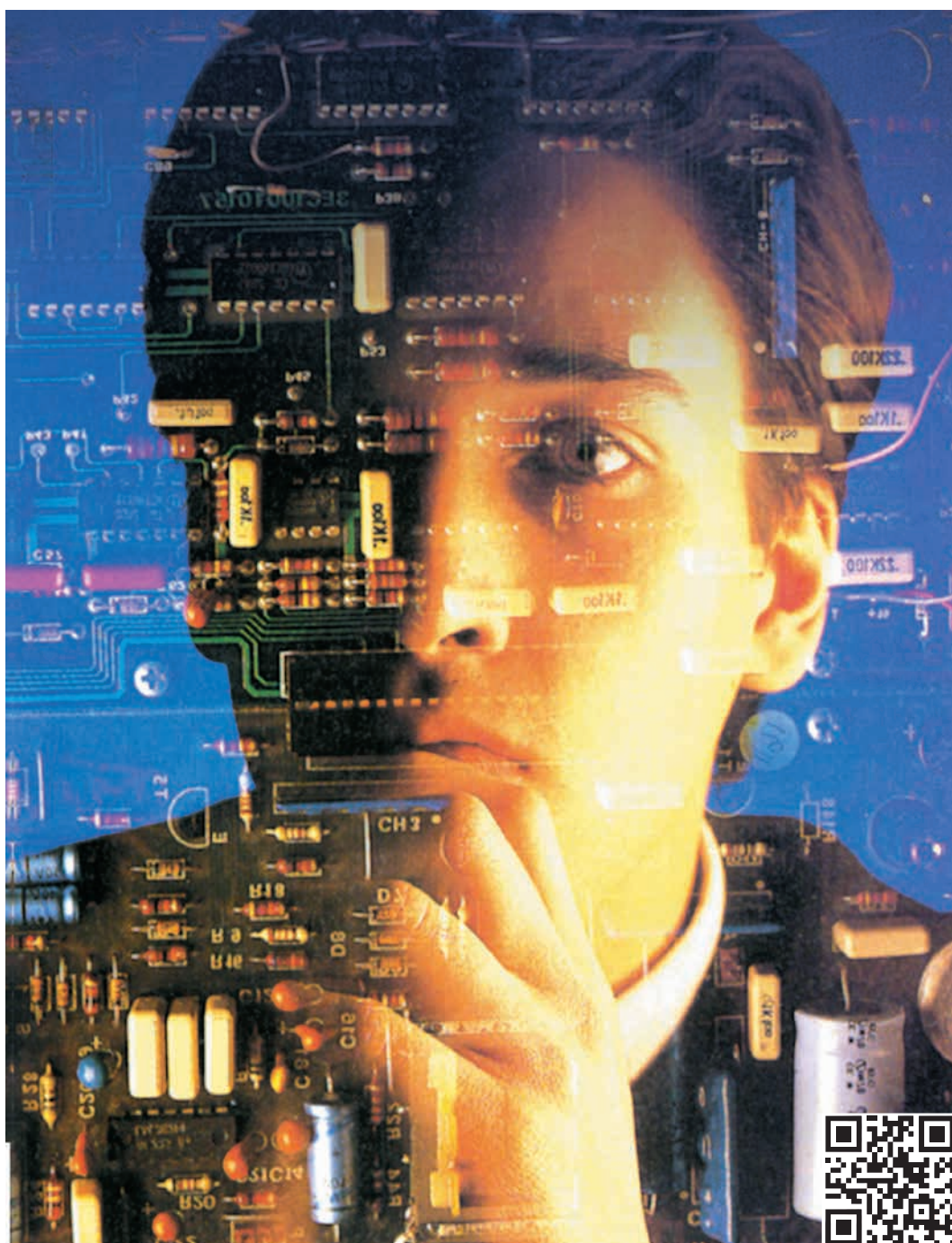
Факторы неблагоприятного прогноза при новой коронавирусной инфекции; особенности течения пневмоний, вызванных SARS-CoV-2, у госпитализированных пациентов

РЕВМАТОЛОГИЯ

Влияние интерлейкина-17 на патогенез и риски развития сердечно-сосудистых заболеваний при спондилоартритах; магнитно-резонансная томография как дополнительный инструмент выбора терапии при лечении остеоартрита

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Персонализированная инсулинотерапия при сахарном диабете 2 типа у пациентов с морбидным ожирением; лекарственно-индуцированная гипокалиемия: причины, механизмы, лечение; ведение острой неосложненной и рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей



СМОТРИ НА МЕНЯ

СВОБОДА ДВИЖЕНИЯ
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА*

СДЕЛАЙТЕ КОЗЭНТИКС ПРЕПАРАТОМ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ГИБП ПРИ АС и ПсА^{1,2}

- Торможение структурного прогрессирования^{3,4} при АС³ и ПсА⁴
- Стабильный и клинически значимый[#] ответ при АС⁵ и ПсА⁶
- Благоприятный профиль безопасности^{7,8}

ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ПОЛНОСТЬЮ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К ИНТЕРЛЕЙКИНУ 17А^{9,10}

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КОЗЭНТИКС. Секукинумаб. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, РУ № 003715. Раствор для подкожного введения, 150 мг/мл РУ ЛП-003780. **Примечание для врача.** Перед началом применения ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. **Показания к применению.** Лечение псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия. Лечение активного псориазического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами. Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию. **Способ применения и дозы.** Лечение псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия: рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе в виде подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждая доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг. Лечение активного псориазического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами: рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. В зависимости от клинического ответа дозу препарата можно увеличить до 300мг. **Противопоказания.** Тяжелые реакции гиперчувствительности к секукинумабу или к другим вспомогательным веществам препарата. Клинические значимые инфекции в стадии обострения (например, активный туберкулез). Возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. Беременность и период грудного вскармливания. Особые указания и меры предосторожности. **Инфекции:** следует соблюдать осторожность при решении вопроса о применении препарата Козэнтикс у пациентов с хроническими инфекциями или с наличием в анамнезе рецидивирующей инфекции. В случае развития тяжелой инфекции

пациент должен находиться под наблюдением, препарат Козэнтикс не следует вводить до разрешения инфекции. До начала лечения препаратом Козэнтикс должно быть принято решение о проведении противотуберкулезной терапии у пациентов с латентными формами туберкулеза. Применение препарата у пациентов с туберкулезом в активной фазе противопоказано. **Воспалительные заболевания кишечника:** следует тщательно наблюдать пациентов с воспалительным заболеванием кишечника в активной фазе фоне лечения препаратом Козэнтикс. **Реакции гиперчувствительности:** в клинических исследованиях отмечены редкие случаи реакций гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций, применение препарата Козэнтикс следует немедленно прекратить, необходимо немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию. **Поскольку съемный колпачок предварительно заполненного шприца с устройством для пассивной защиты иглы/предварительно заполненного шприца в авторазгрузке содержит производное натурального каучукового латекса, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Козэнтикс у пациентов с индивидуальной переносимостью латекса. **Вакцинация:** не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами на фоне лечения препаратом Козэнтикс. **Беременность и период грудного вскармливания:** применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. **Побочное действие.** Очень часто (≥ 10%): инфекции верхних дыхательных путей; часто (от 1 до 10 %): герпетическая инфекция полости рта, риноррея, диарея, крапивница; частота неизвестна: кандидозная инфекция кожи и слизистых оболочек; нечасто (от 0,1 до 1%): кандидозная инфекция полости рта, грибовое поражение кожи стоп, наружный отит, нейтропения, конъюнктивит. Полный список нежелательных лекарственных реакций указан в инструкции по медицинскому применению. **Взаимодействие.** Препарат Козэнтикс нельзя применять одновременно с живыми вакцинами. В клинических исследованиях у пациентов с псориазом не отмечено лекарственного взаимодействия между секукинумабом и мидазоламом (субстратом изофермента CYP 3A4). Не выявлено лекарственного взаимодействия секукинумаба с метотрексатом и/или глюкокортикостероидами при их одновременном применении у пациентов с псориазическим артритом и анкилозирующим спондилитом. **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение.** Новартис Фарма АГ, Швейцария / Novartis Pharma AG, Switzerland. **Производитель. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, раствор для подкожного введения.** Все стадии производства: Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Switzerland. **Раствор для подкожного введения.** Вторичная упаковка, выпускающий контроль качества. Общество с ограниченной ответственностью «СКОПИНСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД» (ООО «СКОПИНФАРМ»), Россия.**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Козэнтикс РУ ЛП-003780 2. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):474-484 3. Braun J et al. Ann Rheum Dis. Published Online First: /annrheumdis-2016-209730
http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2016/12/13/annrheumdis-2016-209730.full.pdf Last accessed on 17.01.2018 4. Braun J, Baralaksos X, Deodhar AA, Poddubny D, Emery P, DeLicha EM, Tallozy Z, Porter B. Secukinumab Demonstrates Low Radiographic Progression and Sustained Efficacy through 4 Years in Patients with Active Ankylosing Spondylitis [abstract]. Arthritis Rheumatol 2017; 69 (suppl 10).
http://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-demonstrates-low-radiographic-progression-and-sustained-efficacy-through-4-years-in-patients-with-active-ankylosing-spondylitis/ Last accessed on 17.01.2018 5. Baralaksos X et al. RMD Open. 2019;5(2):e001005 6. Baralaksos X et al. Clin Exp Rheumatol 2016; 36(1):50-55 7. Sieper J et al. Secukinumab, a Monoclonal Antibody to Interleukin-17A, Significantly Improves Signs and Symptoms of Active Ankylosing Spondylitis: Results of a Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Trial With Subcutaneous Loading and Maintenance Dosing. ACR 2014, Abstract 336 8. Рудина 9. Novartis data on file. Cosentyx Periodic Safety Update Report (PSUR); 26 December 2017 – 25 December 2018. 19 February 2019 10. Reich K et al. J. Eur Acad Dermatol Venereol 2019;33(9):1733-1741 11. Marco-Ortega N et al. Ann Rheum Dis. 2019;78(suppl 2):873. Abstract FR0379. 12. ClinicalTrials.gov. A study comparing AN457 to placebo in subjects with a diagnosis of moderate to severe stable plaque psoriasis. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00669916. Accessed 6 September 2019. 13. Novartis Cosentyx® positive 16-week PREVENT results advance potential new indication for patients with axial spondyloarthritis [press release]. Basel, Switzerland. 17 September 2019. https://www.novartis.com/news-media-releases/novartis-cosentyx-positive-16-week-prevent-results-advance-potential-new-indication-patients-axial-spondyloarthritis. Accessed 23 April 2020. 14. Novartis Cosentyx® builds on its axSpA leadership with US label update for dosing flexibility in ankylosing spondylitis. Basel, Switzerland. 31 January 2020. https://www.novartis.com/news-media-releases/novartis-cosentyx-builds-its-axspa-leadership-us-label-update-dosing-flexibility-ankylosing-spondylitis. Accessed 23 April 2020.

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ИЗОБРАЖЕНИЯ НЕ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗОБРАЖЕНИЯМИ РЕАЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ. ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

PMJ

№ 11, 2020

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

медицинский редактор

И.А. Королева

М.В. Челюканова

редактор-корректор

Т.В. Дека

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 75 000 экз. Заказ № 283103

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

Цена свободная

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

Импакт-фактор РИНЦ 2018 – 0,628

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

28.09.2020

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «PMJ»

Журнал «PMJ» 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 наблюдений.

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 рецензируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

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

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 «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

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

Древалъ 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 Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

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

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Логотова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ГБУЗ МО МОНИИАГ, 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 «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАОУ 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

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

Федоскова Т.Г., д.м.н., зав. лабораторией молекулярных механизмов аллергии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

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

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАОУ 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 «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии 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 ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Геппе Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАОУ 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 «Южно-Уральский государственный медицинский университет» 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 «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

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

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Туровский А.Б., д.м.н., старший научный сотрудник ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» 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 «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

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

Содержание

КОРОНАВИРУСНАЯ БОЛЕЗНЬ

Особенности течения и факторы неблагоприятного прогноза коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями

В.И. Мазуров, И.З. Гайдукова, И.Г. Бакулин, О.В. Инамова, А.Ю. Фонтуренко, Р.Р. Самигуллина, А.И. Крылова, Е.К. Гайдукова 4

Особенности течения пневмоний, вызванных SARS-CoV-2, у госпитализированных пациентов: опыт Санкт-Петербурга

О.Н. Титова, В.А. Волчков, Н.А. Кузубова, А.Г. Козырев, А.Г. Черменский, Е.В. Волчкова 9

Оксигенотерапия при сердечно-сосудистых заболеваниях и инфекции COVID-19

Г.Б. Ухолкина 14

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Лекарственно-индуцированный дефицит электролитов. Часть 1.

Лекарственно-индуцированная гипокалиемия

О.Д. Остроумова, А.П. Переверзев, М.В. Клепикова 20

Инсулинотерапия при сахарном диабете 2 типа у пациентов с морбидным ожирением:

факторы эффективной компенсации нарушений углеводного обмена

М.В. Амосова, О.Ю. Гурова, И.В. Глинкина, Е.С. Малолеткина, В.В. Фадеев 30

Опыт лечения лекарственного поражения печени

Л.В. Тарасова, О.Л. Арямкина, Т.В. Волкова 35

РЕВМАТОЛОГИЯ

Влияние интерлейкина-17 на патогенез и риски развития сердечно-сосудистых заболеваний при спондилоартритах

Е.А. Василенко, В.И. Мазуров, И.З. Гайдукова, А.М. Дадалова, М.А. Королев, Е.К. Гайдукова 39

Магнитно-резонансная томография как дополнительный инструмент выбора терапии при лечении остеоартрита

И.З. Гайдукова, В.И. Мазуров, О.В. Инамова 43

Влияние секукинумаба на развитие дисфункции миокарда у пациентов с анкилозирующим спондилитом

Л.И. Фейсханова, С.А. Лапшина 49

Сердечно-сосудистая безопасность повторных назначений эторикоксиба при подагрическом артрите

И.З. Гайдукова, В.И. Мазуров, А.Ю. Фонтуренко, Р.А. Башкинов, М.С. Петрова, О.В. Инамова, А.А. Шаповалов, И.М. Нагирняк 54

ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Особенности иммунного ответа у больных внебольничной пневмонией с сочетанной сердечно-сосудистой патологией

О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, А.Л. Александров, В.Е. Перлей, К.А. Тихонова 59

Клинико-лабораторные аспекты аллергии на укусы комарами у детей Московского региона

Е.А. Рыбникова, И.В. Образцов, А.П. Продеус, Т.Г. Федоскова 64

МОЧЕПОЛОВЫЕ ИНФЕКЦИИ

Острый и рецидивирующий цистит. Что нам известно?

Л.А. Ходырева, А.В. Зайцев, А.Н. Берников, Ю.А. Куприянов, Р.В. Строганов, О.А. Арефьева 69

Бактериальный вагиноз. Возможные пути решения проблемы

И.Ю. Ильина, Ю.Э. Доброхотова 75

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ДЕЛО

Разработка методики количественного определения дубильных веществ в корнях ревеня лекарственного

К.Н. Семенюта, В.А. Куркин, А.А. Шмыгарева, А.Н. Саньков 78

Особенности течения и факторы неблагоприятного прогноза коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями

Академик РАН В.И. Мазуров^{1,2}, д.м.н. И.З. Гайдукова^{1,2}, профессор И.Г. Бакулин¹, к.м.н. О.В. Инамова^{1,2}, А.Ю. Фонтуренко¹, Р.Р. Самигуллина¹, к.м.н. А.И. Крылова², Е.К. Гайдукова²

¹ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург
²СПб ГБУЗ «КРБ № 25», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Введение: новая коронавирусная инфекция COVID-19 является малоизученной проблемой современной медицины и ревматологии. **Цель исследования:** на основании данных клинической практики изучить особенности течения инфекции COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (PЗ).

Материал и методы: проанализировали данные пациентов с достоверными иммуновоспалительными PЗ и подтвержденным инфицированием SARS-CoV-2 (n=31, 9 мужчин и 22 женщины). Период включения в исследование — 15 марта — 15 июня 2020 г.

Результаты исследования: тяжелое течение COVID-19 наблюдалось у 38,7% пациентов с PЗ, из них 49% были госпитализированы, 16% пациентов умерли. У всех умерших выявлена пневмония с поражением 75–100% легких, альвеолярно-капиллярным блоком, острым респираторным дистресс-синдромом и тяжелой дыхательной недостаточностью. У 4 из 5 умерших пациентов имел место синдром активации макрофагов, у 2 — в сочетании с сепсисом. На неблагоприятный прогноз COVID-19 влияла не столько текущая активность PЗ, сколько предсуществующее повреждение органов (терминальная почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и др.). Все умершие пациенты были лицами женского пола. У большинства умерших пациентов встречалось сочетание ожирения, артериальной гипертензии, хронической болезни почек, тромботических событий в анамнезе. Наличие ожирения любой степени более чем в 3 раза увеличивало риск неблагоприятного прогноза COVID-19 у пациентов с PЗ.

Заключение: иммуновоспалительные PЗ ассоциируются с увеличением летальности от тотальной или субтотальной COVID-ассоциированной пневмонии с развитием синдрома активации макрофагов и сепсиса при наличии повреждения внутренних органов (значимое снижение функции почек, ХСН и др.), в сочетании с наличием ожирения и сахарного диабета.

Ключевые слова: иммуновоспалительные заболевания, ревматические заболевания, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, коронавирус, пневмония, неблагоприятный прогноз.

Для цитирования: Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Бакулин И.Г. и др. Особенности течения и факторы неблагоприятного прогноза коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями. *PMJ.* 2020;11:4–8.

ABSTRACT

Patterns of COVID-19 infection course and factors of adverse prognosis in patients with immune-mediated inflammatory disease
V.I. Mazurov^{1,2}, I.Z. Gaidukova^{1,2}, I.G. Mazurov¹, O.V. Inamova^{1,2}, A.Yu. Fonturenko¹, R.R. Samigullina¹, A.I. Krylova², E.K. Gaidukova²

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

²Clinical Rheumatological Hospital No. 25, Saint-Petersburg

Background: the new COVID-19 infection is a poorly studied problem of modern medicine and rheumatology.

Aim: to study the patterns of COVID-19 infection course in patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (RD) on the basis of clinical practice data.

Patients and Methods: the analysis of data concerning patients with confirmed immune-mediated inflammatory RD and COVID-19 infection (n=31: 9 men and 22 women) was conducted. Enrollment period: 15.03.2020–15.06.2020.

Results: severe COVID-19 was observed in 38.7% of patients with RD: 49% of them were hospitalized and 16% of patients died. All the deceased patients had pneumonia with 75–100% lung damage, alveolar-capillary block syndrome, acute respiratory distress syndrome and severe respiratory failure. 4 out of 5 deceased patients had macrophage activation syndrome (MAS), whereas, two of them had MAS in combination with sepsis. The adverse prognosis of COVID-19 was influenced not so much by the current RD activity as by pre-existing organ damage (end-stage renal disease, chronic heart failure, etc.). All the deceased patients were female. Most of the deceased patients had a pathology of obesity, hypertension, chronic kidney disease, and a history of thrombotic events. The presence of obesity of any degree more than three times increased the risk of an adverse prognosis with COVID-19 in patients with RD.

Conclusion: immune-mediated inflammatory RD are associated with an increase in mortality from total or subtotal COVID-associated pneumonia in combination with MAS and sepsis in the setting of pre-existing internal organ damage (a significant decline of kidney function, chronic heart failure, etc.) and with the presence of obesity and diabetes.

Keywords: immune-mediated inflammatory diseases, rheumatic diseases, new coronavirus infection, COVID-19, coronavirus, pneumonia, adverse prognosis.

For citation: Mazurov V.I., Gaidukova I.Z., Mazurov I.G. et al. Patterns of COVID-19 infection course and factors of adverse prognosis in patients with immune-mediated inflammatory disease. *RMJ.* 2020;11:4–8.

ВВЕДЕНИЕ

Тяжелые внебольничные пневмонии являются одной из значимых проблем современной медицины, особенно в период эпидемий острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). За январь — апрель 2018 г. зарегистрировано 295 281 случай внебольничных пневмоний (201,32 на 100 тыс. населения) — на 25,1% выше показателя 2017 г. (160,88 на 100 тыс.) [1, 2].

Проблема заболеваемости инфекционными заболеваниями приобрела еще большую актуальность на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, которая ассоциируется с высокой смертностью, ее основными причинами могут быть дыхательная недостаточность (ДН), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), тромботические осложнения и др. [3]. Известно, что у части пациентов с COVID-19 формируется синдром «циткинового шторма», характеризующийся избыточной активацией макрофагов (СМ) и других иммунокомпетентных клеток, локальной или системной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (интерлейкины (ИЛ) -6, -1, -17 и др.), приводящих к нарушению альвеолярной перфузии, полиорганной недостаточности (ПОН) и ассоциирующихся со значимым увеличением смертности [4, 5]. Патогенетические механизмы развития COVID-19 могут проявляться нетипично в популяции пациентов, имеющих изменения врожденного или приобретенного иммунитета на фоне иммуновоспалительных заболеваний и/или проводимой иммуносупрессивной терапии. Наибольшее число данных собрано в отношении пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) (www.covidibd.org). Общее количество летальных исходов в группе ВЗК составило 4,6% (n=11). Летальность при язвенном колите (ЯК) составила 7%, а при болезни Крона (БК) — 3%. В группе пациентов с БК частота тяжелого COVID-19 была меньше, чем при ЯК (4% против 11%). О статистическом преобладании тяжелых форм COVID-19 и летальности при ЯК говорить в настоящее время пока рано, поскольку сбор данных только начался. Аналогичные данные практически отсутствуют для больных с ревматическими заболеваниями (РЗ).

Цель исследования — на основании данных реальной клинической практики изучить особенности течения коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с РЗ и выделить факторы, ассоциирующиеся с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом COVID-19 у данной категории пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные пациентов с достоверными РЗ и инфицированием COVID-19, за которое принимали наличие не менее двух положительных результатов полимеразно-цепной реакции (ПЦР) на наличие COVID-19, взятых с интервалом не менее суток. Период включения в исследование ограничен периодом 15 марта — 15 июня 2020 г.

Оценивали возраст и пол пациентов, нозологическую форму и активность РЗ, тяжесть течения COVID-19 (бессимптомное инфицирование, ОРВИ, пневмония без ДН, пневмония с ДН), исходы инфекции — выздоровление или смерть. Тяжелым течением считали такую COVID-инфекцию, которая привела к развитию пневмонии и/или летальному исходу. Оценивали уровень С-реактивного белка (СРБ) (мг/л) и другие лабораторные показатели при наличии.

Этические аспекты. Внесение данных пациентов в регистр проводилось в обезличенном виде — каждому пациенту присваивался индивидуальный номер. Исследование проводили с одобрения локального комитета по этике ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России и СПб ГБУЗ «КРБ № 25», с соблюдением федерального закона о персональных данных РФ с поправкой от 30.12.2017.

Статистический анализ. Статистическую обработку осуществляли с применением пакетов программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США), GraphPadPrizm 6 (Graphpad, США). Характер распределения данных оценивали с использованием критерия Шапиро — Уилка. Описание признаков с нормальным распределением представлено в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение; для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты даны в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me — медиана, $Q1$ и $Q3$ — первый и третий квартили. Для обработки данных с нормальным типом распределения использовали параметрические методы: t -тест для независимых группировок. При характере распределения данных, отличном от нормального, применяли непараметрические методы: критерий Манна — Уитни, критерий Вальда — Вольфовица, критерий χ^2 (точный критерий Фишера). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Суммарно в анализ включили 31 пациента с РЗ: 11 пациентов с ревматоидным артритом (РА), 6 — со спондилоартритами (СпА), 4 — с псориатическим артритом (ПсА), 2 — с остеоартритом (ОА), 2 — с недифференцированным артритом, 1 — с болезнью Стилла, 1 — с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (ЭПА), 1 — с системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом (АФЛС), 1 — с системным заболеванием соединительной ткани неуточненным, 1 — с болезнью Шегрена (БШ).

Легкое течение COVID-19 наблюдали у 19 (61,29%), тяжелое — у 12 (38,71%) пациентов. Пять пациентов (все — женского пола) погибли (41,66% из числа пациентов с тяжелым течением). У 10 наблюдали бессимптомное носительство вируса (32,2% от общего числа инфицированных и 52,6% из числа пациентов с легкой формой инфекции). Амбулаторно лечились 15 пациентов с РЗ и COVID-19 (все выздоровели). Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. При наличии множественных измерений для расчетов использовали показатель, максимально отклонившийся от нормальных референсных интервалов.

Особенности течения COVID-19 у умерших пациентов представлены в таблице 2. Следует обратить внимание на тот факт, что у всех умерших пациенток имела место пневмония с поражением 75–100% легких (рис. 1 и 2), ОРДС и тяжелая ДН, потребовавшие интубации трахеи и искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Снижение сатурации кислорода у всех умерших пациенток составило 50% и менее, альвеоло-капиллярное соотношение превышало 160 и было резистентно к кислородной поддержке. У 4 из 5 умерших пациенток имел место СМ: лихорадка, резистентная к комплексной терапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия, высокие значения ферритина (табл. 1), максимально достигшие 2200 мкг/л, снижение числа форменных элементов крови (максимальное снижение достигло $2,3 \times 10^{12}/л$ эритроцитов, $20 \times 10^9/л$ тромбоцитов и снижение лейкоцитов с 28 до $2 \times 10^9/л$ за сутки при отсут-

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики и коморбидные состояния пациентов с различной степенью тяжести течения COVID-19

Характеристика	Всего (n=31)	Степень тяжести COVID-19		p	Исход		p
		легкая (n=19)	тяжелая (n=12)		смерть (n=5)	выздоровление (n=26)	
Возраст, лет	50,84±12,18	54,75±11,06	48,41±12,47	>0,05	53,2±9,98	49,75±12,80	0,058
Мужчины, n (%)	9 (29)	4 (33,33)	5 (26,31)	>0,05	0 (0,00)	9 (34,61)	*
АГ, n (%)	11 (35,4)	7 (36,84)	4 (33,33)	>0,05	3 (60,00)	8 (30,77)	0,317
Аритмии, n (%)	8 (25,8)	5 (26,31)	3 (25,00)	>0,05	2 (40,00)	6 (23,07)	0,44
ХСН, n (%)	5 (16,21)	1 (5,26)	4 (33,33)	0,09	3 (60,00)	2 (7,69)	0,09
Тромбозы в анамнезе, n (%)	2 (6,4)	0 (0,00)	2 (16,67)	*	2 (40,00)	0 (0,00)	*
ЦВБ, n (%)	3 (9,68)	0 (0,00)	3 (25,00)	*	2 (40,00)	1 (3,85)	*
ОНМК, n (%)	3 (9,68)	1 (5,26)	2 (16,67)	*	2 (40,00)	1 (3,85)	*
СД, n (%)	8 (25,8)	4 (21,05)	4 (33,33)	0,67	3 (60,00)	5 (19,23)	0,09
Ожирение, n (%)	7 (22,5)	3 (15,79)	4 (33,33)	0,012	3 (60,00)	4 (15,38)	0,01
ХБП, n (%)	6 (5,69)	2 (10,53)	4 (33,33)	0,173	3 (60,00)	3 (11,53)	0,0269
СРБ, мг/л	64,8±49,83	33,99±26,41	101,69±40,36	0,026	103,28±35,99	44,61±39,99	0,039
Ферритин сыворотки крови, мкг/л**	310±123,3	253±120,2	1100±446	0,001	1100±446	289±121,1	<0,001
Кислородотерапия через маску / носовой катетер, n (%)	18 (58)	6 (33,3)	12 (100)	0,03	12 (100)	6	<0,001
ИВЛ (интубация трахеи), n (%)	5 (16,1)	0	5 (100)	0,0001	5 (100)	0	<0,001

Примечание. * — сравнение невозможно из-за малого размера выборки. ** — ферритин определен у 17 пациентов (12 — с тяжелым течением, 5 — с легким). АГ — артериальная гипертензия; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЦВБ — цереброваскулярная болезнь; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения когда-либо; СД — сахарный диабет; ХБП — хроническая болезнь почек; СРБ — С-реактивный белок, ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

ствии антител к указанным форменным элементам), повышение уровня аспаратаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы втрое и более относительно верхней границы нормы. У 2 умерших пациенток имелось сочетание «цитокинового шторма» с сепсисом (значения прокальцитонина крови составили 8,9 и 9,3 нг/мл соответственно), из крови высеивали *Acinetobacter* и золотистый стафилококк, панрезистентные штаммы. Всем пациенткам назначали внутривенную терапию карбапенемами, аминогликозидами, макролидами, фторхинолонами, метронидазолом и противогрибковыми средствами, в т. ч. в их сочетаниях. У 4 пациенток из 5 был повышен уровень ИЛ-6 сыворотки крови (повышение составило от 240 до 400 пг/мл при норме до 40 пг/мл).

У трех из 5 умерших пациенток имело место одностороннее сочетание коморбидных состояний: наличие сахарного диабета (СД), хронической болезни почек (ХБП) (у 2 пациенток — терминальной 5 ст., у 1 — 2 ст.), избыточной массы тела, ХСН, артериальной гипертензии (АГ), у 2 — в сочетании с тромботическими событиями в анамнезе. Следует отметить тот факт, что 4 из 5 умерших пациенток имели РЗ, ассоциированные с нарушением В-клеточного звена иммунитета (РА, БШ, ЭГПА, СКВ с АФЛС). Только 1 умершая пациентка имела заболевание, ассоциированное с дефектом Т-клеточного звена иммунитета (аксиальный СПА). Эта пациентка была единственной из умерших, у которой непосредственной причиной смерти была не ДН с ПОН на фоне САМ, а осложнение лечения антикоагулянтами — геморрагический инсульт (на фоне разрешения пневмонии) (табл. 2).

При анализе факторов, ассоциирующихся с тяжелым течением COVID-19, установили, что наличие ожирения любой степени повышает риск тяжелого течения (относительный риск (ОР) = 3,450, 95% доверительный интервал (ДИ)

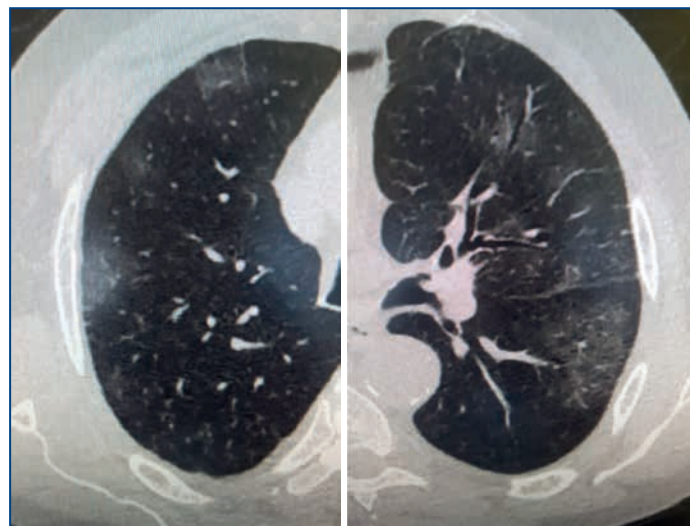


Рис. 1. Компьютерная томограмма легких пациента 45 лет с ревматоидным артритом и COVID-19-ассоциированной пневмонией без дыхательной недостаточности (поражения по типу «матового стекла» слева и «кленового листа» справа), исход — выздоровление

1,441–8,258) и ассоциируется с летальным исходом (отношение шансов (ОШ) = 10,8, 95% ДИ 1,644–70,97). Активность РЗ не была взаимосвязана с исходом COVID-19. Три из 5 умерших пациенток имели тяжелые стадии ХБП и ХСН.

Все пациенты на момент болезни или в анамнезе получали нестероидные противовоспалительные препараты в разных режимах и дозах, 18 пациентов получали глюкокортикоиды (ГК), 5 — метотрексат, 3 — сульфасалазин; лефлуноמיד, гидроксихлорохин и азатиоприн, 1 — тофацитиниб.

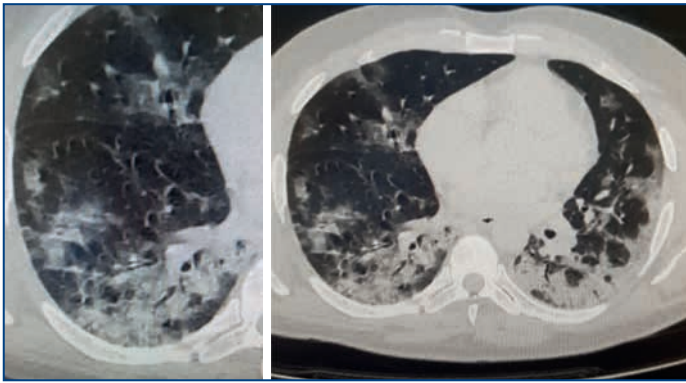


Рис. 2. Компьютерная томограмма легких пациентки 60 лет с ревматоидным артритом и COVID-19-ассоциированной пневмонией с развитием дыхательной недостаточности и летальным исходом — консолидация очагов, симптом «булыжной мостовой»

Генно-инженерная биологическая терапия назначалась 9 пациентам (4 — с легким течением COVID-19, 5 — с тяжелым течением). Лечение РЗ разными группами препаратов не было ассоциировано с тяжестью течения инфекции COVID-19 ($p > 0,05$ для всех межгрупповых сравнений).

Интересно, что в проанализированной нами выборке не было случаев новых тромботических событий, что может объясняться применением прямых антикоагулянтов у всех пациентов с тяжелыми формами инфекции. Привлекает внимание высокая частота геморрагических осложнений на фоне тяжелого течения COVID-19, вплоть до летальных (одна пациентка умерла от кровоизлияния в ствол мозга, у другой погибшей был геморрагический асцит, панкреатит и множественные гематомы, включая подпапневротическую, потребовавшую оперативной ревизии (пациентка 4) (табл. 2).

Клинические наблюдения поражения легких, по данным компьютерной томографии и рентгенографии, при COVID-ассоциированных изменениях легких представлены на рисунках 1–3.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Коронавирусная инфекция COVID-19 является малоизученным вирусным заболеванием, которое ассоциируется с высокой смертностью, в т. ч. у пациентов с РЗ [6, 7]. По данным исследования, включившего 600 пациентов с РЗ и COVID-19 из 40 стран мира, около 49% пациентов были госпитализированы, а 9% умерли. Полученные нами дан-

ные демонстрируют сопоставимую частоту госпитализаций пациентов с РЗ и COVID-19 (50%) при тенденции к большей смертности в выборке оцененных нами пациентов (16%) по сравнению с международным регистром. Важным представляется тот факт, что, по данным международного регистра, основными факторами риска госпитализаций для пациентов с РЗ или гастроэнтерологическими иммуновоспалительными заболеваниями является применение ГК, которые получали 18 из 31 включенного в наш анализ пациента. Вместе с тем ассоциации неблагоприятного прогноза с приемом ГК мы не выявили, что может быть связано с небольшим размером выборки или с различиями популяций. По данным другого международного регистра, тяжелое течение новой коронавирусной инфекции не ассоциируется с применением ГК, но взаимосвязано с применением синтетических противоревматических болезнь-модифицирующих препаратов — подобные взаимосвязи мы также не наблюдали [6, 7]. Исследований, посвященных анализу коморбидных состояний у пациентов с РЗ и COVID-19, в современных базах цитирования Pubmed и РИНЦ мы не нашли. Данные по изучению факторов риска для неблагоприятного течения COVID-19 и ВЗК однозначно свидетельствуют о значимой роли коморбидности в увеличении риска неблагоприятного исхода при ВЗК.

Полученные нами результаты согласуются с общемировой практикой — основной причиной смерти от COVID-19 является тотальная или субтотальная пневмония с ОРДС, альвеоло-капиллярным блоком, САМ и сепсисом, в совокупности приводящим к ПОН и смерти. Интересно, что активность РЗ на прогноз влияет не прямо (мы не установили прямой взаимосвязи между активностью и исходом), а косвенно, через хроническое повреждение жизненно важных органов (особенно почек и сердечно-сосудистой системы).

Согласно полученным данным с увеличением риска неблагоприятного течения COVID-19 ассоциируются не особенности лечения РЗ, а женский пол и наличие коморбидных состояний. Так, наличие ожирения любой степени выраженности ассоциируется с более чем трехкратным увеличением риска тяжелого течения COVID-19 и десятикратным увеличением риска смерти, непосредственной причиной которой явилось сочетание ДН и ПОН. Помимо ожирения большинство умерших пациенток имели СД, АГ и ХБП, у 2 из 5 умерших пациенток имелись тромботические осложнения в анамнезе. Ни у одного из выздоровевших пациентов подобного сочетания коморбидных состояний не наблюдалось. Согласно данным литературных источников СД и метаболический синдром усугубля-



Рис. 3. Положительная рентгенологическая динамика (12.06.2020, 19.06.2020 и 25.06.2020) у пациента 43 лет с COVID-19-ассоциированной пневмонией (исходное поражение — 25–49%) и псориатическим артритом, исход — выздоровление

Таблица 2. Характеристика пациентов с ревматическими заболеваниями, COVID-19 и смертельным исходом

№	Заболевание	Возраст, г	Пол	Форма COVID-19	Длительность РЗ, г	Активность РЗ	СРБ, мг/мл	Сопутствующие заболевания	Терапия РЗ * до начала COVID-19	Терапия COVID-19	Непосредственная причина смерти
1	БШ	63	ж	ПН с ДН	-	Умеренная	88	АГ, лимфома в анамнезе (излечена за 15 лет до настоящего момента)	Ритуксимаб в/в 500 мг 2 раза в 2 нед. каждые 6 мес., ГК 10 мг/сут	ПВТ, АБ, КТ/ИВЛ, ИФН, АК, ТЦ	ДН с ПОН
2	РА	60	ж	ПН с ДН, сепсис	-	Умеренная	102	СД, ожирение, АГ, ХСН, ХБП 5 ст.	Абатацепт в/в 10 мг/кг каждые 4 нед., ГК 5 мг/сут	ПВТ, АБ, КТ/ИВЛ, ИФН, АК, ТЦ, гемодиализ	ДН с ПОН
3	ЭГПА	56	ж	ПН с ДН	> 3	Высокая	112,7	СД, ожирение, АГ, ХСН, ХБП 2 ст., тромбозы в анамнезе	Циклофосфамид в/в суммарно 800 мг, ГК 20 мг/сут	ПВТ, АБ, КТ/ИВЛ, ИФН, АК, ТЦ	ДН с ПОН
4	СКВ и АФЛС	38	ж	ПН с ДН, сепсис	20	Умеренная	156	СД, ожирение, АГ, ХСН, ХБП 5 ст., тромбозы в анамнезе, ОНМК в анамнезе, беременность 26–27 нед. (разрешена кесаревым сечением на фоне COVID-19 в условиях тотальной ПН с ДН)	Гидроксихлорохин внутрь по 200 мг/сут, ГК 15 мг/сут	ПВТ, АБ, КТ/ИВЛ, ИФН, АК, ТЦ, гемодиализ	ДН с ПОН
5	СпА	49	ж	ПН без ДН	0,5	Высокая	57,7	Нет	Сульфасалазин 500 мг/сут, эторикоксиб 90 мг/сут	ПВТ, АБ, КТ, ИФН, АК	ГИ на фоне АК

Примечание. БШ — болезнь Шегрена; РА — ревматоидный артрит; ЭГПА — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; СКВ с АФЛС — системная красная волчанка с антифосфолипидным синдромом; СпА — спондилоартрит; АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; СРБ — С-реактивный белок; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХБП — хроническая болезнь почек; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ГК — глюкокортикоиды; ПВТ — противовирусная терапия (лопинавир + ритонавир, осельтамивир и др.); ПН — пневмония; ДН — дыхательная недостаточность (острая ДН со снижением сатурации кислорода $\leq 50\%$); АБ — антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия внутривенно; КТ/ИВЛ — кислородотерапия / искусственная вентиляция легких путем интубации трахеи; ИФН — интерфероны; АК — прямые антикоагулянты; ТЦ — тоцилизумаб 8 мг/кг массы тела; ПОН — полиорганная недостаточность; ГИ — геморрагический инсульт; * — вся иммуносупрессивная терапия после начала COVID-19 была прервана, за исключением ГК.

ют тяжесть вирусной инфекции, нарушая В-клеточный иммунитет и баланс провоспалительных цитокинов [9–11]. При этом наличие активной вирусной инфекции, в свою очередь, усугубляет выраженность нарушений обмена глюкозы, замыкая «патологический круг», приводящий пациентов с COVID-19 к неблагоприятному исходу [9–11].

Патогенетические взаимосвязи вирусной пневмонии, ожирения, СД, ХБП и тромботических событий сложны и многообразны. Немаловажную роль в них играют гипотензивные вещества. Нам недоступны данные о характере принимавшихся нашими пациентами гипотензивных препаратов. Вместе с тем нельзя исключить применение пациентами ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокада которого увеличивает вероятность адгезии вируса к клеткам альвеол и тонкого кишечника и увеличивает риск неблагоприятного прогноза инфекции [11].

Важным представляется установление нами особенностей распределения умерших от COVID-19 пациентов по нозологиям РЗ с явным преобладанием заболеваний с В-клеточным механизмом патогенеза (РА, СКВ, системные васкулиты) над Т-клеточными заболеваниями (СпА, ПсА и др.). Указанное распределение требует дальнейшего наблюдения и косвенно подтверждает данные некоторых исследований, показавших ведущую роль дефекта В-клеточного звена иммунитета в развитии тяжелых форм COVID-19. Полученные результаты представляются полезными для понимания сложных взаимосвязей новой коронавирусной инфекции и РЗ.

Выводы

1. Тяжелое течение коронавирусной инфекции наблюдали у 38,7% пациентов, 49% пациентов были госпитализированы, 16% пациентов умерли.
2. Среди умерших пациентов преобладали пациенты с РА, СКВ и АФЛС, системными васкулитами (80%).
3. У всех умерших имела место пневмония с поражением 75–100% легких с формированием альвеолярно-капиллярного блока, ОРДС и тяжелой ДН, потребовавшей интубации и ИВЛ. У 4 из 5 умерших пациенток имел место САМ, у 2 — в сочетании с сепсисом.
4. На неблагоприятный прогноз COVID-19 влияет не столько текущая активность РЗ, сколько существующее повреждение органов (нарушение функции почек, ХСН и др.).
5. Все умершие пациенты были лицами женского пола; у большинства умерших из коморбидных состояний встречалось сочетание ожирения, АГ, ХБП, тромботических событий в анамнезе.
6. Наличие ожирения любой степени более чем в 3 раза увеличивало риск неблагоприятного прогноза течения коронавирусной инфекции у пациентов с РЗ.

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

Особенности течения пневмоний, вызванных SARS-CoV-2, у госпитализированных пациентов: опыт Санкт-Петербурга

Профессор О.Н. Титова¹, профессор В.А. Волчков², д.м.н. Н.А. Кузубова¹,
к.м.н. А.Г. Козырев¹, к.м.н. А.Г. Черменский¹, Е.В. Волчкова³

¹ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Введение: одним из типичных проявлений новой коронавирусной инфекции (COVID-19) является пневмония.

Цели исследования: оценить особенности течения пневмонии у больных COVID-19 и проанализировать результаты лечения в зависимости от проводившейся терапии.

Материал и методы: были изучены медицинские документы госпитализированных больных пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 (n=229), из них сформированы 3 группы: I (n=86) — пациенты, выписанные с клинико-лучевым улучшением и не наблюдавшиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ); II (n=55) — пациенты, которые были выписаны, но в ходе лечения курировались в ОРИТ; III (n=88) — случаи с летальным исходом.

Результаты исследования: больные из группы III были старше по сравнению с пациентами из групп I и II (p<0,001) и страдали хотя бы одной сопутствующей патологией, преимущественно кардиологической или психоневрологической. Группы II и III по сравнению с группой I характеризовались более выраженным на день госпитализации снижением уровня сатурации крови кислородом (p<0,001), а также повышением отношения нейтрофилов к лимфоцитам в периферической крови (p<0,001), скорости оседания эритроцитов (p=0,045 для I/II и p=0,019 для I/III групп) и концентрации С-реактивного белка (p<0,001). Подгруппы, получавшие или не получавшие уминофеновир, достоверно различались в отношении потребности в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (p=0,013) и количества случаев с летальным исходом (p=0,002); в большей степени это касалось пациентов, которым требовалось лечение в ОРИТ. Применение лопинавира/ритонавира в подгруппе больных, которым требовалась ИВЛ, ассоциировалось со снижением количества случаев смерти, p=0,044.

Выводы: вероятность летального исхода у больных пневмониями, вызванными SARS-CoV-2, увеличивалась с возрастом и при сопутствующей кардиологической и психоневрологической патологии. Предикторами тяжелого течения пневмонии были выраженные лабораторные отклонения на день госпитализации. Тенденция к снижению частоты летальных исходов в подгруппах пациентов с тяжелым течением COVID-19, которым назначались лопинавир/ритонавир и уминофеновир, требует дополнительного изучения.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, пневмония, тяжелое течение, сатурация крови кислородом, отношение нейтрофилов к лимфоцитам, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, лопинавир, ритонавир, уминофеновир.

Для цитирования: Титова О.Н., Волчков В.А., Кузубова Н.А. и др. Особенности течения пневмоний, вызванных SARS-CoV-2, у госпитализированных пациентов: опыт Санкт-Петербурга. ПМЖ. 2020;11:9–13.

ABSTRACT

Patterns of the pneumonia course caused by SARS-CoV-2 on inpatient basis: clinical experience in St. Petersburg

O.N. Titova¹, V.A. Volchkov², N.A. Kuzubova¹, A.G. Kozyrev¹, A.G. Chermenskii¹, E.V. Volchkova³

¹Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg

²Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg

³Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg

Background: one of the typical manifestations of a new coronavirus infection (COVID-19) is pneumonia.

Aim: to evaluate the patterns of pneumonia course in patients with COVID-19 and analyze the results of treatment depending on its type.

Patients and Methods: the medical documents of hospitalized patients with pneumonia caused by SARS-CoV-2 (n=229) were studied. Three groups were formed: I group (n=86) — patients who were discharged with clinical improvement and were not observed in the intensive care unit (ICU); II group (n=55) — patients who were discharged but were in the ICU during treatment; III group (n=88) — cases with a fatal outcome.

Results: patients from group III were older compared to groups I and II (p<0.001), and suffered from at least one concomitant pathology, mainly cardiological or neuropsychiatric. Groups II and III compared to group I were characterized by a more pronounced decrease in oxygen saturation on the day of hospitalization (p<0.001), as well as by the increase in the neutrophil-lymphocyte ratio in peripheral blood (p<0.001), the rate of erythrocyte sedimentation (p=0.045 for I/II and p=0.019 for I/III) and C-reactive protein concentration (p<0.001). Subgroups that received or did not receive umifenovir significantly differed in relation to the need for artificial lung ventilation (ALV) (p=0.013) and the number of cases with fatal outcome (p=0.002). This was more the case for patients who needed treatment in ICU. The use of lopinavir/ritonavir in the subgroup of patients who required ALV was associated with a decrease in the number of fatal outcomes, p=0.044.

Conclusions: *the probability of a fatal outcome in patients with pneumonia caused by SARS-CoV-2 increased with ageing and underlying cardiological and neuropsychiatric pathology. Predictors of severe pneumonia were significant laboratory signs on the day of hospitalization. The downward trend towards mortality in the subgroups of patients with severe COVID-19 prescribed with lopinavir/ritonavir and umifenovir requires further study.*

Keywords: *COVID-19, SARS-CoV-2, pneumonia, severe course, oxygen saturation, neutrophil-lymphocyte ratio, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, lopinavir, ritonavir, umifenovir.*

For citation: *Titova O.N., Volchkov V.A., Kuzubova N.A. et al. Patterns of the pneumonia course caused by SARS-CoV-2 on inpatient basis: clinical experience in St. Petersburg. RMJ. 2020;11:9–13.*

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19), начавшаяся в декабре 2019 г. в Китае, привела уже к миллионам случаев заболеваний и сотням тысяч летальных исходов. Одним из типичных проявлений болезни, во многом определяющих прогноз, является пневмония, которая часто осложняется острой дыхательной недостаточностью, респираторным дистресс-синдромом, сепсисом, инфекционно-токсическим шоком [1].

«Прообразом» настоящей пандемии были вспышки заболеваний, вызванных другими коронавирусами. В 2002–2004 гг. возбудитель SARS-CoV привел к многочисленным случаям атипичной пневмонии, преимущественно в Китае, с тяжелым острым респираторным синдромом (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS). С 2012 г. сопоставимые случаи, виновником которых стал MERS-CoV, регистрируются на Ближнем Востоке (Middle-East Respiratory Syndrome, MERS). Относительный уровень летальности от инфекций, провоцируемых вирусами SARS-CoV и MERS-CoV, заметно превышает аналогичный показатель для COVID-19, но число заболевших было значительно меньше и ограничивалось тысячами [2–4].

Несмотря на сходство трех возбудителей, а также вызываемых ими клинических проявлений, в арсенале врачей до сих пор нет лекарственных средств с подтвержденной в рандомизированных исследованиях противовирусной активностью. Вместе с тем многочисленные клинические рекомендации, включая федеральные, содержат указания на целесообразность применения ряда препаратов для этиологического и патогенетического лечения COVID-19 [5].

Цель исследования — оценить особенности течения пневмонии и результаты лечения в зависимости от проводившейся терапии у госпитализированных больных COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были проанализированы медицинские карты 229 больных пневмониями с указанием в диагнозе на подтвержденную или неподтвержденную инфекцию COVID-19 (коды U07.1 или U07.2 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра). Все пациенты были госпитализированы в апреле — июне 2020 г. в СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2».

Медицинские документы отбирались таким образом, чтобы сформировать 3 группы, относительно сопоставимые по численности:

- I — пациенты, которые были выписаны с клинико-лучевым улучшением, для достижения которого не потребовалось наблюдения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ);
- II — пациенты, которые были выписаны с клинико-лучевым улучшением, но в ходе лечения курировались в ОРИТ;
- III — случаи с летальным исходом.

Одной из задач нашего исследования являлось уточнение демографических характеристик пациентов как во всей выборке, так и в сформированных группах.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6.0 for Windows. Поскольку предварительная проверка с помощью критерия Шапиро — Уилка не подтвердила во всех случаях нормальность распределения, количественные показатели были представлены в виде медианы Me, 25-го и 75-го перцентилей (Q25; Q75). Дальнейший анализ выполнялся с помощью методов непараметрической статистики (критерии Манна — Уитни, Краскелла — Уоллиса, оценка корреляции по Спирмену). Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди пациентов оказалось 128 мужчин (56%) и 101 женщина (44%), медиана их возраста составила 66 (57; 79) лет (рис. 1). Следует заметить, что мужчины в анализируемой выборке оказались заметно младше по сравнению с женщинами (медианы возраста 63 (53; 71) и 71 (61; 82) соответственно, $p < 0,001$).

Диагноз COVID-19 (код U07.1) был подтвержден ПЦР-методом в 145 случаях (63%), не подтвержден (код U07.2) — в 84 случаях (37%).

Код U07.2 преимущественно фигурировал у тех больных, которые выписывались из стационара с клинико-рентгенологическим улучшением, но еще до получения всех результатов проводившегося вирусологического обследования, уточнить итоги которого по доступной медицинской документации не представлялось возможным. У 13 пациентов, госпитализированных в первых числах апреля, SARS-CoV-2 ПЦР-методом выявлен не был, но следует отметить, что мазки у них брались лишь однократно.

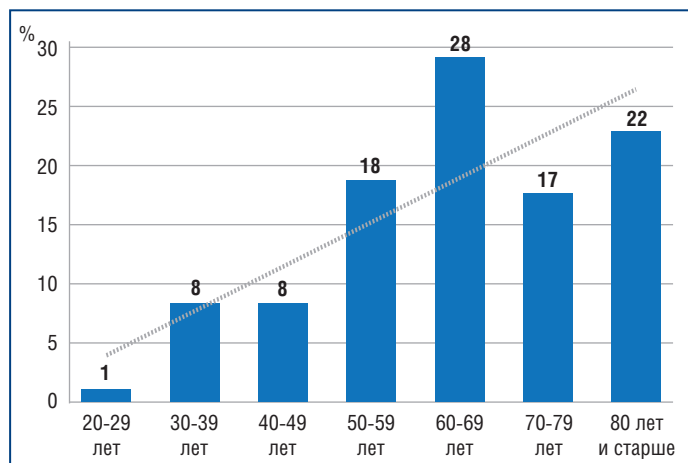


Рис. 1. Распределение обследованных больных по возрасту

Длительность госпитализации для всей выборки составила 16 (11; 21) койко-дней.

Из числа проанализированных случаев 88 (38%) закончились летальным исходом. Обращает на себя внимание, что среди погибших больных диагноз COVID-19 был подтвержден, в т. ч. при посмертной лабораторной диагностике, в 97% случаев.

В 114 случаях (50%) больные в ходе госпитализации направлялись в ОРИТ, где 61 пациенту (27%) потребовалось назначение искусственной вентиляции легких (ИВЛ). 59 человек из числа тех, кто направлялся в ОРИТ, скончались, причем 47 из них требовалось проведение ИВЛ. Из 88 умерших больных 29 человек в ОРИТ не наблюдались, 41 — не получал ИВЛ.

У 8 пациентов в период госпитализации развился инфаркт миокарда, у 4 — острый коронарный синдром (ОКС), у 1 — кардиомиопатия, у 4 — острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), у 14 — тромбоз эмболия легочной артерии (ТЭЛА) и у 2 — периферических сосудов, у 1 — геморрагический васкулит, у 1 — острый панкреатит, у 1 — эпизод делириозного состояния. Осложнения имели неблагоприятное прогностическое значение: из 36 перечисленных случаев в 34 случаях больные курировались в ОРИТ, а в 20 — скончались.

Таким образом, группу I, где течение заболевания оказалось наиболее благоприятным, составили 86 человек, в т. ч. 49 мужчин (57%) и 37 женщин (43%), медиана их возраста составила 63 (55; 69) года; группа II, где пациенты выжили, но течение болезни оказалось более тяжелым, насчитывала 55 человек, в т. ч. 35 мужчин (64%) и 20 женщин (36%), медиана возраста — 63 (44; 69) года. 14 пациентов из группы II получали ИВЛ, в группе III с фатальным исходом было 88 человек, в т. ч. 44 мужчины (50%) и 44 женщины (50%), медиана возраста — 74 (65; 83) года. 59 скончавшихся пациентов наблюдались в ОРИТ, 29 — не наблюдались, 47 — получали ИВЛ, 41 — не получал.

Продолжительность наблюдения в ОРИТ в среднем составила 6 (2; 10) койко-дней, в т. ч. 7 (3; 13) в группе II и 5 (1; 8) в группе III.

Как показал проведенный анализ, больные из группы III были существенно старше больных из групп I и II ($p < 0,001$ в обоих случаях). Однако возраст не ассоциировался достоверно с необходимостью наблюдения в ОРИТ и проведением ИВЛ. По полу группы также не отличались.

Большинство пациентов имели фоновые сочетанные заболевания. Наиболее показательна эта тенденция была в группе III. Все больные в этой группе страдали хотя бы одной сопутствующей патологией, чаще всего — кардиологическими и психоневрологическими (преимущественно — цереброваскулярными) заболеваниями (рис. 2).

Группы различались между собой в частотах хронической кардиологической и психоневрологической патологии ($p < 0,001$). Присутствие кардиологических заболеваний умеренно коррелировало с летальным исходом, $r = 0,32$ (0,38 для больных, наблюдавшихся в ОРИТ, и 0,61 для больных, получавших ИВЛ). Корреляция между наличием сопутствующей психоневрологической патологии и летальным исходом была слабой — $r = 0,30$ для всей выборки и 0,24 для больных, наблюдавшихся в ОРИТ (для больных, получавших ИВЛ, достоверность различий отсутствовала). В отношении сахарного диабета (СД) и ожирения, респираторных и онкологических болезней, вирусного гепатита и ВИЧ-инфекции группы оказались сопоставимыми.



Рис. 2. Сопутствующие заболевания у больных, скончавшихся от COVID-19 (группа III)

Эпидемиологический анамнез был отягощен у 89 больных, не отягощен — у 115 больных, не уточнен — в 25 случаях.

Время от появления первых жалоб до госпитализации было уточнено у 200 больных. В некоторых случаях было трудно судить, шла ли речь о симптомах COVID-19 или жалобы отражали ухудшение течения фоновых заболеваний. Тем не менее, если основываться на записях в медицинских картах, этот показатель составил 6 (3; 8) дней и в 3 группах выглядел сопоставимым. Достоверность различий появлялась лишь при сравнении объединенных групп I и II с группой III, 6 (4; 8,5) и 5 (3; 7), $p = 0,04$. Вероятно, меньшее время до госпитализации означало более агрессивное развитие инфекции.

80 пациентов на догоспитальном этапе принимали антибактериальные и/или противовирусные средства, 87 — не лечились; анамнестические сведения о лечении 62 больных в медицинских картах отсутствовали. В отношении предшествующей терапии группы между собой не отличались.

В 154 случаях (67%) общее состояние больных при поступлении в стационар характеризовалось как средней степени тяжести, в 75 (33%) — как тяжелое. Более тяжелое состояние уже при госпитализации повышало вероятность пребывания в ОРИТ ($p < 0,001$), проведения ИВЛ ($p = 0,002$) и летального исхода ($p < 0,001$).

Преимущественно диагноз пневмонии подтверждался уже в день госпитализации, лишь в 5 случаях пневмония была диагностирована позднее — через 4–14 дней. Следует отметить, что состояние этих 5 больных при поступлении не было тяжелым, никто из них не наблюдался в ОРИТ и не получал ИВЛ, однако один из пациентов скончался.

Клинико-лабораторные показатели больных при поступлении в стационар приведены в таблице 1. Группы I, II и III существенно различались по уровню сатурации крови кислородом, количеству лейкоцитов в периферической крови, составу лейкоцитарной формулы, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрации С-реактивного белка.

Дополнительно было оценено отношение нейтрофилы/лимфоциты в периферической крови, высокое значение которого считается неблагоприятным прогностическим признаком. По величине этого показателя группы вновь заметно отличались друг от друга. Прослеживалась зависимость отношения нейтрофилы/лимфоциты и вероятности пребывания в ОРИТ ($p < 0,001$), проведения ИВЛ ($p < 0,001$) и летального исхода ($p < 0,001$).

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики больных при госпитализации

Характеристика	Все больные, n=229	Группа I, n=86	Группа II, n=55	Группа III, n=88	p_{II}	p_{III}
Температура тела, °C	36,9 (36,6; 37,5)	37,0 (36,6; 37,7)	37,1 (36,6; 37,5)	36,8 (36,4; 37,2)	>0,05	>0,05
Сатурация O ₂ , %	95 (90; 97)	96 (95; 98)	94 (88; 96)	93 (88; 96)	<0,001	<0,001
Лейкоциты, 10 ⁹ /мл	7,6 (5,5; 10,4)	6,1 (4,4; 7,9)	7,7 (5,3; 10,4)	9,6 (6,7; 12,7)	0,044	<0,001
Нейтрофилы, %	72 (61; 84)	62 (57; 70)	75 (68; 84)	82 (74; 87)	<0,001	<0,001
Лимфоциты, %	16 (10; 27)	27 (20; 32)	14 (10; 20)	11 (7; 16)	<0,001	<0,001
Моноциты, %	8 (5; 10)	9 (7; 11)	8 (5; 10)	6 (4; 9)	>0,05	<0,001
Отношение нейтрофилы/лимфоциты	4,5 (2,2; 8,3)	2,3 (1,8; 3,3)	5,4 (3,4; 8,5)	7,7 (4,6; 11,9)	<0,001	<0,001
СОЭ, мм/ч	52 (28; 83)	39 (25; 69)	67 (34; 93)	59 (35; 92)	0,045	0,019
С-реактивный белок, мг/л	48,0 (20,8; 40,0)	28,3 (10,9; 62,6)	60,4 (30,3; 60,1)	90,8 (36,7; 94,3)	<0,001	<0,001

Примечание. Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Достоверность различий между группами оценивалась с помощью непараметрического критерия Краскелла – Уоллиса.

Лучевое обследование в большинстве случаев включало в себя компьютерную томографию легких (209 пациентов), которая уже на начальном этапе госпитализации выявляла в легочной ткани зоны «матового стекла» и консолидации. Распространенность поражения в 182 случаях была двусторонней, в 27 — односторонней, что тем не менее не оказывало существенного влияния на тяжесть течения и исход болезни.

Все пациенты с 1-го дня госпитализации получали терапию антибиотиками широкого профиля. Первичное назначение таких препаратов, судя по сведениям из медицинских карт, не зависело от наличия очевидных указаний на бактериальную инфекцию.

111 больным (48%) назначались, в т. ч. в комбинациях, такие средства этиопатогенетической терапии COVID-19, как лопинавир/ритонавир — в 37 случаях (33 из которых относились к группам II и III), гидроксихлорохин — в 2 случаях, тоцилизумаб — в 1 случае, осельтамивир — в 22 случаях, умифеновир — в 43 случаях, человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b — в 17 случаях, индукторы интерферона — в 7 случаях. Чаще применение перечисленных препаратов наблюдалось в группе II (67%), реже — в группе I (52%) и, в особенности, в группе III (33%). В большинстве случаев, однако, это не ассоциировалось со снижением необходимости наблюдения в ОРИТ, применения ИВЛ и частоты летального исхода. Вместе с тем подгруппы, получавшие или не получавшие умифеновир, отличались в отношении потребности в ИВЛ ($p=0,013$) и наступления летального исхода ($p=0,002$). При этом подгруппы были сопоставимыми по возрасту и частоте сопутствующей патологии.

Возможно, выявленная тенденция объяснялась тем, что умифеновир назначался пациентам с исходно более благоприятным прогнозом COVID-19. Больные, получавшие умифеновир, в 77% случаев поступали в стационар в состоянии средней степени тяжести и курировались в период госпитализации в ОРИТ в 54% случаев, в то время как для лопинавира/ритонавира эти величины составляли 49% и 84% соответственно. Оценка по Спирмену выявляла лишь минимальную корреляционную связь между приемом умифеновира, с одной стороны, и потребностью в ИВЛ, а также наступлением летального исхода, с другой стороны,

коэффициенты $-0,21$, $-0,19$ соответственно. Тем не менее достоверность различий между подгруппами в зависимости от приема умифеновира сохранялась и при анализе данных только тех пациентов, которые наблюдались в ОРИТ (т. е. части выборки, сравнительно однородной по тяжести течения болезни и с более серьезным прогнозом): $p=0,001$ в отношении проведения ИВЛ и $p=0,009$ в отношении вероятности летального исхода, а коэффициенты корреляции несколько увеличивались: $-0,36$ и $-0,25$ соответственно.

Эффективность умифеновира в отношении вероятности летального исхода у пациентов, получавших ИВЛ, т. е. у больных с крайне тяжелым течением COVID-19, проанализировать не удалось из-за малого количества назначений препарата таким лицам (3 случая). Однако применение лопинавира/ритонавира в этой подгруппе ассоциировалось со снижением случаев смерти, $p=0,044$ (коэффициент корреляции $-0,36$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В проведенном исследовании было отмечено, что больные с более тяжелым течением COVID-19 были старше и чаще имели сопутствующую кардиологическую и психоневрологическую патологию по сравнению с другими группами пациентов.

Об увеличении летальности, обусловленной COVID-19, в старших возрастных группах сообщалось в целом ряде наблюдений [6, 7]. Величина отношения шансов (ОШ) для пожилого возраста варьировала при этом в широком диапазоне. В частности, F. Zhou et al. [8] приводили данные о 1,10 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,03–1,17), R.H. Du et al. [9] — о 3,765 (95% ДИ 1,146–17,394). Ухудшение прогноза COVID-19 в пожилом и старческом возрасте можно связывать с нарастанием дисфункции иммунной системы [10] и системного воспаления, в т. ч. субклинического [11]. Наконец, с возрастом увеличивается число фоновых заболеваний, включая кардиологические и цереброваскулярные.

Первые же попытки анализа случаев COVID-19 указали на высокую частоту инфекции при наличии фоновых сердечно-сосудистых заболеваний и на увеличение вероятности летального исхода у таких пациентов. Метаанализ

5 исследований (1527 пациентов), проведенных в Китае, отметил, что частота артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярной болезни (ЦВБ), СД у больных COVID-19 составляла 17,1%, 16,4% и 9,7% соответственно. Присутствие фоновой АГ сопровождалось 2-кратным увеличением риска необходимости направления в ОРИТ, ИБС/ЦВБ — 3-кратным, СД — 2-кратным [12].

В наблюдении Z. Wu, J.M. McGoogan [13], включавшем 44 672 случая, в т. ч. с легким течением заболевания, частоты АГ, ИБС и СД оказались несколько ниже: 12,8%, 4,2% и 5,3% соответственно. Общий уровень смертности составил 2,3%, а среди больных с ИБС он достигал 10,5%, с СД — 7,3%, с АГ — 6,0%.

Еще в одном источнике, объединившем 8910 случаев COVID-19 не только из Азии, но и из Европы (преимущественно) и Северной Америки [14], в 30,5% случаев у пациентов имела место гиперлипидемия, в 26,3% — АГ, в 14,3% — СД, в 11,3% — ИБС, в 2,1% — застойная хроническая сердечная недостаточность, в 3,4% — аритмии. Среди факторов риска внутрибольничной летальности были указаны ИБС (ОШ 2,70, 95% ДИ 2,08–3,51), хроническая сердечная недостаточность (ОШ 2,48, 95% ДИ 1,62–3,79), аритмии (ОШ 1,95, 95% ДИ 1,33–2,86).

Полученные результаты о прогностической роли хронических кардиологических и психоневрологических (преимущественно — цереброваскулярных) заболеваний у больных COVID-19 согласуются с представленными в перечисленных литературных источниках, но негативное значение СД, ожирения, респираторной и онкологической патологии выявить не удалось. Это частично соответствует данным П.В. Глыбочко с соавт. [15], которые, отметив влияние на уровень летальности у больных COVID-19 сердечно-сосудистых болезней, СД и ожирения, не выявили влияния респираторных, онкологических, ревматических, аутоиммунных заболеваний и ВИЧ-инфекции.

У ряда больных COVID-19 развились осложнения — преимущественно ТЭЛА, инфаркты миокарда, ОКС, ОНМК; почти все они скончались. Ранее сообщалось, что среди направленных в ОРИТ пациентов с подтвержденной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, ТЭЛА диагностировалась более чем в четверти случаев, что связывалось с нарушениями свертываемости крови, провоцируемыми инфекцией [16]. Тромбозмобилические события в случае коронавирусной инфекции наступали, несмотря на проведение антикоагулянтной профилактики [17]. Развитие ОКС и инфарктов миокарда у больных COVID-19, особенно уже страдающих ИБС, может отражать повреждение атеросклеротической бляшки на фоне усиления системного воспаления, воспалительных изменений в стенке сосуда и гиперкоагулопатии [18]. Известно, что COVID-19 ассоциируется с увеличением риска ОНМК до 3,9 (95% ДИ 1,7–8,9) [19].

С тяжелым течением коронавирусной инфекции сочетались еще и более выраженные на день госпитализации отклонения лабораторных показателей. Высокие уровни в начальном периоде COVID-19 С-реактивного белка [20, 21] и отношения нейтрофилов/лимфоцитов в периферической крови [22] считаются предикторами неблагоприятного прогноза заболевания. Указанные параметры у больных из группы II и особенно из группы III были также изменены в гораздо большей степени по сравнению с параметрами в группе I.

Проведенное исследование не было рандомизированным, и полученные сведения о влиянии лопинавира/ри-

тонавира и уминофеновира на летальность при COVID-19 не могут считаться окончательными. Корреляционные коэффициенты между приемом препаратов и исходом заболевания указали лишь на слабую корреляционную зависимость, тогда как ранее проводившиеся исследования (также не лишённые методических недостатков) не обнаружили эффективности лопинавира/ритонавира [23] и уминофеновира [24] в отношении влияния на летальность и время достижения клинического улучшения. Следует подчеркнуть, что выявленный результат касался преимущественно тяжелого и крайне тяжелого течения болезни. В частности, эффект лопинавира/ритонавира был отмечен только в подгруппе больных COVID-19, получавших ИВЛ. Не исключено, что выводы из вышеупомянутого наблюдения [23] оказались другими, поскольку ИВЛ тогда применялась менее чем в трети случаев, т. е. заболевание протекало не столь драматично.

Учитывая, что исход COVID-19 часто оказывается фатальным, а очевидной альтернативы лопинавиру/ритонавиру и уминофеновиру до сих пор нет, противовирусная активность этих препаратов нуждается в дальнейшем анализе.

Выводы

1. Вероятность летального исхода (но не необходимость наблюдения в ОРИТ или проведения ИВЛ) у пациентов с пневмониями, вызванными SARS-CoV-2, увеличивалась с возрастом.
2. Все больные, погибшие от пневмоний, вызванных COVID-19, страдали хотя бы одной хронической сопутствующей патологией, преимущественно кардиологической и психоневрологической (в большинстве случаев — цереброваскулярного генеза). Кардиологические и психоневрологические заболевания, в отличие от респираторных, онкологических болезней, СД, ожирения, вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции, достоверно ассоциировались с увеличением частоты летального исхода.
3. Наиболее частыми осложнениями COVID-19 оказывались ТЭЛА, инфаркт миокарда, ОКС, ОНМК.
4. Тяжелое течение COVID-19, в т. ч. сопряженное с летальным исходом, характеризовалось более выраженными уже на день госпитализации снижением уровня сатурации крови кислородом, а также повышением отношения нейтрофилов к лимфоцитам в периферической крови, СОЭ и концентрации С-реактивного белка.
5. Выявленная тенденция более низкой частоты летальных исходов в подгруппах пациентов с тяжелым течением COVID-19, которым назначались лопинавир/ритонавир и уминофеновир, требует дополнительного изучения.

Литература

1. Lai C.C., Liu Y.H., Wang C.Y. et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):404–412. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.012.
2. Drosten C., Günther S., Preiser W. et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(20):1967–1976. DOI: 10.1056/NEJMoa030747.
3. Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M. et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1814–1820. DOI: 10.1056/NEJMoa1211721.

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

Оксигенотерапия при сердечно-сосудистых заболеваниях и инфекции COVID-19

К.м.н. Г.Б. Ухолкина^{1,2}

¹ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», Москва

²Многопрофильный медицинский центр ЦБ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются вопросы патофизиологии гипоксии, механизмы ее устранения с помощью кислородотерапии, токсические эффекты кислорода. Освещены современные рекомендации и алгоритмы применения при сердечно-сосудистых заболеваниях, в т. ч. при сочетании с бронхолегочной патологией. С учетом данных доказательной медицины обсуждаются спорные и неясные аспекты кислородотерапии, возможность негативных последствий при неправильном использовании. Обсуждается мировой опыт применения кислородотерапии при новой коронавирусной инфекции COVID-19, в т. ч. дополнительные методы улучшения оксигенации (прон-позиция), также автор делится личным опытом лечения коморбидных пациентов с COVID-19. Изложены современные методы ингаляционной кислородотерапии и показания к их применению, включая неинвазивную вентиляцию легких, высокопоточную назальную оксигенацию (перспективную, но малораспространенную в нашей стране методику), различные виды масочной кислородотерапии, устройства для домашнего применения кислорода.

Ключевые слова: кислородотерапия, гипоксемия, кислород, насыщение крови кислородом, сатурация, острый респираторный дистресс-синдром, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, ингаляции, кислородные маски.

Для цитирования: Ухолкина Г.Б. Оксигенотерапия при сердечно-сосудистых заболеваниях и инфекции COVID-19. РМЖ. 2020;11:14–18.

ABSTRACT

Oxygen therapy for cardiovascular diseases and COVID-19 infection

G.B. Ukholkina^{1,2}

¹City Clinical Hospital named after S.S. Yudin of the Moscow Health Department, Moscow

²Multidisciplinary Medical Center of the Central Bank of the Russian Federation, Moscow

The article discusses the pathophysiology of hypoxia, the mechanisms of its elimination with oxygen therapy, and the toxic effects of oxygen. It also highlights modern recommendations and algorithms for application in cardiovascular diseases, including in combination with bronchopulmonary pathology. Given the data of evidence-based medicine, controversial and unclear aspects of oxygen therapy and the possibility of negative consequences if used incorrectly are discussed. The world experience of using oxygen therapy for the new COVID-19, including additional methods for improving the oxygenation (prone position), is discussed, and the author also shares his personal experience in treating comorbid patients with COVID-19. The modern methods of inhalation oxygen therapy and indications for their use, including non-invasive ventilation, high-flow nasal oxygenation (a promising, but not widely used technique in our country), various types of oxygen therapy with masks, devices for home oxygen therapy are described.

Keywords: oxygen therapy, hypoxemia, oxygen, blood oxygen saturation, saturation, acute respiratory distress syndrome, new coronavirus infection, COVID-19, inhalations, oxygen masks.

For citation: Ukholkina G.B. Oxygen therapy for cardiovascular diseases and COVID-19 infection. RMJ. 2020;11:14–18.

ВВЕДЕНИЕ

Оксигенотерапия — применение кислорода с лечебно-профилактическими целями. Получение кислорода (вероятно, из селитры) для обогащения им воздуха впервые применил в XV в. К. ван Дреббель, изобретатель подводной лодки. Идея лечебного применения кислорода была высказана английским естествоиспытателем J. Priestley в 1775 г. В это же время французский врач F. Chaussier применил кислород для реанимации новорожденных, родившихся с асфиксией. В дальнейшем разработкой лечебного применения кислорода активно занимался Пневматический институт, основанный в Англии Т. Beddoes. С начала XIX в. кислородная терапия стала использоваться во врачебной практике, но наиболее широкое распространение она получила с начала XX в. с появлением баллонов

со сжатым кислородом. По мере появления промышленного производства приборов и устройств для ингаляционного введения кислорода, разработки новых методик кислородотерапия прочно вошла в арсенал каждого стационара [1].

Оксигенотерапия широко используется для восстановления доставки кислорода к тканям и устранения гипоксии, которая является существенным звеном патофизиологии многих сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний, в т. ч. новой коронавирусной инфекции COVID-19. Однако при кажущейся очевидности и широте применения кислородотерапии ее эффективность во многих случаях остается недоказанной, нередко она нецелесообразна, а в ряде случаев может увеличить риск смерти. Рассмотрению этих вопросов и посвящен данный обзор.

ФИЗИОЛОГИЯ ОКСИГЕНАЦИИ ТКАНЕЙ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГИПОКСИИ

Поступление кислорода в кровь осуществляется путем простой диффузии через альвеоло-капиллярную мембрану, по градиенту парциального давления. При содержании кислорода около 21% в атмосферном воздухе парциальное давление кислорода в атмосфере составляет около 150 мм рт. ст., при этом в крови его содержание достигает 100 мм рт. ст. Транспорт кислорода кровью осуществляется в двух формах: растворенной в плазме и связанной с гемоглобином. В 100 мл крови растворяется 0,31 мл O_2 , что недостаточно для оксигенации тканей. Преимущественно кислород переносится в соединении с гемоглобином в эритроцитах: 100 мл крови переносят до 200 мл кислорода. Наиболее важный параметр, по которому можно судить о количестве кислорода, связанного с гемоглобином, — это насыщение гемоглобина кислородом — SaO_2 , или сатурация. При парциальном давлении кислорода в 100 мм рт. ст. насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови составляет около 97% [2].

Простым способом оценки SaO_2 и выявления гипоксемии стала пульсоксиметрия, основанная на различиях в поглощении гемоглобином света в зависимости от насыщения гемоглобина кислородом.

При снижении содержания кислорода в крови в первую очередь (в течение миллисекунд) реагируют клетки каротидного тельца сонных артерий, благодаря чему усиливается вентиляция легких и сердечный выброс. Далее включается множество компенсаторных механизмов для адаптации к условиям гипоксии: изменение вентиляции легких, сердечного выброса, ударного объема, концентрации гемоглобина, дилатации системного микрососудистого русла при одновременном спазме легочного русла, увеличение объема альвеол, спазм артериол в зоне гиповентиляции с целью перераспределения крови в зоны легкого с лучшей вентиляцией.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ КЛЕТЧНОГО ОТВЕТА

Прогресс молекулярной биологии позволяет понять связь между патофизиологией заболеваний и клеточным ответом на гипоксию. Разные ткани имеют различную потребность в кислороде, наиболее чувствительна нервная ткань. Механизмы, ведущие к гипоксии, различны: ишемия (снижение доставки крови к ткани), отравление углекислым газом, асфиксия, апноэ сна, тяжелая анемия, высотная болезнь, нарушения соотношения вентиляции и перфузии. В то же время последствия гипоксии для тканей одинаковы.

На уровне клетки 80% кислорода используется митохондриями, 20% — другими органеллами. При этом его парциальное давление в митохондриях чрезвычайно мало — 1–3 мм рт. ст. Кислород используется как донатор электронов в конце электронной транспортной цепочки, в комплексе IV, цитохром-С-оксидазы, с целью синтеза аденозинтрифосфата. В случае дефицита кислорода и его электронов электронная цепь претерпевает компенсаторные модификации. В то же время показано, что в условиях гипоксии клетки происходит прямой перенос электронов в электронную цепь из-за уменьшения потока переносчиков, и таким образом увеличивается ко-

личество активных форм кислорода и азота, чьи свободные радикалы чрезвычайно токсичны и приводят к гибели клетки.

Клеточный ответ на гипоксию реализуется через фермент, воспринимающий снижение напряжения кислорода в клетке — пролилгидроксилазу, который запускает реакцию другого фермента — индуцируемого гипоксией фактора (hypoxia-inducible factor — HIF). HIF регулирует транскрипцию генов, ответственных за изменение метаболизма с аэробного на анаэробный. Ферменты, участвующие в окислительном фосфорилировании, блокируются HIF, таким образом, пируват вместо гликолиза используется для образования лактата, способствуя ацидозу. Также HIF способствует увеличению выработки эритропоэтина и фактора роста эндотелия, активирует местный ангиогенез, ускоряя пролиферацию клеток, увеличивая выработку эндотелиального сосудистого фактора роста, дифференциацию и инвазию. HIF стимулирует выработку оксида азота, способствуя вазодилатации. Помимо активации генов, стимулирующих ангиогенез, HIF увеличивает выработку ангиопоэтина, тромбоцитарного фактора роста, фактора роста фибробластов, регулирует метаболизм железа.

Кроме того, было показано, что гипоксия индуцирует воспалительный ответ, в частности, отмечено увеличение содержания в крови провоспалительных цитокинов, интерлейкина 6 (ИЛ-6) и рецепторов к ним, фактора некроза опухоли альфа, С-реактивного белка. В свою очередь, воспаление ведет к уменьшению доставки кислорода к тканям. Таким образом, гипоксия и воспаление оказываются взаимно индуцирующими процессами.

HIF влияет и на иммунный ответ: увеличивает содержание аденозинтрифосфата в миелоидных клетках, усиливает фагоцитарную активность нейтрофилов, предотвращает апоптоз нейтрофилов, увеличивая продолжительность жизни нейтрофилов в тканях, испытывающих гипоксию [3].

ОКСИГЕНОТЕРАПИЯ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Оксигенотерапия улучшает кровоток в альвеолах, уменьшает шунтирование крови и снижает давление в легочном артериальном русле, повышая ударный объем и сердечный выброс. При хронических бронхолегочных заболеваниях при длительном применении ингаляции кислорода способствуют обратному ремоделированию в легочных артериолах (уменьшению пролиферации гладкомышечных клеток, фибробластов и синтеза протеинов матрикса). Среди дополнительных эффектов оксигенотерапии было показано усиление бактерицидной активности нейтрофилов, снижение уровня дофамина в каротидных тельцах и, как следствие, уменьшение стимуляции хемотактических триггерных зон в головном мозге.

Следует учитывать, что оксигенотерапия направлена на лечение гипоксемии, но не одышки, таким образом, эффекта при лечении одышки в случае нормального содержания кислорода в крови ожидать не стоит. Кроме того, оксигенотерапия не устраняет причину гипоксемии. У всех пациентов с одышкой или в тяжелом состоянии следует проводить пульсоксиметрию с целью контроля сатурации и своевременного выявления гипоксемии.

Согласно различным рекомендациям по оксигенотерапии пороговым значением для начала оксигенотерапии в большинстве случаев является SpO_2 менее 90%, однознач-

но оксигенотерапия не показана при SaO_2 более 92% [4]. Среди пациентов, нередко получающих оксигенотерапию при отсутствии показаний, оказываются пациенты с инсультом без гипоксемии, большинство пациентов с инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью. В то же время никогда не нужно прекращать оксигенотерапию у пациента, определенно в ней нуждающегося, с целью уточнения выраженности у него гипоксемии [5].

В зависимости от состояния пациента и ожидаемой потребности в кислороде выбирают средство доставки кислорода. В случае острого заболевания с ожидаемой очень высокой потребностью в кислороде (реанимационные мероприятия, остановка сердца, шок, сепсис, легочное кровотечение, эпилептический статус) выбирают нереверсивную маску, начиная с потока 15 л/мин и достигая целевых значений SaO_2 . Затем скорость потока постепенно уменьшают, обеспечивая сохранение целевых значений SaO_2 .

В случае ожидаемой меньшей потребности в кислороде (бронхиальная астма, пневмония, другие заболевания легких, пневмоторакс, тромбоэмболия легочной артерии, сердечная недостаточность) выбор также осуществляется с учетом заболевания и исходной сатурации: это могут быть назальные канюли с потоком 2–6 л/мин или простая лицевая маска с потоком 5–10 л/мин. Если предполагается гиперкапния и исходная сатурация менее 85%, то начинать оксигенотерапию следует также с нереверсивной маски с потоком 15 л/мин.

В большинстве случаев целевые значения SaO_2 составляют 94–96%. Некоторые рекомендации указывают на целевые значения 94–98%. Однако результаты исследований свидетельствуют, что среди пациентов, находящихся на оксигенотерапии с достижением сатурации более 96%, отмечается небольшое, но определенное увеличение смертности — на 1% [5].

Для пациентов с риском развития гиперкапнии (например, пациенты с хронической обструктивной болезнью легких — ХОБЛ) целевым значением является сатурация 92% (88–92%). В случае чрезмерной оксигенации риск гиперкапнии возрастает. Риск гиперкапнии имеют также пациенты с тяжелым ожирением (синдром Пиквика), выраженными деформирующими заболеваниями грудной клетки и позвоночника: кифосколиозом, болезнью Бехтерева, нервно-мышечными заболеваниями, бронхоэктатической болезнью, муковисцидозом. В некоторых случаях необходима дополнительная респираторная поддержка при наличии гипоксемии и/или гиперкапнии с респираторным ацидозом.

Оксигенотерапию следует прекратить, если сатурация при дыхании воздухом сохраняется на уровне равном или превышающем целевые значения. В случае риска повторного ухудшения состояния оксигенотерапия может быть продолжена [5].

До недавнего времени считалось, что оксигенотерапия практически безвредна, однако систематический обзор свидетельствует о том, что излишняя оксигенация у пациентов с нормальной сатурацией увеличивает смертность. Обзор включал 25 рандомизированных контролируемых исследований, где пациенты получали свободную или контролируемую оксигенотерапию, смертность пациентов в группе свободной оксигенотерапии оказалась выше [6].

Имеются данные, что у пациентов с инфарктом миокарда и инсультом при SaO_2 более 92% проведение оксигенотерапии может оказывать негативное воздействие: среди пациентов с инсультом отмечается увеличение смертно-

сти с 69 до 87 на 1000 человек, среди пациентов с инфарктом миокарда достоверного увеличения смертности не наблюдается, однако отмечено увеличение частоты повторной реваскуляризации в течение 6 мес. с 72 до 106 на 1000 человек, развитие повторного инфаркта миокарда в течение 1 года с 51 до 62 на 1000 человек [4].

ОКСИГЕНОТЕРАПИЯ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Приблизительно у 14% пациентов с новой коронавирусной инфекцией заболевание протекает в тяжелой форме, основным критерием тяжести при этом является снижение насыщения кислородом крови, что требует госпитализации и оксигенотерапии. Около 5% всех пациентов (и около 25% госпитализированных) нуждаются в пребывании в отделении реанимации, чаще всего в связи с развитием картины острого респираторного дистресс-синдрома [7]. Механизмы развития гипоксемии при COVID-19 продолжают изучаться, одним из основных является тромбообразование в микроциркуляторном русле, связанное с повреждением эндотелия, что приводит к шунтированию крови, развитию ателектазов альвеол. В случае стабильного течения заболевания целевые значения SaO_2 — более 90%. В случае тяжелого течения заболевания, картины дыхательной недостаточности, шока — целевые значения SaO_2 более 94% [8]. В этом случае оксигенотерапия через носовые канюли или маску чаще всего оказывается недостаточно эффективной, предпочтительна высокопоточная назальная терапия или неинвазивная масочная вентиляция с положительным давлением. Своевременно начатые, эти методы позволяют снизить необходимость интубации и искусственной вентиляции легких (ИВЛ), по данным исследований и метаанализа, проведенных до пандемии COVID-19, причем высокопоточная вентиляция через носовые канюли имеет преимущество по сравнению с обычной оксигенотерапией через носовые канюли и вентиляцией с повышенным давлением [9, 10]. Учитывая нехватку аппаратов ИВЛ и мест в отделении реанимации в период эпидемии, трудно переоценить значение данных методов.

В случае недоступности оксигенотерапии через высокопоточные носовые канюли и неинвазивной вентиляции, а также при развивающейся полиорганной недостаточности или серьезных сопутствующих хронических заболеваниях показана ранняя интубация и инвазивная вентиляция легких. Специальных исследований по изучению оксигенотерапии при COVID-19 не проводилось. Но с учетом опыта, полученного при лечении других критических состояний, оптимальный уровень SaO_2 находится между 92 и 96%. Метаанализ 25 рандомизированных исследований показал, что оксигенотерапия без контроля сатурации (с достижением сатурации, близкой к 100%) приводит к росту смертности. В то же время в небольшом исследовании выявлено, что поддержание SaO_2 на относительно невысоких значениях (88–92%) также сопровождалось ростом смертности [11].

Вспомогательная методика, используемая в дополнение к оксигенотерапии, — прон-позиция (положение лежа на животе). Этот метод улучшает оксигенацию и исходы у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением респираторного дистресс-синдрома. Предположительно механизм связан с улучшением вентиляционно-перфузионного соотношения и раскрытием спавшихся альвеол в нижнеба-

зальных отделах легких. Как в исследованиях до эпидемии среди пациентов с гипоксемией на спонтанном дыхании, так и в нескольких исследованиях среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией, находящихся на оксигенотерапии, было показано улучшение оксигенации и уменьшение потребности в интубации при использовании прон-позиции. Прон-позиция хорошо совмещается с оксигенотерапией через канюли и удовлетворительно — через маску. Используется у пациентов, которые могут длительное время находиться в положении лежа на животе и самостоятельно изменять положение тела. Не применяется у гемодинамически нестабильных пациентов, перенесших в недавние сроки хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, имеющих нестабильность позвоночника. Убедительных данных о влиянии прон-позиции на отдаленный исход при COVID-19 в настоящее время нет [12, 13].

В числе практических рекомендаций при лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией и одышкой следует помнить о возможности декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний и своевременно проводить дифференциальную диагностику одышки. При COVID-19 одышка не изменяется при перемене положения тела, и практически всегда одышка в покое и при минимальной нагрузке сопровождается снижением SaO_2 . Иногда можно наблюдать катастрофически низкие показатели пульсоксиметра (до 35–45%), однако без перевода на ИВЛ такие пациенты быстро погибают. Если у пациента одышка в покое, усиливающаяся в горизонтальном положении, но SaO_2 в норме, следует думать о декомпенсации сердечной недостаточности, особенно при наличии влажных хрипов в нижних отделах легких. Введение фуросемида в этом случае будет намного эффективнее оксигенотерапии. При новой коронавирусной инфекции преимущественно наблюдается различной степени ослабленное везикулярное дыхание, больше в нижних отделах. Степень ослабления дыхания обычно коррелирует с данными компьютерной томографии; иногда выслушивается крепитация в нижних отделах.

У пациентов с ХОБЛ, наоборот, на фоне сниженной сатурации (82–90%) одышка не отмечается, и оксигенотерапия должна проводиться с осторожностью, с контролем содержания CO_2 в крови (исследование кислотно-щелочного состояния) с целью избежать гиперкапнии. Появление свистящих хрипов позволяет заподозрить бронхообструкцию, в этом случае введение бронходилататоров через небулайзер заметно облегчит состояние пациента, малопоточная оксигенотерапия может выступать дополнительным методом лечения. Несмотря на кажущуюся простоту такой дифференциальной диагностики, на практике в связи с перегруженностью врачей и ориентацией на «типичное» лечение COVID-19 данные состояния нередко распознаются с задержкой.

ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОКСИГЕНОТЕРАПИИ

Основным методом получения медицинского кислорода является низкотемпературная (криогенная) ректификация: производят сжатие воздуха и разделение на составные газы из-за разности температур кипения кислорода (-183 °C), азота (-195,8 °C) и аргона (-185,8 °C).

С учетом токсичности кислорода в концентрации более 60% для длительной оксигенотерапии используют воздушную смесь с 40–60% кислорода. Чистый кислород при ин-

галяции более 30 мин оказывает повреждающее действие на слизистую оболочку дыхательных путей (трахеит), кроме того, из-за нарушения образования и стойкости сурфактанта в альвеолах возникают адсорбционные ателектазы с последующим шунтированием крови, что не позволяет адекватно устранить гипоксемию. Таким образом, высокие концентрации кислорода применяют кратковременно при терминальных состояниях: апноэ, гипоксической коме, остановке сердца, отравлениях окисью углерода.

Основным методом оксигенотерапии является ингаляционный, который включает в себя различные способы введения кислорода и кислородных смесей в легкие через дыхательные пути, проводится с использованием различной кислородно-дыхательной аппаратуры.

Оксигенотерапия хорошо переносится, изредка отмечается сухость и раздражение слизистой носа и глотки, дискомфорт может доставлять ограничение двигательной активности, трудности при принятии пищи. Чтобы уменьшить высушивающее действие кислородно-воздушной смеси на слизистую оболочку дыхательных путей, кислородную смесь увлажняют, пропуская через воду, затем подают под давлением 2–3 атмосферы.

В клинических условиях в зависимости от показаний используются:

- ♦ *Носовые катетеры.* Необходимая концентрация кислорода достигается путем регуляции потока кислородно-воздушной смеси: скорость потока от 1 до 6 л/мин создает во вдыхаемом воздухе его концентрацию, равную 24–44%. При выраженной одышке (что приводит к высокой минутной вентиляции легких, превышающей поток кислорода) концентрация вдыхаемого кислорода снижается из-за избыточной потери при выдохе. Назальные канюли (носовые катетеры) обычно хорошо переносятся. В связи с вышеуказанными причинами их не следует применять при гипер- и гиповентиляции.

- ♦ *Лицевые маски.* Достоинством масок является их способность лучше справляться с утечкой потока кислорода через рот. С помощью клапанов выдыхаемый воздух выводится наружу, позволяя поддерживать необходимую концентрацию кислорода. При применении стандартной лицевой маски поток кислорода может составлять до 15 л/мин, что обеспечивает более высокую его концентрацию (50–60%) по сравнению с канюлями. При высокой минутной вентиляции легких применение масок, как и катетеров, может быть неэффективно. Маска является самым распространенным способом доставки кислорода. Существуют различные типы масок:

- простая (маска Хадсона);
- маска с клапаном Вентури — обеспечивает стабильную концентрацию кислорода независимо от типа дыхания пациента путем использования различных клапанов. Достижимая концентрация кислорода составляет 24–60% в зависимости от типа (цвета) используемого клапана-насадки, для чего скорость потока устанавливается также в зависимости от типа клапана-насадки. Часто используется при ХОБЛ, т. к. позволяет давать кислород строго в необходимой концентрации, избегая гиперкапнии;
- неревверсивная маска (маска с ребризером). Позволяет достичь максимальной концентрации кислорода во вдыхаемой смеси, при этом используется резервуар-мешок, который постоянно наполняется дыхательной смесью с кислородом и бла-

годаря наличию клапана работает только на вдох. Клапаны маски позволяют осуществлять выдох, но препятствуют попаданию воздуха под маску снаружи. Позволяет достичь концентрации кислорода 85–90% при потоке 15 л/мин, не используется для длительной оксигенотерапии.

При проведении оксигенотерапии необходим перидический контроль SaO_2 . Частота контроля зависит от заболевания, тяжести состояния пациента, выраженности гипоксемии. Контролируя насыщение крови кислородом, подбирают, поддерживают и при необходимости корректируют способ подачи кислорода. Если перечисленные методы оказываются неэффективны и гипоксемия нарастает, может быть показан перевод пациента на инвазивную вентиляцию легких с интубацией трахеи. Однако до этого рассматривают возможность неинвазивной вентиляции легких с созданием положительного давления в дыхательных путях пациента во время выдоха или постоянно. Возможно проведение вентиляции легких через лицевую, носовую маску, шлем или носовые канюли.

Неинвазивная вентиляция легких снижает потребность в инвазивной вентиляции. Позволяет избежать интубации трахеи, тем самым минимизируя риск поврежденной верхних дыхательных путей, избежать введения седативных препаратов, обеспечивает: большие безопасность и комфорт для больного; сохранение спонтанного дыхания; снижение риска развития ИВЛ-ассоциированной пневмонии; оставляет возможность контакта с больным; экономически выгодна. Однако методика более сложна и трудоемка для врача, т. к. необходимо непрерывно адаптировать различные параметры под постоянные изменения функции дыхания больного. Имеются и ограничения: невозможность применения при низком уровне сознания, анатомических особенностях больного; возможно повреждение кожи лица при длительном использовании масочной вентиляции; при неадекватном увлажнении и согревании газовой смеси могут наблюдаться повреждение слизистой верхних дыхательных путей, аэрофагия, тошнота, изжога, индивидуальная переносимость (клаустрофобия) [2].

Высокопоточная оксигенотерапия является разновидностью неинвазивной вентиляции легких, имеет несомненные преимущества перед традиционной оксигенотерапией, более комфортна, лишена многих недостатков масочной вентиляции легких и может быть эффективной альтернативой при острой дыхательной недостаточности различного генеза. При высокопоточной назальной оксигенотерапии увлажненная и нагретая газовая смесь доставляется в дыхательные пути через носовые канюли со скоростью потока 15–60 л/мин с возможностью варьирования доли вдыхаемого кислорода от 0,21 до 1 [14].

При неэффективности неинвазивной вентиляции легких необходима своевременная интубация трахеи и проведение инвазивной (искусственной) вентиляции легких. Рассмотрение данного метода выходит за рамки настоящего обзора.

В домашних условиях при стабильном течении хронических заболеваний бронхолегочной системы или в стационаре при отсутствии возможности доступа к центральному источнику медицинского кислорода (качество которого выше) для продолжительной оксигенотерапии может использоваться медицинский концентратор кислорода. Также применяются кислородные баллоны — обычно для транспортировки пациента с гипоксемией бригадой скорой по-

мощи или внутри стационара, продолжительность ингаляции при требуемой концентрации кислорода около 40% ограничена приблизительно 20 мин.

Можно встретить также кислородные баллончики, например баллончик «Основной элемент» (состав смеси: 90% кислорода, 10% азота, объем кислорода до 17 л, рассчитанных на 110–150 вдохов, без регулятора потока кислорода), однако для продолжительной коррекции гипоксемии объем кислорода в нем недостаточен. Данное устройство позиционируется как средство, позволяющее устранить негативные последствия пребывания в душном помещении, чрезмерных физических и умственных нагрузок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оксигенотерапия, несмотря на более чем вековую историю применения, продолжает активно развиваться, занимая значимое место в лечении основных сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний. Значение ее трудно переоценить — нередко она позволяет спасти жизнь пациента, являясь одним из основных методов лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Различные аспекты применения кислорода подробно освещены в современных рекомендациях, разработаны показания и алгоритмы применения. В то же время остается ряд спорных вопросов, продолжают исследования, подтверждающие эффективность оксигенотерапии в одних случаях, демонстрирующие бесполезность и даже негативные эффекты — в других. Дальнейшее изучение применения кислорода, в т. ч. с использованием достижений молекулярно-клеточной биологии, а также прогресс технологий, благодаря которому продолжается разработка новых устройств для оксигенотерапии, закрепят за оксигенотерапией прочное место в повседневной лечебной практике.

Литература

1. Зильбер А.П., Тюрин Н.А. Большая медицинская энциклопедия. Под ред. Б.В. Петровского. 3-е изд. М.: Сов. энциклопедия, 1974–1989;10. [Zilber A.P., Tyurin N.A. Great medical encyclopedia. Ed. B.V. Petrovsky. 3rd ed. M.: Sov. Encyclopedia, 1974–1989; 10 (in Russ.).]
2. Гельфанд Б.Р., Кириенко П.А., Гриненко Т.Ф. и др. Анестезиология и интенсивная терапия: практическое руководство. М.: Литтерра, 2006. [Gelfand B.R., Kirienko P.A., Grinenko T.F. et al. Anesthesiology and intensive care: a practical guide. M.: Litterra, 2006 (in Russ.).]
3. Choudhury R. Hypoxia and hyperbaric oxygen therapy: a review. *Int J Gen Med.* 2018;11:431–442.
4. Siemieniuk R.A.C., Chu D.K., Kim L.H. et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2018;363: k4169.
5. O'Driscoll B.R., Howard L.S., Earis J. et al. British Thoracic Society, Guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *BMJ Open Res.* 2017;4: e000170.
6. Chu D.K., Kim L.H., Young P.J. et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2018;391(10131):1693–1705.
7. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Feb 24. DOI: 10.1001/jama.2020.2648. Online ahead of print.
8. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020.
9. Xu X.P., Zhang X.C., Hu S.L. et al. Noninvasive ventilation in acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2017;45(7): e727–e733.
10. Lyons C., Callaghan M. The use of high-flow nasal oxygen in COVID-19. *Anaesthesia.* 2020;75(7):843–847.
11. Barrot L., Asfar P., Mauny F. et al. Liberal or conservative oxygen therapy for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2020;382(11):999–1008.
12. Scaravilli V., Grasselli G., Castagna L. et al. Prone positioning improves oxygenation in spontaneously breathing nonintubated patients with hypoxemic acute respiratory failure: A retrospective study. *J Crit Care.* 2015;30(6):1390–1394.

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



**ИНГАЛЯТОР-БАЛЛОНЧИК МЕДИЦИНСКИЙ
С ГАЗОВОЙ КИСЛОРОДНОЙ СМЕСЬЮ
«ОСНОВНОЙ ЭЛЕМЕНТ» для индивидуальной
КИСЛОРОДНОЙ ТЕРАПИИ.**

**НАИБОЛЕЕ ПРОСТОЕ И БЕЗОПАСНОЕ СРЕДСТВО
БОРЬБЫ С КИСЛОРОДНЫМ ГОЛОДАНИЕМ — ГИПОКСИЕЙ**



**ОКСИГЕНОТЕРАПИЯ
ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ИНФЕКЦИИ COVID-19**

ООО «ОСНОВНОЙ ЭЛЕМЕНТ» | 143444, Московская обл., г. Красногорск,
мкр. Опалиха, ул. Геологов д. 6 | o2-element.ru | +7 (499) 350 96 16

Ингалятор-баллончик медицинский с газовой кислородной смесью «ОСНОВНОЙ ЭЛЕМЕНТ» для индивидуальной кислородной терапии по ТУ 32.50.50.190-001-0124642608-2018. Регистрационное удостоверение № РЗН 2020/9903 от 09.04.2020г. выданное Обществу с ограниченной ответственностью «ОСНОВНОЙ ЭЛЕМЕНТ», Россия, 143444, Московская обл., г. Красногорск, мкр. Опалиха, ул. Геологов, д.6, пом.3 помн.3. Производитель: Общество с ограниченной ответственностью «ОСНОВНОЙ ЭЛЕМЕНТ», Россия, 143444, Московская обл., г. Красногорск, мкр. Опалиха, ул. Геологов, д.6, пом.3 помн.3. **Реклама**

Лекарственно-индуцированный дефицит электролитов. Часть 1.

Лекарственно-индуцированная гипокалиемия

Д.м.н. О.Д. Остроумова, к.м.н. А.П. Переверзев, к.м.н. М.В. Клепикова

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Частота развития тяжелой лекарственно-индуцированной гипокалиемии в лечебно-профилактических учреждениях составляет около 4,32–4,64 на 10 000 обращений в год. Лекарственно-индуцированную гипокалиемию вызывают многие лекарственные средства: диуретики, агонисты адренорецепторов, препараты, используемые для химиотерапии злокачественных новообразований, глюкокортикостероиды, антибактериальные препараты и др. Полипрагмазия, длительное применение определенных лекарственных препаратов и использование их в высоких дозах также ассоциировано с повышенным риском развития лекарственно-индуцированной гипокалиемии. Ее клинические проявления соответствуют таковым при гипокалиемии в целом и включают депрессию, парестезии, спазм мышц нижних конечностей, судороги, гипорефлексию, мышечную слабость, снижение сократительной функции миокарда, различные нарушения ритма сердца, тошноту, рвоту, парез кишечника, кишечную непроходимость, некроз мышц и др. Наиболее точным и достоверным методом диагностики гипокалиемии является определение уровня калия в сыворотке крови. Для дефицита калия также характерны изменения ЭКГ. При уровне калия в сыворотке крови 2,5–3,9 ммоль/л необходим пероральный прием препаратов калия, при этом пациент может лечиться амбулаторно, а при концентрации калия в сыворотке крови <2,5 ммоль/л необходимо стационарное лечение — инфузионная терапия с последующим переходом на пероральный прием препаратов калия. Представлены преимущества калия и магния аспарагината в лечении гипокалиемии, в т. ч. лекарственно-индуцированной.

Ключевые слова: нежелательные реакции, гипокалиемия, лекарственно-индуцированная гипокалиемия, калий, калия и магния аспарагинат.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Клепикова М.В. Лекарственно-индуцированный дефицит электролитов. Часть 1. Лекарственно-индуцированная гипокалиемия. РМЖ. 2020;11:20–29.

ABSTRACT

Drug-induced electrolyte imbalance. Part 1. Drug-induced hypokalemia

O.D. Ostroumova, A.P. Pereversev, M.V. Klepikova

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

The incidence of severe drug-induced hypokalemia in medical institutions is about 4.32–4.64 per 10,000 visits per year. Drug-induced hypokalemia is caused by many medications: diuretics, adrenoceptor agonists, drugs used for chemotherapy of malignant neoplasms, glucocorticosteroids, antibacterial drugs, etc. Polypragmasia, long-term use of certain medications and their use in high doses are also associated with an increased risk of drug-induced hypokalemia. Its clinical manifestations correspond to those of hypokalemia in general and include depression, paresthesia, lower limb muscle cramps, convulsions, hyporeflexia, muscle weakness, decreased myocardial contractile function, various heart rhythm disorders, nausea, vomiting, intestinal paresis, intestinal obstruction, muscle necrosis, etc. The most accurate and reliable method for diagnosing hypokalemia is to determine the potassium level in the blood serum. Potassium deficiency is also characterized by ECG changes. When the potassium level in the blood serum of 2.5–3.9 mmol/L, oral potassium supplementation is required during which the patient can be treated on an outpatient basis. When the potassium concentration in the blood serum <2.5 mmol/L, in-patient care is required — infusion therapy with subsequent switch to oral potassium supplementation. The article presents the benefits of potassium and magnesium asparaginate in the treatment of hypokalemia, including drug-induced.

Keywords: adverse events, hypokalemia, drug-induced hypokalemia, potassium, potassium and magnesium asparaginate.

For citation: Ostroumova O.D., Pereversev A.P., Klepikova M.V. Drug-induced electrolyte imbalance. Part 1. Drug-induced hypokalemia. RMJ. 2020;11:20–29.

ВВЕДЕНИЕ

Участие микро- и макроэлементов в физиологических процессах организма многогранно: микроэлементы задействованы во всех видах обменных процессов, выступая в роли катализаторов, они принимают участие в адаптации организма как в норме, так и при патологических состояниях [1]. В рационе современного взрослого человека в России и других странах в настоящее время среди всех микронутриентов наиболее часто отмечается дефицит калия и магния [2, 3].

Калий необходим для поддержания общего объема жидкости, кислотно-щелочного и электролитного баланса, обеспечения нервно-мышечной возбудимости и проводимости, нормального функционирования клеток. Источниками калия являются различные нерафинированные продукты, особенно фрукты и овощи (курага, фасоль, чернослив, горох, орехи, щавель, картофель, шпинат, петрушка, черная смородина, абрикосы и др.). Во время промышленной обработки пищи может изменяться ее химический состав (в т. ч. сни-

жается содержание калия), поэтому регулярное потребление таких продуктов питания будет приводить к электролитному дисбалансу (в частности, гипокалиемии вследствие недостаточного поступления калия с пищей и усиления его выведения с мочой и калом), нарушению нутритивного статуса и развитию ассоциированных заболеваний [4–6].

В норме содержание калия в клетке составляет 150–160 ммоль/л, в плазме крови — 3,5–5,5 ммоль/л. Контроль содержания калия внутри и вне клетки осуществляется благодаря натрий-калиевому насосу, поэтому внутриклеточный дефицит калия может иметь место и при нормальном содержании калия в сыворотке крови. Суточная потребность в калии составляет 2500 мг [4–6].

По данным многих исследований, дефицит микроэлементов (макро-, микроэлементов и витаминов) повышает риск развития ряда заболеваний и усугубляет течение уже имеющихся [7]. Так, недостаточное поступление калия ассоциировано с повышенным риском развития артериальной гипертензии, других заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета (СД), инсульта [3].

Гипокалиемией, по мнению отечественных исследователей, считается состояние, при котором в биохимическом анализе крови уровень калия составляет ниже 4 ммоль/л [2]. В зарубежной литературе под гипокалиемией понимают снижение содержания калия ниже 3,5 ммоль/л [8, 9], однако также указывается, что уровень калия ниже 4 ммоль/л ассоциируется с повышенной смертностью [10]. Имеются данные, что смертность в популяции пациентов с гипокалиемией приблизительно в 10 раз выше, чем у пациентов без нее [8].

Распространенность гипокалиемии в общей популяции невелика — менее 1%, но она значительно увеличивается у госпитализированных пациентов, достигая 47–76% у больных, находящихся в тяжелом и критическом состоянии [10, 11]. По данным ряда исследований, более 20% госпитализированных пациентов имеют уровень калия <3,6 ммоль/л, 3,5–5% — <3 ммоль/л, а тяжелая гипокалиемия (<2,5 ммоль/л) имеет место менее чем у 1% пациентов [12, 13]. Необходимо обратить особое внимание на то, что более 50% случаев клинически значимой гипокалиемии сопровождается сопутствующим дефицитом магния [14]. Показано, что одновременный дефицит калия и магния может приводить к гипокалиемии, резистентной к лечению, если не корректировать недостаток магния [9].

Согласно мнению российских экспертов [2], основными причинами гипокалиемии являются: алиментарные факторы (недостаточное употребление калия с пищей), чрезмерные потери калия с мочой (метаболический алкалоз, высокая концентрация и активность альдостерона/кортизола — любые клинические состояния, связанные с избыточной продукцией альдостерона и глюкокортикостероидов (ГКС) в коре надпочечников, чрезмерные потери через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), например, вследствие длительной рвоты и/или хронической диареи), нарушение внешней секреторной функции поджелудочной железы (панкреатит), внутриклеточный сдвиг — трансцеллюлярное перемещение калия в клетки (ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром, СД, гиперактивность симпатической нервной системы, тиреотоксикоз, семейный периодический паралич), а также прием ряда лекарственных средств (ЛС), в последнем случае гипокалиемию называют лекарственно-индуцированной [8, 15].

В этой части обзора будут рассмотрены данные литературы о ятрогенной, лекарственно-индуцированной гипока-

лиемии, ее распространенность, патогенез, основные принципы диагностики, лечения и профилактики.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Как показал анализ специализированной базы данных лабораторной службы университетской клиники La Paz (Мадрид, Испания), частота развития тяжелой (уровень калия в сыворотке крови <2 ммоль/л) лекарственно-индуцированной гипокалиемии в лечебно-профилактических учреждениях составила 4,64 на 10 000 обращений в 2009 г. против 4,32 на 10 000 обращений в 2010 г. [16]. Лекарственно-индуцированная гипокалиемия определяется приблизительно у 2,5% госпитализированных лиц старческого возраста (≥ 75 лет) и сопровождается у них увеличением сердечно-сосудистого риска [17].

Лекарственно-индуцированную гипокалиемию вызывают многие ЛС: диуретики, агонисты адренорецепторов, препараты, используемые для химиотерапии злокачественных новообразований, ГКС, антибактериальные ЛС и др. (табл. 1). Частота лекарственно-индуцированной гипокалиемии на фоне приема разных ЛС существенно различается. Так, по данным [18], антибактериальные ЛС являются причиной гипокалиемии в 47,5% случаев (наиболее часто среди них: цефтриаксон — 24,5%, азитромицин — 10,5%), препараты для химиотерапии злокачественных новообразований — в 11,6% (наиболее часто: цисплатин — 28,5%, циклофосфамид — 14,2%), ГКС — в 9,1% (наиболее часто: гидрокортизон — 45,4%, преднизолон — 18,1%), агонисты β_2 -адренорецепторов — в 7,5%, диуретики — в 6,6% (наиболее часто среди них: фуросемид — 75%, гидрохлортиазид — 25%). Наиболее тяжелая гипокалиемия (1,5–2 ммоль/л) среди всех антибактериальных препаратов отмечалась на фоне приема амфотерицина В и цефтриаксона [18]. По другим данным [19], самой частой причиной развития гипокалиемии вследствие потери калия через почки у госпитализированных пациентов (41,7% всех случаев гипокалиемии) было применение диуретиков.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

В основе лекарственно-индуцированной гипокалиемии, как правило, лежит повышение его потерь через ЖКТ и почки (общее количество калия при этом в организме снижается), а также изменение концентрации вне- и внутриклеточного калия (см. табл. 1) [8]. Активация Na^+/K^+ -АТФазы, ингибирование калиевых каналов или активация Na^+ -H⁺-обмена — одни из наиболее частых механизмов развития лекарственно-индуцированной гипокалиемии вследствие изменения концентрации калия внутри и вне клетки [8]. Так, например, при использовании ксантинов, инсулина происходит активация Na^+/K^+ -АТФазы и перемещение внеклеточно расположенного калия внутрь клетки [12]. Общее количество калия в организме при этом не изменяется, однако вследствие электролитного дисбаланса повышается риск развития нежелательных реакций, особенно со стороны сердца (аритмии) [8]. Применение хлорохина в клинической практике также ассоциировано с риском развития гипокалиемии, обусловленной переходом внеклеточного калия внутрь клетки, при этом характерна высокая частота (~11%) тяжелой (<2 ммоль/л) гипокалиемии [8]. Другие ЛС, такие как диуретики, слабительные, некоторые противовирусные средства (фоскарнет, ритонавир и др.), антибактериальные

Таблица 1. Лекарственные средства, применение которых ассоциировано с развитием лекарственно-индуцированной гипокалиемии [2, 8, 9, 16, 20, 21]

Препарат	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности	Препарат	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности	
Неселективные адреномиметики прямого действия			Гормональные ЛС			
Эпинефрин	Активация Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы, перемещение экстрацеллюлярного калия внутрь клеток	С	Мифепристон	Активация минералокортикоидных рецепторов, увеличение потери калия через почки	С	
Норэпинефрин			ЛС, применяемые для местной и общей анестезии			
Допамин			Активация Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы, перемещение экстрацеллюлярного калия внутрь клеток	Тиопентал натрия	Активация Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы, перемещение экстрацеллюлярного калия внутрь клеток	С
Добутамин				Лидокаин		
Неселективные адреномиметики непрямого действия (симпатомиметики)			Слабительные			
Эфедрин	Активация Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы, перемещение экстрацеллюлярного калия внутрь клеток	С	Фенолфталеин	Повышение выведения калия через ЖКТ из-за диареи	В	
Псевдоэфедрин			Докузат натрия			
Фенилпропранололин			Магния сульфат			
α-адреномиметики			Осмотические слабительные (лактолоза)			
Фенилэфрин	Активация Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы, перемещение экстрацеллюлярного калия внутрь клеток	С	Бисакодил			
β-адреномиметики			Сеннозиды			
Тербуталин	Активация Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы, перемещение экстрацеллюлярного калия внутрь клеток	В	Диуретики			
Сальбутамол			Петлевые диуретики (фуросемид, торасемид)	Ингибирование Na-K-Cl котранспортера — усиление потерь калия через почки, лекарственно-индуцированная гипомagneмия	А	
Салметерол			Тиазидные диуретики (гидрохлортиазид, хлорталидон и др.)			
Формотерол			Осмотические диуретики			А
Орципреналин			Снижение реабсорбции калия в просвете канальцев нефрона вследствие дефицита натрия в просвете канальцев и нарушения его реабсорбции — усиление потерь калия через почки			
Фенотерол			Ацетазоламид			А
Ксантины			Изолированный проксимальный почечно-канальцевый ацидоз, повышение почечной экскреции калия			
Теofilлин	Активация Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы, перемещение экстрацеллюлярного калия внутрь клеток	С	Антибактериальные средства			
Кофеин	Меропенем			Усиление потери калия через почки за счет повреждения канальцев нефрона, в ряде случаев — повышение выведения калия через ЖКТ вследствие развития псевдомембранозного колита	С	
Блокаторы медленных кальциевых каналов			Тетрациклины (тетрациклин, доксициклин)			
Нифедипин	Активация Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы, перемещение экстрацеллюлярного калия внутрь клеток	С	Неомицин			
Нитрендипин			Полимиксин В			
Верапамил			Колистин			
Гормональные ЛС			Бацитрацин			Неизвестен
Инсулин	Активация Na ⁺ /H ⁺ -обмена, Na-K-Cl-котранспортера и Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы при участии сывороточной и индуцируемой глюкокортикоидами киназы SGK1, перемещение экстрацеллюлярного калия внутрь клеток	С	Цефтриаксон			
	ГКС (гидрокортизон, дексаметазол, метилпреднизолон, кортизол, преднизолон, флудрокортизон)	Активация минералокортикоидных рецепторов, активация эпителиальных натриевых каналов, увеличение потери калия через почки	С	Ципрофлоксацин		
Левотироксин	Активация Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы, перемещение экстрацеллюлярного калия внутрь клеток	С				
Трийодтиронин						

Таблица 1. Лекарственные средства, применение которых ассоциировано с развитием лекарственно-индуцированной гипокалиемии [2, 8, 9, 16, 20, 21] (продолжение)

Препарат	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности	Препарат	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности
Антибактериальные средства			ЛС для химиотерапии злокачественных новообразований		
Азитромицин	Неизвестен	C	Цисплатин	Усиление потери калия через почки вследствие повреждения нефрона, развития Барттер-подобного или Гительман-подобного синдромов, повышение выведения калия через ЖКТ за счет провоцирования рвоты и диареи, нарушение всасывания калия в ЖКТ вследствие энтеротоксического действия, усиление потерь калия через почки вследствие гипомагниемии	B
Ванкомицин					
Аминогликозиды (гентамицин, амикацин, тобрамицин)	Синдром Фанкони, стимуляция кальций-чувствительных рецепторов в восходящей части петли Генле и дистальных канальцах нефрона, развитие Барттер-подобного синдрома, повышение выведения калия через ЖКТ вследствие развития псевдомембранозного колита	C	Недаплатин		
Пенициллины (тикарциллин, флуклоксациллин, оксациллин, диклоксациллин, ампициллин, карбенициллин)	Активация внешнего медуллярного калиевого канала почек — усиление выведения калия с мочой	C	Капецитабин		
			Карбоплатин		
			Ифосфамид		
			Азациитидин	B	
			Циклофосфамид	Повышение выведения калия через ЖКТ за счет провоцирования рвоты и диареи	B
			Дакарбазин		
			Стрептозоцин		
			Цитозин		
			Оксалиплатин		
Противогрибковые средства			Цетуксимаб	Усиление потерь калия через почки вследствие гипомагниемии	C
Итраконазол	Нарушение секреции H^+ на апикальной мембране проксимальных или дистальных канальцев нефрона (проксимальный или дистальный ацидоз)	C	Панитумумаб	Повышение выведения калия через ЖКТ за счет провоцирования рвоты и диареи	C
Флуконазол					
Амфотерицин В	Создает поры, потенцирующие секрецию калия и обратный ток H^+ в эпителиальных клеточных мембранах канальцев, что приводит к гипокалиемии и дистальному почечному канальцевому ацидозу	C	Пертузумаб (особенно в комбинации с паклитакселом)	Повышение выведения калия через ЖКТ за счет провоцирования рвоты и диареи	C
Противовирусные средства			Метотрексат	Нарушение функции ионных каналов миоцитов мышц, почечный канальцевый ацидоз, усиление потери калия через почки	C
Тенофовир	Повышение потерь калия через почки за счет повреждения почечных канальцев	C	Пеметрексед		
Ритонавир					
Фоскарнет					
НИОТ (ламивудин, ставудин, диданозин)					
Цидофовир					
Адефовир					
Тенофовир					
Ацикловир					
Другие противоионфекционные ЛС			Октреотид	Снижение захвата калия клетками за счет подавления секреции инсулина, усиление выведения калия	C
Хлорохин	Активация Na^+/K^+ -АТФазы, перемещение экстрацеллюлярного калия внутрь клеток	C	Бендамустин	Усиление потери калия через почки вследствие повреждения нефрона и развития Гительман-подобного синдрома	C
Сурамин	Усиление потери калия через почки за счет повреждения почечных канальцев	C	Эрибулин	Неизвестен	C
			Тремелимумаб		
			Блинатумомаб		
			Воласертиб		
			Иммуносупрессанты		
			Метотрексат	Усиление потери калия через почки вследствие нефропатии	C
			Сиролимус		
			Эверолимус	Точно не известен, но, вероятно, вследствие усиления потерь калия через почки за счет развития нефропатии	C

Таблица 1. Лекарственные средства, применение которых ассоциировано с развитием лекарственно-индуцированной гипокалиемии [2, 8, 9, 16, 20, 21] (окончание)

Препарат	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности	Препарат	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности
Антипсихотики			Другие ЛС		
Рisperидон	Неизвестен	C	Хинин	Повышение выведения калия через ЖКТ за счет провоцирования рвоты	C
Кветиапин			Наркотические анальгетики		
Другие ЛС			Вальпроат	Усиление потери калия через почки вследствие повреждения почечных канальцев	C
Бикарбонаты	Нарушение секреции H ⁺ на апикальной мембране дистальных канальцев нефрона (дистальный ацидоз), усиление потери калия через почки	C	Деферазирокс		
Салицилаты			Усиление потери калия через почки за счет повреждения почечных канальцев	C	
Папаверин			Неизвестен		Физостигмин
Парацетамол				Ондансетрон	
Колекальциферол (витамин D)	Неизвестен	C	Закись азота	Образование хелатных соединений с калием в кишечнике, нарушение его всасывания и ускорение выведения	C
Ибупрофен			Точно не установлен. Вероятно, усиление потери калия через почки вследствие нефропатии		
Гидроксикобаламин	Усиление пролиферации клеток, повышение захвата калия клетками	C	Препараты бария	Блокада клеточных калиевых каналов, перемещение экстрацеллюлярного калия внутрь клеток	C
Гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор					

Примечание. НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, SGK1 — Serine/threonine-protein kinase (серин/треонин-протеинкиназа 1).

Уровни доказательности [22]: А — есть свидетельства развития нежелательной реакции по данным одного или нескольких рандомизированных клинических исследований; В — есть свидетельства развития нежелательной реакции по данным одного или нескольких нерандомизированных клинических исследований, проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований типа «случай — контроль», метаанализов и/или пострегистрационных наблюдательных исследований; С — есть свидетельства развития нежелательной реакции по данным одного или нескольких опубликованных в литературе клинических случаев или данные специализированных баз данных нежелательных реакций.

ЛС (пенициллины, аминогликозиды) и др. (см. табл. 1) приводят к гипокалиемии, увеличивая выведение калия из организма через ЖКТ или почки [8, 9, 20].

Аминогликозиды, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, вальпроат натрия, деферазирокс, сурамин, тетрациклины, цисплатин, капецитабин, карбоплатин, ифосфамид, азацитидин могут вызывать синдром Фанкони, провоцируя тем самым гипокалиемию.

Ионообменные смолы, такие как полистиролсульфонат натрия или кальция, могут приводить к образованию хелатных соединений с калием в кишечнике и тем самым нарушать его всасывание и ускорять выведение, что в конечном итоге приводит к гипокалиемии [20]. Возможна также и комбинация разных патофизиологических механизмов развития лекарственно-индуцированной гипокалиемии [8].

предиктором развития лекарственно-индуцированной гипокалиемии является одновременное использование более 5 ЛС (полипрагмазия), при этом триггером ее развития является гипоальбуминемия. Длительное применение определенных ЛС и использование их в высоких дозах также ассоциировано с повышенным риском развития лекарственно-индуцированной гипокалиемии [9, 20]. Также можно предположить, что риск развития данного патологического состояния повышается при наличии у пациента заболеваний/состояний, сопровождающихся гипокалиемией (например, синдром Кушинга, инфекции или опухоли ЖКТ, мальабсорбция, гиперальдостеронизм, гипертиреоз, гипомагниемия, почечный канальцевый ацидоз и др.) [23].

Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика

Клинические проявления лекарственно-индуцированной гипокалиемии соответствуют таковым при гипокалиемии в целом и включают депрессию, парестезии, спазм мышц

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПОКАЛИЕМИИ

По данным исследования E. Ramirez et al. [16], единственным статистически значимым ($p < 0,0001$)

нижних конечностей, судороги, гипорефлексию, мышечную слабость, снижение сократительной функции миокарда, различные нарушения ритма (экстрасистолия, наджелудочковая и желудочковая тахикардия), тошноту, рвоту, парез кишечника, кишечную непроходимость, некроз мышц, снижение секреции инсулина, альдостерона, полиурию, а при тяжелой гипокалиемии — угнетение дыхания, гипотонию, тяжелые нарушения ритма и проводимости, включая фибрилляцию желудочков [2, 24].

Для диагностики гипокалиемии используют [2]:

- ♦ определение уровня калия в сыворотке крови;
- ♦ электрокардиографию (ЭКГ).

Наиболее точным и достоверным методом диагностики гипокалиемии является определение уровня калия в сыворотке крови. Диагноз гипокалиемии ставится при снижении концентрации калия в сыворотке крови ниже 3,5 ммоль/л [18, 11].

Выделяют 3 степени тяжести гипокалиемии в зависимости от концентрации калия в сыворотке крови [25]: легкую — >3,0–3,5 ммоль/л, среднюю — 2,5–3,0 ммоль/л, тяжелую — <2,5 ммоль/л. При этом, по мнению российских экспертов, о дефиците калия можно говорить, когда его содержание не превышает 4 ммоль/л [2].

Для получения максимально достоверных результатов определения концентрации калия в сыворотке крови рекомендуется проводить забор крови и лабораторный анализ в первой половине дня натощак с обязательным соблюдением техники забора крови. Это важно, т. к., например, длительное наложение жгута выше зоны венепункции или активное сжимание и разжимание кулака может приводить к ишемии тканей и переходу калия из клеток в плазму, что будет искажать результаты. Также следует помнить о суточных колебаниях уровня калия в плазме крови (до 0,6 ммоль/л), наименьшие значения определяются в ночное время [2].

Как уже было упомянуто выше, калий — преимущественно внутриклеточный ион. Во внеклеточной жидкости содержится всего 2% калия, поэтому даже незначительное снижение уровня калия, выявленное в биохимическом анализе крови, свидетельствует о выраженном дефиците калия в организме. Так, снижение уровня калия в сыворотке крови на 0,3 ммоль/л свидетельствует о дефиците калия в организме, равном приблизительно 100 ммоль, таким образом, для коррекции дефицита калия при его снижении с 4 до 3 ммоль/л требуется экзогенно ввести около 12 000–16 000 мг калия [2, 26].

ЭКГ-признаками гипокалиемии являются [2]: депрессия сегмента ST, уплощение или инверсия зубца T, появление U-волны, нарушение ритма и проводимости. При этом имеется корреляция между степенью тяжести гипокалиемии и величиной зубца T. Так, при концентрации калия ~3,0–3,8 ммоль/л на ЭКГ можно обнаружить сглаженный или инвертированный зубец T; при концентрации калия ~2,3–3,0 ммоль/л — удлинение интервала Q–T (удлинение зубца T), наличие зубца U, умеренную депрессию сегмента ST (0,5 мм), желудочковую экстрасистолию; а при выраженной гипокалиемии (<2,3 ммоль/л) — аритмию типа *torsades de pointes* или фибрилляцию желудочков. Также у пациентов с дефицитом калия часто встречаются наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, предсердные и желудочковые тахикардии, атриовентрикулярные блокады.

В случае неизвестной причины гипокалиемии или гипокалиемии, резистентной к терапии препаратами калия, рекомендуется определение суточной экскреции калия с мочой и концентрации магния и хлора в сыворотке крови. Также может быть полезной оценка суточного выведения бикарбонатов, хлоридов, аммиака (биохимический анализ суточной мочи). Так, обнаружение гипокалиемии в сыворотке крови в совокупности со снижением экскреции натрия и калия и повышением выделения аммиака и хлоридов в суточном анализе мочи может свидетельствовать о гипокалиемии, вызванной потерей электролитов через кишечник, характерной для лекарственно-индуцированной гипокалиемии на фоне приема слабительных ЛС (фенолфталеина, докузата натрия, магния сульфата, лактулозы, бисакодила, сеннозидов и др.). Подобную картину можно наблюдать и на фоне потери электролитов вследствие псевдомембранозного колита, вызванного антибиотиками [2, 8, 9, 20].

Высокие уровни секреции с мочой натрия и бикарбонатов при низком содержании хлоридов на фоне гипокалиемии могут быть результатом рвоты, например, ассоциированной с приемом хинина, наркотических анальгетиков, средств, применяемых в анестезиологии (запис азота, флустигмин, опиаты), препаратов для химиотерапии злокачественных новообразований [20].

Дифференциальную диагностику следует проводить с патологическими состояниями, сопровождающимися избыточной продукцией альдостерона и ГКС (синдром Кушинга, первичный альдостеронизм, врожденная гиперплазия надпочечников, гормон-продуцирующие опухоли); врожденными патологическими состояниями, характеризующимися повышенной продукцией ренина и альдостерона (синдром Барттера, синдром Гительмана); с патологией, характеризующейся повышенной реабсорбцией натрия (например, синдром Лиддла); заболеваниями/состояниями, сопровождающимися длительной рвотой, хронической диареей, гиперсимпатикотонией и/или избыточной секрецией катехоламинов мозговым веществом надпочечников (ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром, СД, тиреотоксикоз и др.) [2]. Следует также обязательно оценить потребление веществ и продуктов питания, повышающих активность кортизола или способствующих перемещению калия из внеклеточного пространства внутрь клетки (глицирризин, солодка, кофеин и др.) [2, 8, 9, 20].

При дифференциальной диагностике лекарственно-индуцированной гипокалиемии важнейшую роль играет тщательный сбор фармакологического анамнеза в соответствии со специальными алгоритмами [27].

ЛС, ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОТОРЫХ ТРЕБУЕТСЯ СОБЛЮДАТЬ НАСТОРОЖЕННОСТЬ В СВЯЗИ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПОКАЛИЕМИИ

Диуретики. Диуретики являются одним из основных классов ЛС, применение которых ассоциировано с риском развития гипокалиемии. Так, по данным кросс-секционного анализа, посвященного влиянию электролитных нарушений, вызванных применением диуретиков, на риск госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и исходы лечения, выявлено, что гипокалиемия статистически значимо чаще наблюдается у пациентов, находящихся на терапии диуретиками,

по сравнению с пациентами, их не принимающими (17% против 11%, $p < 0,0001$), в частности, среди пациентов, принимающих петлевые ($p = 0,0337$) и тиазидные ($p < 0,0001$) диуретики. В этом исследовании из петлевых диуретиков пациенты чаще всего получали торасемид (48%) и фуросемид (9%), из тиазидных диуретиков — гидрохлортиазид (39%) и бутизид (1%). Кроме того, 4% пациентов получали тиазидоподобный диуретик хлорталидон, 2% больных — индапамид, 1% — ингибитор карбангидразы ацетазоламид. По результатам данного исследования, использование антагонистов минералокортикоидных рецепторов и ацетазоламида не имело статистически значимой ассоциации с развитием гипокалиемии ($p = 0,7$ и $p = 0,9$ соответственно). В многопараметрической регрессионной модели с повышенным риском развития гипокалиемии был ассоциирован прием петлевых (отношение шансов (ОШ) 1,27, $p = 0,0316$) и тиазидных (ОШ 2,18, $p < 0,0001$) диуретиков. У мужчин гипокалиемия наблюдалась статистически значимо реже по сравнению с женщинами (ОШ 0,61, $p < 0,0001$). Госпитальная смертность пациентов с гипокалиемией составила 4,5%, а наличие гипокалиемии у пациента в момент обращения в ОРИТ было статистически значимо ассоциировано с повышением риска смерти в период госпитализации (ОШ 1,89, $p < 0,0001$) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем калия. Согласно полученным данным факторами риска увеличения внутрибольничной смертности у пациентов, поступающих в ОРИТ, являются количество принимаемых препаратов из группы диуретиков, уровень креатинина и возраст ($p < 0,0001$) [28].

Диуретики могут вызывать гипокалиемию за счет как прямого воздействия на ионные каналы (петлевые, тиазидные диуретики), так и за счет опосредованных эффектов: развития почечно-канальцевого ацидоза (ацетазоламид), гипомагниемии (петлевые, тиазидные диуретики), нарушения реабсорбции натрия, например, вследствие снижения концентрации ионов Na^+ в просвете канальцев (осмотические диуретики; см. табл. 1) [8, 9, 20].

Гипокалиемия, возникшая на фоне приема диуретиков, может приводить к повышению риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Так, в исследовании Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [29] была обнаружена статистически значимая взаимосвязь между приемом диуретика хлорталидона с развитием гипокалиемии и обусловленным ею увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности через 3–7 лет: у 12,9% пациентов с изначально нормальным уровнем калия на момент включения в исследование, которые принимали хлорталидон, через 1 год лечения развилась гипокалиемия (уровень калия сыворотки крови $< 3,5$ ммоль/л), при этом смертность в данной подгруппе пациентов была выше (отношение рисков (ОР) 1,21, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,02–1,44). По сравнению с пациентами, у которых был нормальный уровень калия в крови, у больных с хлорталидон-индуцированной гипокалиемией риск смерти от сердечно-сосудистых причин был выше на 18%, а риск смерти от не сердечно-сосудистых причин — на 23% [29].

В исследовании The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) [30] пациенты в возрасте ≥ 60 лет были рандомизированы в группы хлорталидона (12,5–25,0 мг/сут) или плацебо. Через 1 год лечения у 7,2% пациентов, получавших хлорталидон, уровень калия в сыворотке был снижен ($< 3,5$ ммоль/л) в сравнении с 1% участников в группе

плацебо. В целом в данном исследовании антигипертензивная терапия хлорталидоном по сравнению с плацебо снижала риск инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 36% в течение 5 лет наблюдения, однако пациенты с гипокалиемией в группе хлорталидона имели такой же риск развития ССО, в т. ч. ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта, что и больные в группе плацебо. Другими словами, наличие гипокалиемии у пациентов с артериальной гипертензией, индуцированной приемом диуретиков, нивелирует их положительное влияние на риск ССО и инсульта.

В метаанализе (108 клинических исследований гидрохлортиазида и 20 — хлорталидона в низких дозах (12,5–25,0 мг)) было показано, что хлорталидон сильнее, чем гидрохлортиазид, снижает артериальное давление, но способствует и более выраженному выведению калия, при этом было верифицировано дозозависимое влияние данных диуретиков на уровень калия в крови. Риск развития гипокалиемии у пациентов, получающих лечение хлорталидоном, был неоднороден: вероятность гипокалиемии была выше среди женщин и у лиц африканской расы [31].

Факторами риска развития гипокалиемии у пациентов, принимающих тиазидные диуретики, являются [32]: пожилой и старческий возраст, сопутствующий прием дигоксина, антиаритмиков, наличие ИБС, в т. ч. инфаркта миокарда в анамнезе, гипертрофия левого желудочка, сахарный диабет, другие заболевания, которые потенциально могут приводить к гипокалиемии.

У пациентов с несколькими факторами риска следует принимать все возможные меры по недопущению снижения уровня калия $< 3,5$ ммоль/л, а в случае развития гипокалиемии рекомендуется начинать ее активное лечение [2, 32] (см. разделы «Лечение» и «Профилактика» данной статьи).

Также развитие лекарственно-индуцированной гипокалиемии описано на фоне приема ацетазоламида, диуретика из группы ингибиторов карбоангидразы, поскольку он может вызывать изолированный проксимальный почечно-канальцевый ацидоз [9].

Противоопухолевые ЛС. Гипокалиемия является частым электролитным нарушением у пациентов с онкологическими заболеваниями, ее развитие в т. ч. обусловлено противоопухолевой терапией. Так, по данным исследований I фазы за период 2011–2015 гг. [33], у пациентов со злокачественными новообразованиями, которые получали противоопухолевые препараты, частота развития гипокалиемии составила 40%. При этом у пациентов с электролитными нарушениями наблюдается худшая выживаемость (26 нед. против 37 нед., ОР 1,61; $p < 0,001$).

Противоопухолевые средства способны вызывать электролитные нарушения посредством различных механизмов (см. табл. 1). Так, препараты платины обладают нефротоксичностью, которая наиболее выражена у цисплатина и надаплатина и в меньшей степени — у карбоплатина и оксалиплатина. Цисплатин может вызывать повреждение почечных канальцев (Барттер- или Гительман-подобный синдромы) и сопутствующую гипомагниемию, за счет которой происходит инактивация потенциальнозависимых калиевых каналов в почках (почечный наружный медуллярный калиевый канал, *англ.*: renal outer medullary potassium channel, ROMK). Частота цисплатин-индуцированной гипокалиемии составляет 27% [34]. В подавляющем большинстве случаев повреждение почек

носит необратимый характер и пациенту может потребоваться длительная (в ряде случаев — пожизненная) заместительная терапия электролитами [9].

Цетуксимаб и другие препараты, ингибирующие человеческий рецептор эпидермального фактора роста (human epidermal growth factor receptor, HER), обуславливают развитие гипокалиемии за счет гипомагниемии. Моноклональные антитела анти-HER2 и анти-HER3 лумретузумаб и пертузумаб в комбинации с паклитакселом у пациенток с раком молочной железы вызывают гипокалиемию средней степени тяжести в 40% случаев. Бевацизумаб вызывает гипокалиемию вследствие повреждения проксимальных канальцев нефрона. Гипокалиемия, генез которой в настоящее время не известен, описана также на фоне приема тремелимумаба, блинатумомаба, эрибулина, воласертиба [35].

Метотрексат (в дозе 12 г/м²), нарушая функцию ионных каналов миоцитов мышц и способствуя развитию почечного канальцевого ацидоза, может вызывать тяжелую гипокалиемию, сопровождающуюся транзиторным тетрапарезом [35]. Описано развитие тяжелого сочетанного дефицита электролитов (в т. ч. гипокалиемии), который сохраняется в течение нескольких недель после отмены препарата, требует длительной парентеральной заместительной почечной терапии на фоне лечения азацитидином (в дозе 75 мг/м²/сут парентерально с 1-го по 7-й день каждого 28-дневного цикла на протяжении 6 циклов) [36, 37].

Следует также принимать во внимание, что ЛС для химиотерапии злокачественных новообразований могут вызывать рвоту и диарею, которые приводят к комбинированной потере электролитов (в т. ч. ионов водорода, калия, магния, натрия, хлора, фосфатов), развитию метаболического ацидоза и тяжелой гиповолемии, которые, в свою очередь, способствуют утяжелению гипокалиемии и гипомагниемии [38, 39].

Антибактериальные ЛС. Гипокалиемия, вызванная приемом антибактериальных средств, — редкое, но известное осложнение терапии диклоксациллином, ампициллином, амфотерицином В, аминогликозидами, пенициллинами и рядом других антибиотиков (см. табл. 1), которое наиболее часто встречается у пациентов с нарушением функции печени и почек [18].

В работе H.S. Rehan et al. [18] был проведен анализ спонтанных сообщений о гипокалиемии, ассоциированной с приемом ЛС, которые поступили в центр мониторинга нежелательных реакций в период с января 2015 г. по сентябрь 2017 г. В общей сложности 53 спонтанных сообщения содержали сведения о развитии гипокалиемии, в них в среднем сообщалось о 2,26 подозреваемых ЛС. Из общего числа сообщений 27 содержали информацию о 57 антибактериальных ЛС, т. е. антибактериальные ЛС являлись причиной гипокалиемии в 47,5% случаев (наиболее часто среди них: цефтриаксон — 24,5%, азитромицин — 10,5%). Наиболее тяжелая гипокалиемия (1,5–2 ммоль/л) среди всех антибактериальных препаратов отмечалась на фоне приема амфотерицина В и цефтриаксона [18].

Аминогликозиды за счет своей химической структуры стимулируют кальций-чувствительные рецепторы в восходящей части петли Генле и дистальных канальцах нефрона, что приводит к развитию Барттер-подобного синдрома, сопровождающегося гипокалиемическим метаболическим алкалозом, гипокальциемией, гипомагниемией, повреждением проксимальных канальцев нефрона (острый канальцевый некроз, синдром Фанкони). Данное состояние может

сохраняться в течение нескольких недель и даже месяцев после отмены препарата из группы аминогликозидов, ставшего причиной его развития. Пенициллины действуют как невсасывающиеся анионы, которые в просвете канальцев активируют внешние медуллярные калиевые каналы почек, что приводит к усилению выведения калия с мочой [9].

Тетрациклины также могут стать причиной повреждения почек, формирующего синдром Фанкони, которое при длительном применении указанных препаратов может носить необратимый характер [9].

Амфотерицин В создает поры, потенцирующие секрецию калия и обратный ток H⁺ в эпителиальных клеточных мембранах канальцев, что приводит к гипокалиемии и дистальному почечному канальцевому ацидозу. Как правило, данные эффекты амфотерицина В являются дозозависимыми и случаются до наступления почечной недостаточности [8, 9].

ЛС, применяемые для лечения хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. Частота развития гипокалиемии, ассоциированной с приемом агонистов β₂-адренорецепторов (наиболее часто среди них — сальбутамол (100%)), составляет приблизительно 7,5% всех случаев нежелательных реакций [18].

Агонисты β₂-адренорецепторов (сальбутамол, салметерол, формотерол, орципреналин и др.) активируют Na⁺/K⁺-АТФазу — мембранный фермент из группы транспортных аденозинтрифосфатаз, отвечающий за перенос ионов K⁺ внутрь клетки и одновременное выведение ионов Na⁺ в соотношении 2:3, что приводит к уменьшению концентрации экстрацеллюлярного калия и увеличению его концентрации внутри клетки [20]. Данное состояние ухудшается вследствие расширения сосудов под действием β₂-адреномиметиков.

При этом тяжесть гипокалиемии возрастает при совместном применении агонистов β₂-адренорецепторов с ГКС, метилксантинами (эуфиллин, кофеин) и диуретиками. Так, предшествующий прием диуретиков у пациентов, принимающих альбутерол в виде ингаляций, может утяжелить гипокалиемию и вызывать соответствующие изменения на ЭКГ [40].

В проспективном госпитальном кросс-секционном исследовании, проведенном H.A. Mohammad et al. [41], изучались электролитные нарушения у пациентов с бронхиальной астмой стабильного течения (1-я группа) и у пациентов с обострениями бронхиальной астмы (2-я группа). В обеих группах гипокалиемия статистически значимо чаще выявлялась у пациентов, получающих комбинированную терапию, по сравнению с больными, лечившимися только β-агонистом (90,5% против 9,5% и 92,6% против 7,4% в 1-й и 2-й группах соответственно, p=0,0001 в обоих случаях). В 1-й группе среди всех больных, у которых была обнаружена гипокалиемия, в 19% случаев больные получали комбинированную терапию β-агонистом и ГКС, в 9,5% случаев — β-агонистом и теофиллином, во 2-й группе в 14,8% случаев гипокалиемия отмечена на фоне совместного использования β-агониста и ГКС, в 11,1% — β-агониста и теофиллина.

ГКС вызывают гипокалиемию путем различных патофизиологических механизмов. Так, ГКС могут активировать Na⁺/K⁺-АТФазу в скелетных мышцах, вызывать усиление секреции инсулина, кроме того, они обладают минералокортикоидной активностью, в т. ч. при применении в низких дозах [42]. Метилксантины так же, как и ГКС, активируют

Na⁺/K⁺-АТФазу и способствуют перемещению экстрацеллюлярного калия внутрь клеток, приводя к гипокалиемии. В исследовании M. Shannon et al. [43] гипокалиемия выявлена у 60% пациентов с острой или хронической интоксикацией теофиллином. Из них гипокалиемия на фоне острой интоксикации наблюдалась у 85% пациентов и лишь у 32% — на фоне хронической, что можно объяснить приывканием и десенсибилизацией рецепторов.

Лечение

В 2020 г. ввиду актуальности и важности проблемы гипокалиемии были опубликованы «Практические аспекты диагностики и коррекции калий- и магнийдефицитных состояний. Мнение экспертов» [2], согласно которым при уровне калия в сыворотке крови 2,5–3,9 ммоль/л необходимо назначить препараты калия перорально, при этом пациент может лечиться амбулаторно, а при концентрации калия в сыворотке крови <2,5 ммоль/л необходима инфузионная терапия в условиях стационара с последующим переходом на пероральный прием препаратов. При прочих равных условиях пероральный путь коррекции электролитных нарушений предпочтительнее парентерального, т. к. позволяет снизить риски гиперкалиемии [44]. Парентеральный путь может быть использован с очень большой осторожностью в случае тяжелого дефицита калия и ассоциированного с ним высокого риска развития тяжелых осложнений (рабдомиолиз, тяжелые аритмии и т. д.) или абсолютной невозможности перорального приема [44]. Длительность курса терапии зависит от концентрации калия в плазме крови. Для пациентов с концентрацией калия в сыворотке крови 3,5–3,9 ммоль/л рекомендуемая длительность приема составляет не менее 4 нед., а при уровне калия 2,6–3,4 ммоль/л — не менее 12 нед. [2]. Выбор дозы и кратности приема препаратов калия основывается на инструкции по его применению.

В РФ зарегистрировано к применению несколько препаратов калия, однако начинать все же лучше с калия и магния аспарагината (Панангин®; ОАО «Гедеон Рихтер»), т. к., например, раствор калия хлорида обычно хуже переносится и обладает неприятными органолептическими свойствами. Во избежание развития нежелательных реакций дозы обычно разделяют на несколько приемов вместо того, чтобы давать однократно большую дозу [2]. Данный препарат является оптимальным и наиболее рациональным в плане коррекции лекарственно-индуцированного дефицита электролитов, в т. ч. гипокалиемии, т. к. органические соли калия и магния характеризуются большей биодоступностью и меньшей токсичностью по сравнению с неорганическими солями (хлориды, сульфаты и др.). В нем аспарагиновая кислота выступает в роли «проводника ионов», обладая выраженной способностью повышать проницаемость мембран для K⁺ и Mg²⁺, а также активно участвуя в синтезе АТФ в цикле Кребса [45]. Аспарагиновая кислота быстрее всего компенсирует дефицит калия и магния по сравнению с некоторыми другими популярными и активно используемыми органическими и неорганическими солями (пидолат, тауринат, глицинат, оротат, глутамат, цитрат, лактат) [46]. Панангин® за счет оптимального макроэлементного состава в форме аспарагината стимулирует поступление ионов калия и магния внутрь клетки, значительно повышая ферментативную активность Na⁺/K⁺-АТФазы и синтез АТФ как в сравнении с плацебо, так и с неорганическими солями

K⁺/Mg²⁺ (Cl⁻, SO₄²⁻) [47]. Так, уже через 4 нед. приема большими артериальной гипертензией Панангина с целью коррекции дефицита калия и магния, ассоциированного с приемом диуретиков и антагонистов кальция, констатируют восстановление концентрации данных макроэлементов в сыворотке крови и эритроцитах [48].

Через 1 мес. после начала приема препаратов калия для оценки эффективности терапии и контроля функции почек необходимо проведение биохимического анализа крови с обязательным определением уровней креатинина и калия. При достижении целевого уровня повторный анализ следует выполнять через 3–6 мес., и если концентрация калия в крови составляет более 4 ммоль/л, то последующий контроль калия рекомендуется проводить 1 раз в год. Если же целевые уровни не достигнуты, то пациенту следует рекомендовать продолжить прием препаратов калия *per os* сроком до 6 мес. и провести коррекцию сопутствующих факторов риска развития гипокалиемии [2].

Профилактика

Специфических мер профилактики лекарственно-индуцированной гипокалиемии не существует. Для предотвращения снижения уровня калия можно рекомендовать следующие меры:

- ♦ точно следовать инструкции по медицинскому применению ЛС;
- ♦ учитывать возможные взаимодействия между ЛС, которые потенциально могут увеличивать риск гипокалиемии;
- ♦ избегать полипрагмазии;
- ♦ регулярно контролировать уровень калия, магния и альбумина в сыворотке крови, особенно при наличии у пациента заболеваний, которые потенциально могут приводить к развитию гипокалиемии, или терапии ЛС, способными вызывать дефицит калия [16].

Благодарность


Авторы и редакция благодарят ОАО «Гедеон Рихтер» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.


Литература


1. Канжигалина З.К., Касенова Р.К., Орадова А.Ш. Биологическая роль и значение микроэлементов в жизнедеятельности человека. Вестник Казахского национального медицинского университета. 2013;5(2):89–91. [Kanzhigalina Z.K., Kassenova R.K., ORADOVA A. Sh. Biological role and importance of trace elements in human life. Vestnik KazNMU. 2013;5(2):89–91 (in Russ.).]
2. Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Поздняк А.О. и др. Практические аспекты диагностики и коррекции калий- и магнийдефицитных состояний. Мнение экспертов. Кардиология. 2020; 60 (2):155–164. [Averin E.E., Nikitin A.E., Pozdnyak A.O. et al. Expert Council Resolution. Practical aspects of the diagnosis and correction of potassium and magnesium deficiency states. Kardiologiya. 2020;60(2):155–164]. DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n972.
3. Sun H., Weaver C.M. Rising Trend of Hypokalemia Prevalence in the US Population and Possible Food Causes. J Am Coll Nutr. 2020;1–7. DOI: 10.1080/07315724.2020.1765893.
4. WHO. Guideline: Potassium intake for adults and children. Geneva, World Health Organization (WHO); 2012.
5. Young D.B. Role of potassium in preventive cardiovascular medicine. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2001.
6. Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И., Блохина О.Е. Дефицит калия и магния, их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и возможность коррекции. Consilium Medicum. 2019;21(1):67–73. [Baryshnikova G.A., Chorbinskaya S.A., Stepanova I.I., Blokhina O.E. Potassium and magnesium deficiency, its role in cardiovascular disease development and possibilities of correction. Consilium Medicum. 2019;21(1):67–73 (in Russ.).] DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190240.

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

Регулярное применение Калия и Магния способствует повышению результативности терапии:

 **ИБС и ХСН** ¹⁻⁶
(в составе комплексной терапии)
Приказ Министерства здравоохранения РФ
от 24.12.2012 г. №1554н.
Приказ Министерства здравоохранения РФ
от 01.06.2015 г. №405ан

 **Нарушений сердечного ритма** ⁷⁻⁸
(особенно в случае использования
сердечных гликозидов)
Приказ Министерства здравоохранения РФ
от 9.11.2012 г. №710н.
Приказ Министерства здравоохранения РФ
от 28.12.2012 г. №1622н

 **Артериальной гипертензии** ⁹⁻¹⁴
(особенно в случае использования
петлевых и тиазидных диуретиков)
Приказ Министерства здравоохранения РФ
от 9.11.2012 г. №708н



Панангин® Форте

- **УДВОЕННАЯ ДОЗИРОВКА** -
316 мг Калия и 280 мг Магния
- **УДОБСТВО ПРИЕМА** -
1 таблетка 3 раза в день
- **ПОВЫШЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ** -
соблюдение пациентом рекомендаций врача



**НЕ ЗАБУДЬТЕ НАЗНАЧИТЬ ПАНАНГИН®
В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ССЗ**



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия

1. CIRCULATION. 2000 NOV 7;102(19):2353-8 ; 2. XU FENGMEI JIA JIZHEN YANG SUHONG. EFFECT OF PANANGIN ON LEFT VENTRICULAR FUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE. JOURNAL OF KAIFENG MEDICAL COLLEGE VOL.19 NO. 3, 2000; 3. ZHI YF. ET AL. CLINICAL INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE EFFECTS OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE AGAINST ARRHYTHMIA AND ITS POSSIBLE ANTI-OXIDATIVE MECHANISM. CHIN CRIT CARE MED, 2007 NOV; 19(11):662-6.; 4. ZHANG XING-PING. CLINICAL OBSERVATION OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE. IN THE TREATMENT OF ANGINA PECTORIS OF CORONARY HEART DISEASE. CHONGQING MEDICAL JOURNAL, JANUARY 2003, VOL. 32, ISSUE; 5. WANG HUIQING, WEI QIDA. PANANGIN'S EFFECT ON UNSTABLE ANGINA PECTORIS. JOURNAL OF TIANJIN MEDICAL UNIVERSITY 1999 VOL. 5 NO. 3; 6. THERAPEUTIC EFFECT OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE ON HEART FAILURE TIAN GUOPING, YAN XIBIN, JOURNAL OF HENGYANG MEDICAL COLLEGE VOL. 28 NO. 4 JULY 2000; 7. JACC VOL. 29, NO. 5 APRIL 1997:1028-34; 8. ZHI YF. ET AL. CLINICAL INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE EFFECTS OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE AGAINST ARRHYTHMIA AND ITS POSSIBLE ANTI-OXIDATIVE MECHANISM. CHIN CRIT CARE MED, 2007 NOV; 19(11):662-6.; 9. ЯНКОВСКАЯ Л.В. РИСК РАЗВИТИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ РЯДА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ДЕФИЦИТЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ: АКЦЕНТ НА МАГНИЙ И КАЛИЙ // МЕЖДУНАРОДНЫЕ ОБЗОРЫ: КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА И ЗДОРОВЬЕ. 2015. №6 (18). С. 23-36; 10. BR MED J (CLIN RES ED). 1983 JUN 11;286(6381):1847-9.; 11. TIAN GUO-PING. EFFECT OF POTASSIUM MAGNESIUM AND ASPARTATE ON INSULIN RESISTANCE IN HYPERTENSION. CHINESE JOURNAL OF ARTERIOSCLEROSIS, 2000, VOL. 8 NO. 4: 1007-3949 (2000)-04-0353-03.; 12. EFFICACY COMPARISON STUDY OF EFFECTS OF PANANGIN AND NIFEDIPINE ON ESSENTIAL HYPERTENSION, MED J NAT DEFENDING FORCES IN NORTH CHINA, AUG. 2003, VOL. 15, NO. 4; 13. J INTERN MED. 1994 AUG;236(2):189-95.; 14. СЫЧЁВА Ю.А.. "РОЛЬ КОРРЕКЦИИ ДИСБАЛАНСА МАКРОЭЛЕМЕНТОВ В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ" УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ СПбГМУ ИМ. И.П. ПАВЛОВА, VOL. 19, NO. 3, 2012, PP. 62-66. ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. РУ в РФ П N013093/02 от 13.08.2007 г.

Инсулиноterapia при сахарном диабете 2 типа у пациентов с морбидным ожирением: факторы эффективной компенсации нарушений углеводного обмена

М.В. Амосова, к.м.н. О.Ю. Гурова, к.м.н. И.В. Глинкина, Е.С. Малолеткина, Д.м.н. В.В. Фадеев

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить факторы, предопределяющие эффективность инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и морбидным ожирением (МО).

Материал и методы: в исследование включен 141 пациент с СД2 и МО. 61 пациент получал агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1) в сочетании с базальным инсулином и метформином (группа 1), 40 пациентов — базальный инсулин в сочетании с препаратом из группы сульфонилмочевины и метформином (группа 2), 40 пациентов — базис-болюсную терапию с метформином (группа 3). Исходно и через 24 нед. всем пациентам проведены клиническое и лабораторное обследование, а также оценка когнитивного статуса, пищевого поведения, качества жизни при помощи опросников и качества сна методом полисомнографии.

Результаты исследования: когнитивные нарушения выявлены у 56,1% пациентов с СД2 и МО. Наличие и выраженность когнитивного снижения статистически значимо влияли на эффективность сахароснижающей терапии (ССТ): динамика гликированного гемоглобина через 24 нед. терапии у пациентов без когнитивных нарушений -1,1% (95% доверительный интервал (ДИ): -0,9; -2,2), с преддементными нарушениями -0,6% (95% ДИ: -0,5; -1,3), с деменцией -0,6% (95% ДИ: -0,2; -1,4) ($p < 0,001$). У 84,4% пациентов диагностировано нарушение пищевого поведения, в 67% случаев представленное сочетанием эмоциогенного, экстернального и ограничительного типов. На фоне терапии АР ГПП-1 отмечена тенденция к улучшению качества жизни, исходно сниженного у всех пациентов. У 86,9% пациентов выявлен синдром обструктивного апноэ сна, тяжелая степень этого нарушения — у 61,5% пациентов.

Заключение: для персонализированного выбора ССТ у пациентов с СД2 и МО целесообразна оценка когнитивного статуса, особенностей пищевого поведения, качества сна. Высокая распространенность когнитивных нарушений среди пациентов с СД2 и МО определяет приоритет назначения наиболее простых схем инсулинотерапии.

Ключевые слова: сахарный диабет, морбидное ожирение, инсулиноterapia, АР ГПП-1, когнитивные нарушения, синдром обструктивного апноэ сна, нарушения пищевого поведения, качество жизни.

Для цитирования: Амосова М.В., Гурова О.Ю., Глинкина И.В. и др. Инсулиноterapia при сахарном диабете 2 типа у пациентов с морбидным ожирением: факторы эффективной компенсации нарушений углеводного обмена. РМЖ. 2020;11:30–34.

ABSTRACT

Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus in patients with morbid obesity: factors for effective compensation of carbohydrate metabolism indicators

M.V. Amosova, O.Yu. Gurova, I.V. Glinkina, E.S. Maloletkina, V.V. Fadeev

Sechenov University, Moscow

Aim: to study the factors that determine the efficacy of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and morbid obesity (MO).

Patients and Methods: the study included 141 patients with DM2 and MO. 61 patients received GLP-1 receptor agonists in combination with basal insulin and Metformin (group 1), 40 patients received basal insulin in combination with sulfonylurea drug and metformin (group 2), and 40 patients received basal-bolus insulin therapy with metformin (group 3). Initially and after 24 weeks, all patients underwent clinical and laboratory examinations, as well as assessment of their cognitive status, eating behavior, life quality by questionnaires, and sleep quality by polysomnography.

Results: cognitive impairment was detected in 56.1% of patients with DM2 and MO. The presence and severity of cognitive decline significantly affected the effectiveness of hypoglycemic therapy: HbA1c dynamics after 24 weeks of therapy (95% confidence interval) in patients without cognitive impairment -1.1% (-0.9; -2.2), with pre-dementia states -0.6% (-0.5; -1.3), with dementia -0.6% (-0.2; -1.4) ($p < 0.001$). 84.4% of patients were diagnosed with eating disorders, represented in 67% of cases by a combination of emotiogenic, external and restrictive types. During GLP-1 receptor agonists therapy, there was a tendency to improve the life quality, initially reduced in all patients. Obstructive sleep apnea was detected in 86.9% of patients, with a severe degree of this disorder — in 61.5% of patients.

Conclusion: it is advisable to assess the cognitive status, eating behavior, and sleep quality to choose hypoglycemic therapy individually for patients with DM2 and MO. The high prevalence of cognitive impairment among patients with DM2 and MO determines the priority of prescribing the simplest insulin therapy regimens.

Keywords: *diabetes mellitus, morbid obesity, insulin therapy, GLP-1 receptor agonists, cognitive impairment, obstructive sleep apnea, eating disorders, life quality.*

For citation: *Amosova M.V., Gurova O.Yu., Glinkina I.V. et al. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus in patients with morbid obesity: factors for effective compensation of carbohydrate metabolism indicators. RMJ. 2020;11:30–34.*

ВВЕДЕНИЕ

Результаты клинических исследований по оценке эффективности сахароснижающих препаратов не рассматривают отдельно пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и морбидным ожирением (МО), которые имеют свои характерные особенности и отличия от общей группы. Таким образом, использование в клинической практике усредненных рекомендаций и алгоритмов для конкретных пациентов с МО представляется сложным и недостаточно эффективным. В реальной клинической практике в большинстве случаев встречаются пациенты с СД2 и МО, у которых не удается достичь компенсации углеводного обмена и снизить массу тела, несмотря на массивное и агрессивное назначение сахароснижающих средств, а также препаратов для снижения массы тела [1]. Выбор методов лечения пациентов с СД2 требует учета многочисленных сопутствующих факторов риска, модифицирующих друг друга. Высокий уровень коморбидности меняет картину заболевания и затрудняет диагностику, увеличивает тяжесть течения и ухудшает прогноз [2]. Очевидно, что выбор варианта сахароснижающей терапии (ССТ) у пациентов с СД2 и МО требует индивидуального подхода (вероятно, отличного от такового у пациентов с умеренным ожирением или его отсутствием): выбор как самого препарата, так и индивидуальных целевых значений гликемии с учетом коморбидных состояний, возраста, пожеланий пациента, типа нарушения пищевого поведения, доступных ресурсов и степени обеспечения медикаментами. При этом гликемия зачастую оказывается не самым важным фактором индивидуального прогноза. Понимание характерных особенностей пациентов с СД2 и МО сможет помочь в достижении целей лечения.

Цель исследования: изучить факторы, предопределяющие эффективность инсулинотерапии у пациентов с СД2 и МО.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследуемые группы

Проведено исследование, состоявшее из двух частей: одномоментного поперечного исследования (скрининга) и открытого проспективного рандомизированного исследования. **Критерии включения:** возраст старше 18 лет, наличие СД2, по поводу которого пациенты получали ССТ, включавшую базальный инсулин (БИ), индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м². По классификации Национального института здравоохранения, к числу пациентов с МО были отнесены пациенты с ИМТ ≥ 35 кг/м² при наличии серьезных осложнений, связанных с ожирением (включая СД2), или при ИМТ >40 кг/м² вне зависимости от наличия осложнений [3, 4]. **Критерии исключения:** сахарный диабет 1 типа, острый панкреатит в анамнезе (в течение последних 5 лет), беременность, кормление грудью, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 45 мл/мин/1,73 м².

В исследование был включен 141 пациент, находившийся на стационарном лечении в клинике эндокринологии

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2015 по 2018 г. Анализ данных проведен в 2019 г. Включенные в исследование пациенты при помощи открытой блоковой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел были разделены на 3 группы: 1-я группа (n=61) получала агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1) в сочетании с метформином и БИ; 2-я группа (n=40) — препарат из группы производных сульфанилмочевины (ПСМ) в сочетании с метформином и БИ; 3-я группа (n=40) — базис-болюсную инсулинотерапию (ББИТ) в сочетании с метформином.

МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Всем пациентам проводилось клиническое и лабораторное обследование, а также оценка когнитивных функций, качества жизни, пищевого поведения и особенностей сна.

Для оценки *когнитивных функций* применялась русскоязычная версия опросника MMSE (Mini-Mental State Examination — краткая шкала оценки психического статуса), с помощью которого оценивались ориентированность во времени и пространстве, восприятие, концентрация внимания, память, речь. Итоговый балл выводился путем суммирования результатов по каждому из пунктов: 28–30 баллов — нет нарушений когнитивных функций, 24–27 баллов — преддементные когнитивные нарушения, 20–23 балла — деменция легкой степени выраженности, 11–19 баллов — деменция умеренной степени выраженности, 0–10 баллов — тяжелая деменция [5].

Оценка *пищевого поведения* проводилась с использованием опросника DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire — Голландский опросник пищевого поведения), который включает 33 вопроса для оценки 3 факторов пищевого поведения: экстерналистского, ограничительного и эмоционального [6].

Оценка *особенностей сна* проводилась на основании результатов заполнения опросников (анкета сна; анкета скрининга синдрома апноэ во сне) и полисомнографии. По результатам полисомнографии выделялись степени тяжести синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС): тяжелая: более 30 эпизодов апноэ/гипопноэ, средняя — 15–29 эпизодов апноэ/гипопноэ, легкая — от 5 до 14 эпизодов апноэ/гипопноэ, отсутствует — нет признаков обструктивного апноэ.

Оценка *качества жизни* проводилась при помощи опросника ADDQoL (Audit of Diabetes Dependent Quality of Life — Аудит диабет-зависимого качества жизни), разработанного С. Bradley и прошедшего процедуру лингвистической и психометрической валидации для российской популяции. Опросник содержит 2 общих вопроса, 1 вопрос, подразумевающий открытый ответ, и 18 блоков вопросов о влиянии СД2 на ключевые показатели качества жизни. Показатели в каждом блоке распределены от -3 баллов (максимально негативное влияние) до +3 баллов (максимально позитивное влияние); 0 баллов свидетельствует об отсутствии влияния.

С целью оценки *удовлетворенности лечением* использовалась русскоязычная версия опросника DTSQ 9.6.06 (The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire — Опросник

удовлетворенности лечением диабета), включающего 8 вопросов, которые позволяют оценить показатели удовлетворенности лечением по шкале от 0 до 6 баллов (чем выше балл, тем выше удовлетворенность лечением).

В качестве основных *конечных точек* были приняты когнитивные нарушения и нарушения пищевого поведения, особенности сна, качество жизни и удовлетворенность лечением.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). В исследование включены только пациенты, добровольно подписавшие форму информированного согласия на участие в исследовании.

Статистический анализ

Обработка данных проводилась с использованием описательной статистики и для количественных переменных представлена в виде медианы [1-й квартиль; 3-й квартиль], для категориальных переменных — в процентах. В качестве интервальных оценок для медиан использовались 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Для определения различий между связанными выборками (динамики изучаемых показателей) использовался тест Вилкоксона. Для определения статистической значимости различий между группами использовался тест Краскела — Уоллиса (нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась при $p < 0,05$) с последующим применением *post-hoc* теста Данна (с использованием пошаговой коррекции *p*-значений по методу Холма).

Все этапы предобработки и анализа полученных данных выполнялись с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 23.0 и среды для статистических вычислений R v.3.5.3 (R Foundation for Statistical Computing).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группе 1 завершили исследование 56 пациентов, в группе 2 — 40 пациентов, в группе 3 — 40 пациентов. Характеристика участников исследования представлена в таблице 1.

Когнитивные нарушения различной степени были выявлены у 56,1% (95% ДИ: 47,5–64,5) пациентов с СД2 и МО. Чаще всего встречались предметные когнитивные нарушения (44,6%), деменция была диагностирована у 11,5% пациентов.

Характеристика пищевого поведения пациентов с СД2 и МО. У подавляющего большинства пациентов — 84,4% (95% ДИ 77,3–89,9) выявлены нарушения пищевого поведения по данным опросника DEBQ.

При оценке структуры расстройств пищевого поведения обращает на себя внимание преобладание так называемой комбинированной формы расстройства (67,2% случаев), которая сочетает в себе признаки экстерального, ограничительного и эмоциогенного нарушения, что, в свою очередь, может приводить к неудачам поведенческой терапии ожирения, направленной на борьбу с определенными формами. В 13,4% случаев выявлено изолированное экстеральное нарушение пищевого поведения, в 11,8% — эмоциогенное, в 7,5% — ограничительное. Таким образом, пациенты с СД2 и МО склонны как к спонтанным приемам пищи, без ощущения физического чувства голода, так и к «срывам» из-за постоянной необходимости оценки питания.

Характеристика сна пациентов с СД2 и МО. При полисомнографии у 86,9% (95% ДИ: 75,8–94,2) участников исследования диагностирован СОАС. У большинства пациентов было тяжелое течение СОАС (60,7%): более 40 эпизодов апноэ/гипопноэ за 1 ч ночного сна. На рисунке 1 — гипнограмма пациента с тяжелым течением СОАС, которая отражает типичную картину нарушений сна при МО. Время засыпания составило 40,0 мин. Общее время сна составило 5 ч 24 мин. Снижена представленность фазы быстрого сна (5,5%). Увеличено число пробуждений (63) и время бодрствования (2 ч 50 мин) в период сна. На фоне громкого храпа регистрируются множественные эпизоды расстройств дыхания во сне в форме апноэ и гипопноэ обструктивного характера (индекс апноэ/гипопноэ — 57,5 эпиз./ч при норме до 5 эпиз./ч), сопровождающиеся эпизодами десатурации (индекс десатурации — 63,0 при норме до 5 эпиз./ч).

Таблица 1. Характеристика участников исследования (Me [Q25; Q75])

Показатель	Все участники	Группа 1 (АР ГПП-1 + БИ + метформин)	Группа 2 (ПСМ + БИ + метформин)	Группа 3 (ББИТ + метформин)
Количество	141	61	40	40
Женский пол, n (%)	98 [69,5]	34 [55,7]	30 [75,0]	34 [85,0]
Возраст, лет	60 [56; 67]	58 [53; 66]	63 [57,8; 70,2]	61 [57; 66]
Масса тела, кг	105 [96; 118]	108 [99; 120]	98 [92,2; 110,2]	107,5 [96,5; 118]
ИМТ, кг/м ²	36,8 [35; 41,3]	37,5 [35; 42,5]	35,8 [35; 38]	38,2 [36; 43,1]
Стаж СД, лет	12 [9; 17]	11,5 [10; 16,2]	11 [6,5; 15]	14 [10; 20]
C-пептид, пмоль/л	542,5 [415; 678,5]	560 [405,5; 669,5]	512,5 [417,2; 613,5]	604,5 [474,2; 801,2]
HbA1c, %	9,3 [8,1; 10,3]	9,5 [8,6; 10,8]	8,2 [7,5; 9,6]	9,4 [8,5; 10,4]
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	9,9 [8,6; 11,5]	10,1 [9; 12]	8,4 [7,5; 9,9]	10,9 [9,1; 12]
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	13,1 [12,1; 14,4]	13,5 [12,4; 14,8]	12,3 [10,1; 13,3]	13,8 [12,5; 14,5]
Суточная доза инсулина, Ед.	32 [18; 70]	30 [25; 42]	16 [12; 18,5]	85 [73,5; 100,5]

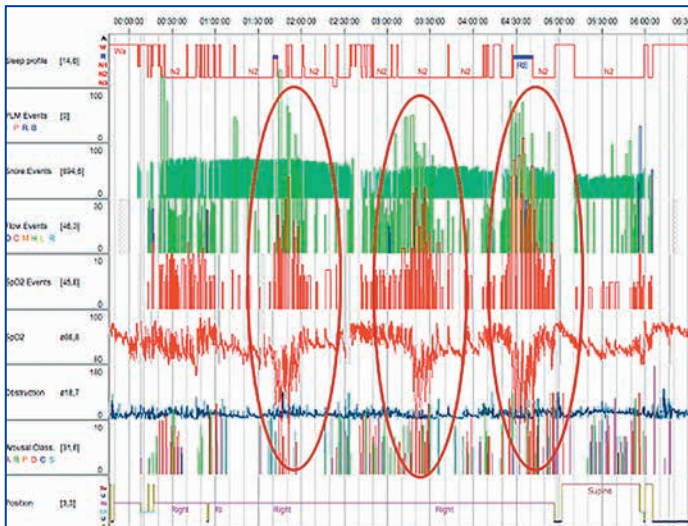


Рис. 1. Гипнограмма пациента с тяжелым СОАС. Выделены эпизоды апноэ/гипопноэ

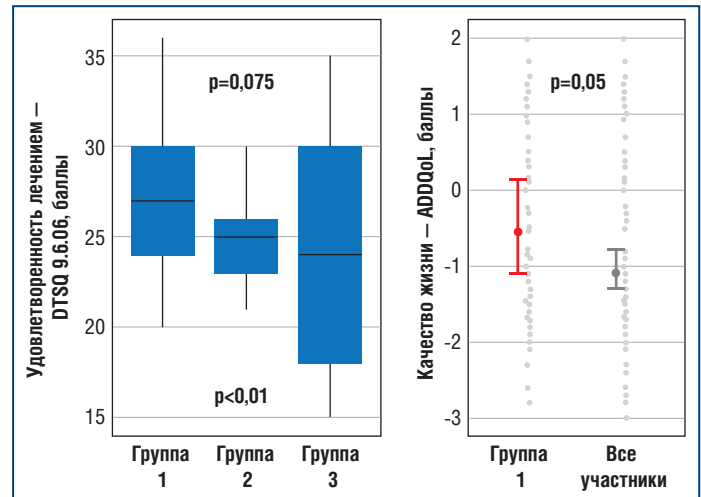


Рис. 2. Оценка удовлетворенности лечением по опроснику DTSQ 9.6.06 (слева) и оценка качества жизни по опроснику ADDQoL (справа)

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЕНСАЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С СД2 И МО, ПОЛУЧАЮЩИХ ИНСУЛИНОТЕРАПИЮ

Исходный уровень HbA1c статистически значимо не отличался в группах с различным когнитивным статусом ($p=0,268$) (табл. 2). Через 24 нед. исследования уровень HbA1c во всех 3 группах снизился и достиг 8,0% [7,2; 8,7], 8,9% [8,1; 10,0] и 9,0% [7,7; 10,0] соответственно (табл. 2).

Однако динамика HbA1c различалась в зависимости от наличия и степени выраженности когнитивных нарушений. Пациенты без когнитивных нарушений имели статистически значимо более выраженное снижение уровня HbA1c — 1,1% (95% ДИ: -0,9; -2,2) на фоне проводимой терапии по сравнению с пациентами с когнитивными нарушениями ($p<0,001$). Пациенты с когнитивными нарушениями имели более высокие показатели HbA1c через 6 мес. терапии ($p=0,004$). Таким образом, наличие когнитивных нарушений является фактором, затрудняющим достижение компенсации нарушения углеводного обмена у пациентов, получающих различные схемы инсулинотерапии.

Мы не выявили влияния типов пищевого поведения на эффективность инсулинотерапии у всех пациентов с СД2 и МО. Вместе с тем следует отметить, что терапия АР ГПП-1 в сочетании с БИ независимо от типа нарушения пищевого поведения приводила к статистически значимому выраженному снижению уровня HbA1c, при этом среди пациентов с ограничительным типом нарушения пищевого поведения было выявлено статистически значимо большее снижение уровня HbA1c по сравнению

с пациентами с другими типами нарушений пищевого поведения: динамика уровня HbA1c через 24 нед. — -2,1% (95% ДИ -1,1; -2,0).

В нашем исследовании были изучены субъективные показатели удовлетворенности лечением в 3 группах (рис. 2).

Применение БИ в сочетании с АР ГПП-1 (группа 1) было ассоциировано с более высокой удовлетворенностью пациентов лечением, составлявшей 27 баллов [24; 30] ($p<0,001$ при сравнении с другими группами). При этом статистически значимых отличий между пациентами, получавшими БИ в сочетании с ПСМ (группа 2) или ББИТ (группа 3), не обнаружено: оценка удовлетворенности составляла 25 баллов [23; 26] и 24 балла [18; 30] соответственно ($p=0,752$).

При оценке качества жизни ADDQoL медианное значение баллов среди всех участников исследования через 6 мес. терапии составило -1,1 [-1,3; -0,76], в то время как в группе 1 в среднем оценка была несколько выше — -0,55 [-1,1; 0,15]. Таким образом, все пациенты с СД2 и МО исходно имели низкие показатели качества жизни, тем не менее на фоне лечения АР ГПП-1 была выявлена тенденция к его улучшению ($p=0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

У большинства пациентов с СД2 и МО были выявлены различной степени выраженности когнитивные нарушения, что может быть следствием как СД2, так и МО: высокие уровни ИМТ ассоциированы с более высокой распространенностью когнитивных нарушений [7–9]. Даже умеренное когнитивное снижение негативно влияет как на эффектив-

Таблица 2. Динамика уровня HbA1c в ходе исследования в зависимости от выраженности когнитивных нарушений

Когнитивные нарушения	Уровень HbA1c, %			p
	Исходный, Ме [25;75]	Через 6 мес., Ме [25; 75]	Динамика HbA1c (95% ДИ)	
Отсутствуют	9,1 [8,1; 10,9]	8,0 [7,2; 8,7]	-1,1 (-0,9; -2,2)	<0,001
Преддементные	9,5 [8,6; 11,3]	8,9 [8,1; 10,0]	-0,6 (-0,5; -1,3)	0,004
Деменция	9,6 [7,9; 11,4]	9,0 [7,7; 10,0]	-0,6 (-0,2; -1,4)	0,004
	$p=0,268$	$p=0,004$	$p<0,001$	

ность и приверженность проводимой терапии (трудности в расчете дозы инсулина, контроля рациона питания, пропуск приема препарата и т. д.), так и на качество жизни пациентов [10]. Таким образом, у пациентов с когнитивными нарушениями предпочтение следует отдавать упрощенным схемам терапии, что повысит вероятность достижения целей лечения, и применять препараты без риска гипогликемии, ухудшающей когнитивные функции. Ряд исследований показал влияние АР ГПП-1 на функции нейронов и нейродегенеративные изменения, обусловленные диабетом и ожирением, у животных: продемонстрировано улучшение обучения и памяти. В настоящее время проводятся исследования влияния АР ГПП-1 на когнитивные функции у людей, в т. ч. с СД [11–14].

При оценке пищевого поведения у 71,7% пациентов с СД2 и МО, получающих инсулинотерапию, выявлены нарушения пищевого поведения, в большинстве случаев представленные комбинированной формой. Это сопоставимо с результатами ряда исследований [15, 16]. Нарушения пищевого поведения потенциально снижают эффективность любого варианта структурированной ССТ, тем не менее терапия АР ГПП-1 в комбинации с БИ привела к выраженному улучшению углеводного обмена у пациентов со всеми типами нарушений пищевого поведения, что является потенциально перспективным вариантом ССТ у пациентов с СД2 и МО.

В нашем исследовании у 86,9% пациентов с СД2 и МО выявлен СОАС, что сопоставимо с данными литературы [17]. У 2/3 пациентов выявлена тяжелая степень СОАС, ассоциированная с высоким риском внезапной сердечной смерти и дополнительным набором массы тела. Предполагают, что нарушение структуры сна с дефицитом его глубоких стадий приводит к снижению синтеза соматотропного гормона и тестостерона, нарушению регуляции секреции лептина, грелина и орексина, что способствует увеличению и дальнейшему усугублению абдоминального ожирения и утяжелению дыхательных нарушений, что создает «порочный» круг и может существенно затруднять лечение ожирения у пациентов с СОАС [18]. С учетом высокой распространенности нарушений сна при сочетании СД2 и МО требуется активное выявление этих нарушений у данной категории пациентов.

Пациенты с СД2 и МО характеризуются крайне низким качеством жизни и неудовлетворенностью лечением, что связано с большим количеством коморбидных патологий, низкой степенью компенсации нарушений углеводного обмена и выраженностью ожирения. Мы выявили тенденцию к повышению качества жизни и удовлетворенности лечением на фоне терапии АР ГПП-1 по сравнению с исходным уровнем, что, вероятно, ассоциировано с благоприятным влиянием АР ГПП-1 на массу тела и меньшим числом эпизодов гипогликемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациент с СД2 и МО — это индивидуум с несколькими коморбидными состояниями, ухудшающими течение друг друга и снижающими качество жизни. Своевременное выявление и понимание проблем пациента дает возможность персонализировать ССТ. У пациентов с СД2 и МО целесообразна оценка когнитивного статуса, особенностей пищевого поведения, нарушений сна и других состояний, которые могут существенным образом отразиться на эффективности ССТ. С этой целью помимо традиционных

клинических методов могут использоваться специализированные опросники (DEBQ, MMSE и др.) и специальные методики (полисомнография). Высокая распространенность когнитивных нарушений среди пациентов с СД2 и МО предопределяет приоритет назначения наиболее простых схем инсулинотерапии. Примером приоритетной схемы ССТ может являться сочетание АР ГПП-1 с метформином и БИ как более рациональное, эффективное и безопасное для пациентов указанной группы.

Литература

1. Галстян Г.Р., Шестакова Е.А., Скляник И.А. Ожирение и сахарный диабет 2 типа: поиск компромиссного терапевтического решения. Сахарный диабет. 2017;4:270–278. [Galstyan G.R., Shestakova E.A., Sklyanik I.A. Obesity and type 2 diabetes: can we find a compromised treatment solution? Diabetes Mellitus. 2017;20(4):270–278 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM8726.
2. Курникова И.А., Уалиханова А.У., Мелешкевич Т.А., Кирьянова Л.В. Качество гликемического контроля в оценке формирования инсулиновой потребности у больных с коморбидной патологией на фоне сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2018;2:118–127. [Kurnikova I.A., Ualihanova A.U., Meleshkevich T.A., Kiryanova L.V. Quality of glycemic control in assessment of requirement for insulin in patients with type 2 diabetes and comorbid pathology. Diabetes Mellitus. 2018;2(2):118–127 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM9601.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых). Ожирение и метаболизм. 2018;1:53–70. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Shestakova M.V. et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). 2018;1:53–70 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/OMET2018153-70.
4. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults —The Evidence Report. National Institutes of Health. Obes Res. 1998;6(Suppl 2):51S–209S.
5. Краткая шкала оценки психического статуса. (Электронный ресурс). URL: https://www.pfizerprofi.ru/sites/default/files/sermion_bloknot_mmse.pdf. Дата обращения: 18.07.2020. [Mini-Mental State Examination, MMSE. (Electronic resource). URL: https://www.pfizerprofi.ru/sites/default/files/sermion_bloknot_mmse.pdf. Access date: 18.07.2020.
6. Голландский опросник пищевого поведения. (Электронный ресурс). URL: <https://butakova.info/gollandskij-oprosnik-pishhevogo-povedeniya-debq/>. Дата обращения: 18.07.2020. [Dutch Eating Behavior Questionnaire. (Electronic resource). URL: <https://butakova.info/gollandskij-oprosnik-pishhevogo-povedeniya-debq/>. Access date: 18.07.2020.
7. Cukerman T. Cognitive decline and dementia in diabetes — systematic overview of prospective observation studies. Diabetologia. 2005;48:2460–2469.
8. Smith E., Hay P., Campbell L., Trollor J.N. A review of the association between obesity and cognitive function across the lifespan: implications for novel approaches to prevention and treatment. Obes Rev. 2011;12(9):740–755. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2011.00920.x.
9. Prachayasakul W., Sanguanmoo P., Sivasinprasasn S. et al. Obesity accelerates cognitive decline by aggravating mitochondrial dysfunction, insulin resistance and synaptic dysfunction under estrogen-deprived conditions. Horm. Behav. 2015;72:68–77. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2015.04.023.
10. Левин О.С. Когнитивные нарушения при сахарном диабете и метаболическом синдроме. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2015;4:18–25. [Levin O.S. Cognitive impairment in diabetes and metabolic syndrome. Modern therapy and psychiatry and neurology. 2015;4:18–25 (in Russ.)].
11. Athauda D., Polytynie T. The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: mechanisms of action. Drug Discov Today. 2016;21(5):802–818. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.01.013.
12. Cai H.Y., Holscher C., Yue X.H. et al. Lixisenatide rescues spatial memory and synaptic plasticity from amyloid beta protein-induced impairments in rats. Neuroscience. 2014;277: 6–13. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.02.02.
13. Fang Y., Jiang D., Wang Y. et al. Neuroprotection of rhGLP-1 in diabetic rats with cerebral ischemia/reperfusion injury via regulation of oxidative stress, EAAT2, and apoptosis. Drug Dev Res. 2018;79:249–259. DOI: 10.1002/ddr.21439.
14. Filchenko I., Simanenkova A., Chifu S. et al. Neuroprotective effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonist is independent of glycaemia normalization in type two diabetic rats. Diab. Vasc. Dis. Res. 2018;15:567–570. DOI: 10.1177/1479164118788079.
15. Mannucci E., Tesi F., Ricca V. et al. Eating behavior in obese patients with and without type 2 diabetes mellitus. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002;26(6):848–853. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801976.
16. Stunkard A.J. Eating patterns and obesity. Psychiatr Q. 1959;33:284–295. DOI: 10.1007/BF01575455.
17. Полуэктов М.Г. Синдром обструктивных апноэ во сне: современные представления и роль. Ожирение и метаболизм. 2005;1:2–7. [Poluektov M.G. Obstructive sleep apnea. Modern concepts and role. Ozhirenie i metabolism. 2005;1:2–7 (in Russ.)].
18. Ioja S., Chasens E.R., Ng J. et al. Obstructive sleep apnea in adults with type 1 and type 2 diabetes: perspectives from a quality improvement initiative in a university-based diabetes center. BMJ Open Diabetes Res Care. 2017;5(1): e000433. DOI: 10.1136/bmjdr-2017-000433.

Опыт лечения лекарственного поражения печени

Профессор Л.В. Тарасова^{1,2}, профессор О.Л. Арямкина^{1,3}, Т.В. Волкова^{1,3}

¹БУ ВО СурГУ, Сургут

²ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», Чебоксары

³БУ «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут

РЕЗЮМЕ

Лекарственные поражения печени (ЛПП) относятся к числу основных нежелательных эффектов фармакотерапии. Появление на фармацевтическом рынке новых лекарств, иммунобиологических препаратов, рост числа ЛПП, вызванных растительными веществами и биологически активными добавками, выводят лекарственные средства в число важнейших этиологических факторов повреждения печени. Выбор тактики ведения пациента с ЛПП определяется характером и тяжестью болезни, особенностями применения потенциально гепатотоксического препарата и индивидуальными характеристиками пациента. В патогенезе ЛПП имеются общие звенья, включающие гипоксию, дезэнергизацию (дефицит выработки АТФ), повреждение мембран гепатоцитов и угнетение антиоксидантной защиты. Исходя из этого, патогенетическая фармакотерапия и профилактика поражений печени проводятся с применением препаратов, обладающих механизмом действия, направленным на устранение одного или нескольких звеньев патогенеза. Одним из таких препаратов является Ремаксол, в состав которого входят антиоксиданты-антигипоксанты метаболитного типа: естественные метаболиты, субстраты и кофакторы, участвующие в энергетическом обмене. В статье представлен результат применения Ремаксола у пациента с лекарственной гепатотоксичностью. Использование Ремаксола позволило добиться клинической и биохимической ремиссии, предупреждая развитие тяжелых поражений печени, и способствовало сохранению рекомендуемой длительности терапии основного заболевания.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, гепатотоксичность, нежелательные эффекты фармакотерапии, антиоксидант, антигипоксант.

Для цитирования: Тарасова Л.В., Арямкина О.Л., Волкова Т.В. Опыт лечения лекарственного поражения печени. РМЖ. 2020;11:35–38.

ABSTRACT

Experience in treating drug-induced liver injury

L.V. Tarasova^{1,2}, O.L. Aryamkina^{1,3}, T.V. Volkova^{1,3}

¹Surgut State University, Surgut

²Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary

³Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut

Drug-induced liver injury (DILI) is one of the main adverse events of pharmacotherapy. New medicines appearance on the pharmaceutical market, the increase in the number of DILI caused by herbal preparations and dietary supplements, as well as the market expansion for immunobiological preparations, make medicines as the most important etiological factors of liver injury. The choice of tactics for the patient management with DILI is determined by the course and severity of the disease, the characteristics of the use of potentially hepatotoxic preparation, and the individual characteristics of the patient. There are common links in the DILI pathogenesis, including hypoxia, de-energization (deficit of ATP production), damage to hepatocyte membranes and inhibition of antioxidant protection. Therefore, pathogenetic pharmacotherapy and prevention of liver injury are based on preparations with a mechanism of action aimed at eliminating one or more links in the pathogenesis. One of these preparations is Remaxol, which includes antihypoxants and antioxidants of metabolic type: natural metabolites, substrates and cofactors involved in energy metabolism. The article presents the result of using Remaxol in a patient with drug-induced hepatotoxicity. The use of Remaxol made it possible to achieve clinical and biochemical remission, preventing the development of severe liver injury, and helped to preserve the recommended therapy duration of the underlying disease.

Keywords: drug-induced liver injury, hepatotoxicity, adverse events of pharmacotherapy, antioxidant, antihypoxant.

For citation: Tarasova L.V., Aryamkina O.L., Volkova T.V. Experience in treating drug-induced liver injury. RMJ. 2020;11:35–38.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

К числу основных нежелательных эффектов фармакотерапии, влияние которых на организм человека крайне недооценено, относятся лекарственные поражения печени (ЛПП). Неуклонный рост объемов фармацевтического рынка, ежегодное появление новых лекарственных средств, растительных препаратов и биологически активных добавок приводят к повышению вероятности нежелательных

взаимодействий на уровне печени, а вследствие расширения рынка иммунобиологических препаратов, ведущего к нарастанию числа случаев иммуноопосредованного поражения печени, лекарственные средства становятся важнейшими этиологическими факторами повреждения печени.

Непрерывный поток сведений о гепатотоксических реакциях как на хорошо изученные, так и на недавно появившиеся на рынке лекарственные средства выдвигает ЛПП

в ряд актуальнейших проблем гепатологии, общих для клиницистов и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения [1].

Гепатотоксические реакции к концу 1980-х гг. были документированы более чем для 1000 препаратов. Основной причиной развития фульминантной печеночной недостаточности во всем мире до сих пор считается парацетамол. Так, в США на его долю приходится 40–50% всех случаев официально зарегистрированных ЛПП и еще 11–12% случаев — на растительные препараты и биологически активные добавки [2]. Необходимо отметить, что в России большие дозы парацетамола как средства, используемого с целью совершения суицида, используются значительно реже, чем в ряде других стран.

Между тем этот список гепатотоксичных лекарственных препаратов продолжает пополняться из года в год. Так, в последние годы в перечень потенциально гепатотоксичных лекарственных средств попали ипилимумаб, глифлозины. Новая информация появилась также в отношении таких часто назначаемых препаратов, как азитромицин, дулоксетин, фторхинолоны, статины, ингибиторы тирозинкиназы [3, 2] и ряд других средств.

ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕЗ ЛПП

Анализируя результаты многих исследований, касающихся ЛПП, можно выделить важные факторы риска повреждения печени. Согласно некоторым литературным данным женский пол является одним из важных факторов риска ЛПП, вероятно, из-за большей частоты применения лекарств слабой половиной человечества [1]. Также имеются сведения, что частота ЛПП у женщин становится максимально распространенной в пожилом возрасте, тогда как у мужчин врачи фиксируют патологию в первой половине жизни [5].

Доказанным является увеличение риска ЛПП у лиц старше 55 лет [6]. Согласно статистическим данным ВОЗ в общей структуре ЛПП лица от 0 до 17 лет составляют 6%, от 18 до 64 лет — 62%, старше 65 лет — 32% [7]. Подтверждена роль возраста в качестве фактора, повышающего частоту ЛПП, при приеме некоторых лекарственных средств, таких как амоксициллин / клавулановая кислота, нитрофурантоин, галотан, изониазид [8]. Кроме того, целый ряд лекарственных препаратов может вызвать тяжелые поражения печени у детей. Наиболее показательным примером является запрет на назначение и прием нимесулида в качестве жаропонижающего средства у детей в подавляющем большинстве стран мира [9]. Осторожного применения в педиатрии требуют ампициллин, вальпроевая кислота, дактиномицин, базиликсимаб [10].

Немаловажное значение в развитии гепатотоксических реакций имеют такие характеристики лекарственных препаратов, как липофильность, степень печеночного метаболизма, суточная и курсовая дозы [5, 11, 12].

При назначении любых двух потенциально гепатотоксичных препаратов риск ЛПП возрастает; в частности, это правило актуально для противотуберкулезных средств [13]. При одновременном приеме менее 5 препаратов вероятность развития побочных эффектов составляет около 4%, 5–10 препаратов — 10%, 10–16 препаратов — 28%, 16–20 препаратов — 54% [5].

Имеются литературные данные, что у больных с хронической патологией печени возрастает риск гепатотоксич-

ности таких препаратов, как ацетилсалициловая кислота, метотрексат, изониазид, средства для лечения ВИЧ-инфекции [14]. Эти данные подтверждаются и другими исследователями, в частности, повышена частота развития ЛПП на фоне терапии противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами у больных хроническими вирусными гепатитами В и С [15].

Печень — самая крупная железа организма человека, участвующая в важнейших биохимических процессах, и при лекарственных поражениях данного органа происходят серьезные нарушения метаболизма, иммунного ответа, детоксикации и антимикробной защиты [16]. Ключевыми механизмами патогенеза ЛПП являются прямое неблагоприятное действие препарата на гепатоциты, иммуноаллергические поражения печени и токсическое действие метаболитов лекарственных средств [17]. Острое повреждение обусловлено как цитотоксическим действием на гепатоциты (цитолитические поражения), так и нарушением элементов внутрипеченочной желчевыводящей системы (холестатические поражения). Часто поражение носит сочетанный характер. В патогенезе ЛПП разного происхождения имеются общие звенья, включающие активизацию свободного радикального окисления и угнетение антиоксидантной защиты, гипоксию, деэнергизацию (дефицит выработки и утилизации АТФ), повреждение мембран гепатоцитов (цитоплазматических и митохондриальных) [18–21].

Некроз и апоптоз являются наиболее изученными в настоящее время исходами воздействия лекарственных средств и их токсических метаболитов на гепатоциты. В основе некроза лежит окислительный стресс, перексидация липидов, образование аддуктов лекарственных средств с биологически важными макромолекулами, что приводит к повреждению митохондрий и нарушению энергообразования, разрушению цитоскелета, неконтролируемому внутриклеточному повышению концентрации ионов Ca^{2+} [22]. В инициации апоптоза, вероятно, решающее значение принадлежит рецептор-независимому механизму, запускающему неспецифическими факторами — оксидом азота, активными формами и соединениями кислорода, т. е. молекулами, способными повреждать клеточные структуры и без апоптоза [23].

Необходимо признать, что специфического лечения поражений печени, основанного на принципах доказательной медицины, не существует. Патогенетическая фармакотерапия и профилактика поражений печени проводятся с применением препаратов, обладающих механизмом действия, направленным на устранение одного или нескольких звеньев патогенеза [24–29]. Неизменным остается принцип прекращения приема всех лекарственных препаратов при появлении первых клинических симптомов ЛПП. Однако если у пациента нет клинических симптомов болезни печени на фоне минимального, умеренного или преходящего лекарственно-индуцированного повышения маркеров печеночного повреждения и нет другой альтернативной схемы лечения, терапия может быть продолжена с тщательным контролем ферментов печени и клинических симптомов [22].

Возможным подходом к профилактике и лечению гепатотоксических реакций является использование гепатотропных препаратов. Среди них необходимо выделить основные группы лекарственных средств: препараты растительного и животного происхождения; препара-

ты, содержащие эссенциальные фосфолипиды; препараты, обладающие преимущественным детоксицирующим действием, и препараты разных групп [30].

Гепатопротективный препарат должен быть полифункциональным, иметь несколько патогенетических точек приложения и максимально корригировать возникающие при ЛПП нарушения. Перед врачом всегда стоит сложный выбор при назначении гепатопротектора или комбинации данных препаратов, максимально влияющих на все известные звенья патогенеза токсического воздействия лекарственных средств на печень.

Одним из высокоэффективных комбинированных лекарственных средств является Ремаксол (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия), сочетающий в своем составе свойства сбалансированного полиионного раствора (в состав которого введены янтарная кислота, метионин, инозин и никотинамид), антигипоксанта и гепатотропного средства, обладающих взаимопотенцирующим механизмом действия.

Входящая в состав Ремаксол янтарная кислота оказывает антигипоксическое (поддержание активности сукцинатоксидазного звена окисления) и непрямо антиоксидантное (сохранение пула восстановленного глутатиона) действие [25–27, 29, 31, 32]. Важное значение при лечении возникающей эндотоксемии у больных с ЛПП имеет назначение инфузионного раствора, обеспечивающего объем-зависимое детоксицирующее действие. Компоненты, входящие в состав Ремаксол, способны значительно уменьшать клинические проявления и выраженность цитолитического

и холестатического синдромов у пациентов с патологией печени алкогольной и вирусной этиологии, метаболическими нарушениями, лекарственной гепатотоксичностью, а также у больных в периоперационном периоде.

В экспериментальных и клинических исследованиях данного препарата оценена его переносимость, клиническая эффективность и безопасность [33–35].

В настоящее время Ремаксол входит в список жизненно необходимых лекарственных препаратов, что позволяет использовать его в терапии наиболее сложных случаев ЛПП.

Представлено клиническое наблюдение успешного опыта лечения ЛПП, индуцированного приемом моноклональных антител, при терапии хронического аутоиммунного заболевания нервной системы (рассеянного склероза).

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 48 лет, обратилась за помощью в связи с появлением жалоб на общую слабость, дискомфорт в эпигастральной области, тошноту в вечернее время, немотивированную общую слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что с 2014 г. пациентка постоянно принимает препарат из группы моноклональных антител, использование которого значительно снизило количество обострений рассеянного склероза и прогрессирование неврологического дефицита. В связи с появлением признаков острой респираторной инфекции пациентка в течение 4 дней приняла в общей сложности 14 таблеток парацетамола, после чего появились вышепе-

Ремаксол для печени – время для жизни!



Универсальная защита печени

Инфузионный гепатотропный препарат для стартовой терапии дисфункций печени

Способствует:

- купированию синдромов цитолиза, холестаза
- сохранению детоксикационной и белково-синтетической функций печени
- снижению воспалительного синдрома

Инозин + Меглюмин + Метионин + Никотинамид + Янтарная кислота



речисленные жалобы. Пациентка была осведомлена о том, что назначенный ей препарат моноклональных антител у ряда пациентов может вызывать ЛПП, и была обеспокоена возможной отменой базисной терапии рассеянного склероза.

При *объективном осмотре* больной на момент поступления в стационар отмечались желтушное окрашивание кожных покровов и склер, пальмарная эритема, увеличение печени (по Курлову 11×10×9,5 см). По данным биохимического анализа крови было выявлено повышение уровня общего билирубина до 91,3 мкмоль/л (прямая фракция — 58,4 мкмоль/л, непрякая фракция — 32,9 мкмоль/л), аланинаминотрансферазы (АлАТ) — до 1608 ЕД/л, аспартатаминотрансферазы (АсАТ) — до 713 ЕД/л, щелочной фосфатазы (ЩФ) — до 188 ЕД/л, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) — до 438 ЕД/л. По данным эластометрии печени определялась степень фиброза, соответствующая F-3 по Metavir.

При магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости с внутривенным введением гепатотропного контрастного препарата выявлены признаки умеренной гепатомегалии. Таким образом, резкое повышение в крови уровней билирубина, АлАТ, АсАТ, ЩФ и ГГТП в сочетании с результатами инструментальных методов исследования свидетельствовало о развитии у пациентки острого повреждения печени. Наличие в анамнезе указания на прием препаратов моноклональных антител и парацетамола делало диагноз лекарственного гепатита высокой активности наиболее вероятным и достоверным, но с учетом того, что развитие осложнения лекарственной терапии совпало с началом применения парацетамола, именно данный препарат был расценен как этиологический фактор ЛПП. По случаю развития ЛПП на парацетамол было оформлено экстренное извещение в Росздравнадзор.

В стационаре пациентке было назначено следующее лечение: адеметионин в дозе 400 мг 1 р./сут внутривенно, омепразол в дозе 40 мг 1 р./сут внутривенно, урсодезоксихолевая кислота в дозе 250 мг 3 р./сут перорально. На фоне проводившейся терапии в течение 5 дней самочувствие больной стало улучшаться, но диспепсический синдром, слабость сохранялись, а трансаминазная активность снизилась лишь на 20%. После включения в терапию Ремаксола в дозе 400 мг 2 р./сут пациентка почувствовала значительное улучшение состояния (купирование слабости, исчезновение диспепсии), лабораторные показатели цитолиза и холестаза пришли к норме через 7 дней от начала терапии Ремаксомом.

Перед выпиской из стационара пациентка была проконсультирована неврологом, по основному заболеванию рекомендовано продолжить прием моноклональных антител в прежней терапевтической дозе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты, длительно принимающие генно-инженерные биологические препараты, имеют высокий риск развития острых респираторных вирусных инфекций, зачастую требующих приема жаропонижающих и нестероидных противовоспалительных препаратов. В подобном случае лечащему врачу необходимо помнить о возможности развития гепатотоксичности, минимизировать дозы жаропонижающих средств, мониторировать печеночные показатели, а при появлении первых призна-

ков гепатотоксичности в качестве препарата выбора использовать Ремаксол как эффективное и безопасное гепатотропное средство.

В представленном клиническом наблюдении включение Ремаксола в схему терапии у пациентки с ЛПП на фоне терапии парацетамолом и моноклональными антителами позволило добиться клинической и биохимической ремиссии, предупредив развитие тяжелого поражения печени, тем самым способствуя сохранению терапевтической дозы и рекомендуемой длительности терапии основного заболевания (рассеянного склероза).

Благодарность

Авторы и редакция благодарят ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки обзорной части данной публикации.

Литература

1. Mauss S., Berg T., Rockstroh J. et al. Hepatology: A Clinical Textbook. Second edition, eds. Düsseldorf: Flying Publisher, 2010.
2. Shi Q., Yang X., Greenhaw J.J. et al. Drug-induced liver injury in children: clinical observations, animal models, and regulatory status. *Int J Toxicol.* 2017;36(5):365–379. DOI: 10.1177/1091581817721675.
3. Real M., Barnhill M.S., Higley C. et al. Drug-Induced Liver Injury: Highlights of the Recent Literature. *Drug Safety.* 2019;42(3):365. DOI: 10.1007/s40264-018-0743-2.
4. Longo D., Fauci A., Kasper D.L. et al. Harrison's principles of internal medicine. 18th edition. New York: McGraw-Hill; 2011.
5. Vidali M., Hidestrand M., Eliasson E. et al. Use of molecular simulation for mapping conformational CYP2E1 epitopes. *J Biol Chem.* 2004;279:50949–50955. DOI: 10.1074/jbc.M407329200.
6. Полунина Т.Е., Маев И.В. Лекарственный гепатит. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология.* 2008;1:3–10. [Polunina T.E., Maev I.V. Medicinal hepatitis. *Consilium Medicum. Gastroenterology.* 2008;1:3–10 (in Russ.).]
7. Lucena M.I., Andrade R.J., Kaplowitz N. et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology.* 2009;49(6):2001–2009. DOI: 10.1002/hep.22895.
8. Vuppalanchi R., Gotur R., Reddy K.R. Relationship between characteristics of medications and drug-induced liver disease phenotype and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1550–1555. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.12.016.
9. Clark J.M., Brancati F.L., Diehl A.M. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:960–967. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07486.x.
10. Giordano C.M. Clinical manifestations and treatment of drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2013;17:565–573. DOI: 10.1016/j.cld.2013.07.003.
11. Bode C. Dangerous Liaisons. *The Scientist.* 2010;5:320–343.
12. Gupta N.K., Lewis J.H. Review article: the use of potentially hepatotoxic drugs in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(9):1021–1041. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03822.x1.
13. De Abajo F.J., Montero D., Madurga M. et al. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58(1):71–80. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2004.02133.x.
14. Chalasani N., Bonkovsky H.L., Fontana R.J. Drug-induced liver in the USA: a report of 899 instances assessed prospectively. *Gastroenterology.* 2015;148:1340–1352. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.006.
15. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. *Архив внутренней медицины.* 2016;6(2):16–21. [Ilichenko L.Yu., Okovityi S.V. Remaksol: mechanisms of action and application in clinical practice. *Archive of internal medicine.* 2016;6(2):16–21 (in Russ.).] DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21.
16. Chen M., Borlak J., Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2013;58(1):388–396. DOI: 10.1002/hep.26208.
17. Gunawan B., Kaplowitz N. Chapter 119. Drug-induced liver disease. *Advanced therapy in gastroenterology and liver disease.* 2005:689–693.
18. Мальцев С.В., Давыдова Г.М., Мансурова В.Ш. Лекарственные поражения печени у детей. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии.* 2013;3(2):19–27. [Maltsev S.V., Davydova G.M., Mansurova V. Sh. Medicinal liver damage in children. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology.* 2013;3(2):19–27 (in Russ.).]
19. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. *Практическое руководство.* Пер. с англ. под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медицина; 1999. [Sherlock Sh., Dooley J. Liver and biliary tract diseases. *Practical Guide.* Trans. from Engl., by Z.G. Aprosina, N.A. Mukhin. Moscow: GEOTAR-Medicina; 1999 (in Russ.).]
20. Abboud G., Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Drug Saf.* 2007;30(4):277–294. DOI: 10.2165/00002018-200730040-00001.

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

Влияние интерлейкина-17 на патогенез и риски развития сердечно-сосудистых заболеваний при спондилоартритах

Е.А. Василенко¹, академик РАН В.И. Мазуров¹, д.м.н. И.З. Гайдукова¹, А.М. Дадалова¹,
к.м.н. М.А. Королев², Е.К. Гайдукова³

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

²НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск

³СПб ГБУЗ «КРБ № 25», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Введение: критическое значение интерлейкина (ИЛ) 17 в патогенезе спондилоартритов (SpA) привело к появлению новых генно-инженерных биологических препаратов, ингибирующих ИЛ-17, при этом не исключено, что ИЛ-17 может иметь определенное значение в модификации риска сердечно-сосудистых заболеваний при SpA.

Цель исследования: изучить взаимосвязь сердечно-сосудистых рисков, оцененных посредством расчета шкал кардиоваскулярного риска: индекса систематической оценки коронарного риска (Systematic COronary Risk Evaluation — SCORE), модифицированного алгоритма оценки сердечно-сосудистого риска (QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm — QRISK3) и шкалы оценки сердечно-сосудистого риска Рейнольдса (Reynolds Risk Score — RRS) у пациентов с аксиальными спондилоартритами (аксSpA), с полиморфизмами генов, ответственных за синтез ИЛ-17.

Материал и методы: обследовали 48 пациентов с достоверным аксSpA, отвечающих критериям ASAS (2009), в т. ч. имеющих внескелетные поражения (псориаз), в возрасте от 25 до 69 лет (мужчин — 74,6%). Оценили сердечно-сосудистые риски с помощью шкал QRISK3, SCORE и RRS. Провели генетическое типирование включенных пациентов по ИЛ17A-197 AG, ИЛ17-F7 His/Arg, ИЛ17F-11139 CG, определили концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ).

Результаты исследования: при проведении факторного анализа были выявлены корреляционные взаимосвязи между рисками возникновения значимых сердечно-сосудистых событий, уровнем СРБ и носительством различных аллелей ИЛ-17A и ИЛ-17F. Наибольшая мощность и прямая взаимосвязь с повышением риска возникновения фатальных сердечно-сосудистых событий достигнуты у лиц, гомозиготных по аллели AA ИЛ-17A и гетерозиготных по CG ИЛ-17F. Обратная взаимосвязь была выявлена при наличии гомозиготных по аллелям GG ИЛ-17A и ИЛ-17F. В ходе работы получены данные о наличии прямой взаимосвязи между увеличением сердечно-сосудистого риска и уровнем СРБ.

Заключение: повышение сердечно-сосудистого риска при аксSpA может быть взаимосвязано с генетически детерминированной измененной секрецией подтипов ИЛ-17, что в перспективе может определить обоснованность применения блокады ИЛ-17 у лиц с аксSpA, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, аксиальные спондилоартриты, псориатический артрит, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, SCORE, QRISK, шкала рисков Рейнольдса, интерлейкин-17.

Для цитирования: Василенко Е.А., Мазуров В.И., Гайдукова И.З. и др. Влияние интерлейкина-17 на патогенез и риски развития сердечно-сосудистых заболеваний при спондилоартритах. РМЖ. 2020;11:39–42.

ABSTRACT

Interleukin-17 effect on the pathogenesis and risks of cardiovascular diseases in spondylarthritis

E.A. Vasilenko¹, V.I. Mazurov¹, I.Z. Gaidukova¹, A.M. Dadalova¹, M.A. Korolev², E.K. Gaidukova³

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

²Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (NIKEL), the branch of the Federal Research Center "Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Department of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk

³Clinical Rheumatology Hospital No. 25, Saint-Petersburg

Background: the critical value of the IL-17 for the pathogenesis of spondylarthritis (SpA) led to the emergence of new genetic engineering biological drugs that inhibit IL-17. At the same time, it is possible that IL-17 may have a certain value in modifying the risk of cardiovascular diseases in SpA.

Aim: to study the association of cardiovascular risks in patients with axial spondylitis (axial SpA) and genetic polymorphism responsible for IL-17 synthesis, assessed by various scales: Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE), QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm (QRISK3), Reynolds Risk Score (RRS).

Patients and Methods: 48 patients aged 25 to 69 years (74.6% men) were examined with confirmed axial SpA who met the ASAS (2009) criteria, including those with extra-skeletal lesions (psoriasis). Cardiovascular risks were assessed using the QRISK3, SCORE, and RRS scales. Genetic typing was performed according to IL17A-197 AG, IL17-F7 His/Arg, IL17F-11139 CG, and the concentration of highly sensitive C-reactive protein (hs-CRP) was determined.

Results: factor analysis revealed correlations between the risk of significant cardiovascular events, CRP level, and the carrier of various IL-17A and IL-17F alleles. The highest capacity and direct association with an increased risk of fatal cardiovascular outcomes was achieved in individuals homozygous for the AA IL-17A allele and heterozygous for the CG IL-17F allele. An inverse relationship was

found in the presence of homozygous for the GG IL-17A and CC IL-17F alleles. In the course of the study, data were obtained on the presence of a direct association between an increase in cardiovascular risk and the CRP level.

Conclusion: increased cardiovascular risk in axial SpA may be associated with genetically determined altered secretion of IL-17 subtypes, which in the future may determine the validity of IL-17 blockade use in patients with axial SpA with a high cardiovascular risk.

Keywords: cardiovascular risk, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, prevention of cardiovascular diseases, SCORE, QRISK, Reynolds Risk Score, interleukin-17.

For citation: Vasilenko E.A., Mazurov V.I., Gaidukova I.Z. et al. Interleukin-17 effect on the pathogenesis and risks of cardiovascular diseases in spondylarthritis. *RMJ*. 2020;11:39–42.

ВВЕДЕНИЕ

Аксиальные спондилоартриты (аксСпА) — это хронические иммуноопосредованные воспалительные заболевания, при которых генетические изменения приводят к изменению функционирования иммунной системы с активацией Т-клеток, вызывающей секрецию провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины ИЛ-17, ИЛ-22 и интерферон γ (ИНФ γ) [1].

ИЛ-17 играет особо важную роль в развитии и прогрессии заболевания. Центральная роль ИЛ-17 в патогенезе аксСпА привела к появлению новых генно-инженерных биологических препаратов [2]. В России зарегистрировано три препарата, влияющих на различные фракции и рецепторы ИЛ-17: секукинумаб (Козэнтикс®), нетакимаб (Эфлейра®) и иксекизумаб (ТАЛС®) [3]. Вместе с тем неизвестно, насколько блокада ИЛ-17 влияет на сердечно-сосудистый риск (ССР) у пациентов с аксСпА, для которых показано увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Изучение этого вопроса представляется особенно актуальным в связи с наличием данных об отсутствии снижения ССР при применении ингибиторов ФНО- α и ранее повышенной концентрации ИЛ-17 на фоне лечения ингибиторами ФНО- α [4].

Цель исследования — изучить взаимосвязи ССР, оцененных посредством расчета шкал кардиоваскулярного риска, таких как индекс систематической оценки коронарного риска (Systematic COronary Risk Evaluation — SCORE), модифицированный алгоритм оценки ССР (QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm — QRISK3) и шкала оценки ССР Рейнольдса (Reynolds Risk Score — RRS), у пациентов с аксСпА и полиморфизмами генов, ответственных за синтез ИЛ-17.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 48 пациентов с достоверным диагнозом аксСпА, соответствующего критериям Международного общества по изучению спондилоартритов (the Assessment Spondyloarthritis International Society — ASAS) (2009) [5], не менее 1 года получающих ингибиторы ФНО- α : голimumаб, адалимумаб и этанерцепт.

Степень активности аксСпА для всех обследованных оценивали при помощи расчета индексов активности ASDAScрб (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score — индекс активности анкилозирующего спондилита, рассчитанный с применением концентрации С-реактивного белка) и BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index — Батский индекс оценки активности анкилозирующего спондилита) [6, 7]. У всех пациентов был определен уровень высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) (уровень считался нормальным, если не превышал 1,0 мг/л).

У всех пациентов было проведено генетическое типирование по аллелям ИЛ17А-197, ИЛ17F7 His/Arg, ИЛ17F-11139 CG с последующим выявлением их взаимосвязей с острофазовыми показателями и ССР, который оценили с применением шкал SCORE, RRS и QRISK3.

Этические аспекты. Пациенты, включенные в исследование, подписывали форму информированного согласия на участие в нем. Все данные анализировали после присвоения пациенту рандомизационного номера, не позволяющего идентифицировать пациента как личность. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета прикладных статистических программ R версии 3.4.1 (R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for statistical Computing, Вена, Австрия) с графическим интерфейсом пользователя jamovi и пакетов jmv (Ravi Selker, Jonathon Love and Damian Dropmann (2018). Jmv: The 'jamovi' Analyses. Версия 0.9.5.0).

Применяли традиционные методы описательной статистики с указанием средних значений признака и стандартного отклонения, минимальных и максимальных его значений $M \pm SD$ [мин.; макс.]. Для сравнения качественных переменных использовали точный тест Фишера. Для количественных использовался t-тест или тест Уилкоксона — Манна — Уитни, в зависимости от нормальности распределения (проверка проводилась при помощи теста Шапиро — Уилка). Для выявления корреляции между полученными результатами использовался многофакторный анализ с ротацией 'varimax' с расчетом коэффициента мощности (R).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов, включенных в исследование, включая средние значения шкал оценки ССР, представлена в таблице 1. Результаты генетического типирования пациентов представлены в таблице 2.

При проведении факторного анализа были выявлены корреляционные взаимосвязи между рисками возникновения значимых сердечно-сосудистых событий, уровнем СРБ и носительством различных аллелей ИЛ-17А и ИЛ-17F. Наибольшая мощность и прямая взаимосвязь с повышением риска возникновения фатальных кардиоваскулярных заболеваний достигались у лиц, гомозиготных по аллели АА ИЛ-17А и гетерозиготных по CG ИЛ-17F. Обратная взаимосвязь была выявлена при наличии гомозиготных по аллелям GG ИЛ-17А и CC ИЛ-17F.

В ходе работы получены данные о наличии прямой взаимосвязи между увеличением ССР и уровнем СРБ (табл. 3).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с аксиальными спондилоартритами

Показатель	Значение
Возраст, годы	45,1±14,2 [33,1; 55,6]
Мужчины, n (%)	35 (74,46)
Высокочувствительный СРБ, мг/л	6,5±1,65
Относительное число пациентов с повышением СРБ, %	89,4%
Длительность симптомов аксСпА, годы	12,5±9,4 [5,2; 17,4]
Длительность получаемой терапии ГИБП, годы	3,6±3,1 [1,4; 4,7]
Среднее значение индекса ASDASкрб, баллы	2,29±0,16 [1,6; 2,8]
Среднее значение индекса BASDAI, баллы	2,99±0,28 [1,6; 3,5]
Среднее значение индекса BASFI, баллы	2,02±0,28 [0,7; 2,9]
Среднее значение SCORE, %	1,9±1,3 [0,7; 3,2]
Среднее значение RRS, %	7,2±5,1 [4,0; 8,0]
Среднее значение QRISK3, %	8,1±7,9 [1,0; 13,4]

Примечание. СРБ — С-реактивный белок, аксСпА — аксиальный спондилоартрит, ГИБП — генно-инженерный биологический препарат, ASDASкрб — индекс активности аксСпА, рассчитанный с применением СРБ, BASDAI — Батский индекс оценки активности анкилозирующего спондилита, BASFI — Батский функциональный индекс при анкилозирующем спондилите. Значения представлены в виде $M \pm SD$ [мин.; макс.].

Таблица 2. Генетическое типирование пациентов с аксиальными спондилоартритами

Показатель	Количество пациентов с выявленным признаком
ИЛ17А-197 AA	14
ИЛ17А-197 AG	18
ИЛ17А-197 GG	16
ИЛ17F-11139 CC	22
ИЛ17F-11139 CG	26
ИЛ17F-11139 GG	0
ИЛ17-F7 His/His	45
ИЛ17-F7 His/Arg	2
ИЛ17-F7 Arg/Arg	1

Таблица 3. Взаимосвязи между риском возникновения значимых сердечно-сосудистых событий и генетическими аллелями, ответственными за синтез ИЛ-17 (факторный анализ)

Параметр	Факторная нагрузка
QRISK3	0,67255
RRS	0,7623
SCORE	0,55375
СРБ	0,82089
ИЛ17А-197 AA	0,61004
ИЛ17А-197 GG	-0,40385
ИЛ17F-11139 CC	-0,47654
ИЛ17F-11139 CG	0,47654

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные клинических исследований *in vitro* демонстрируют, что ИЛ-17А является критическим эффекторным цитокином, отвечающим за изменения в пораженных при аксСпА тканях [8]. Помимо ИЛ-17А семейство ИЛ-17 включает в себя еще четыре фракции: ИЛ-17В, ИЛ-17С, ИЛ-17D, ИЛ-17F [9]. Известно, что ИЛ-17А, ИЛ-17С и ИЛ-17F участвуют в патогенезе псориаза и псориатического артрита — их экспрессия увеличивается до восьмикратной при псориатических поражениях [10]. Хотя в псориатических очагах присутствует больше ИЛ-17С и ИЛ-17F, ИЛ-17А является наиболее биологически активным (в 30 раз активнее, чем ИЛ-17F) [8]. При аксСпА ключевую роль играют ИЛ-17А и ИЛ-17F. Вместе с тем лечение, направленное на блокаду ИЛ-17А, изменяет экспрессию генов других цитокинов и хемокинов, задействованных в патогенезе аксСпА, и эффективно снижает воспаление в суставах и позвоночнике [11].

В течение нескольких лет предполагалось, что основным источником ИЛ-17А при СпА были клетки Т-хелперы-17 (Th17), которые продуцируют широкий спектр цитокинов, включая ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-26 и ФНО-α [11]. Вместе с тем накапливается все больше данных о дополнительных клеточных источниках ИЛ-17А, которыми могут быть тучные клетки, γδ Т-клетки, αβ Т-клетки и врожденные лимфоидные клетки и нейтрофилы [12–14]. У пациентов с аксСпА высокие уровни ИЛ-17А и рецептора к ИЛ-17А присутствуют в синовиальных мембранах, энтезисах, внутрисуставной жидкости, которые впоследствии способствуют воспалению и ремоделированию воспаленной ткани [15].

Следует отметить, что исследования патогенеза хронических воспалительных заболеваний, включавших ревматоидный артрит, псориатический артрит, аксСпА, воспа-

лительные заболевания кишечника, привели к выделению ФНО-α как ключевого цитокина, участвующего в патогенезе данной группы заболеваний [16]. Ингибирование ФНО-α при СпА может не ассоциироваться с торможением ремоделирования тканей и снижением ССР из-за наличия адаптивного влияния оси ИЛ-17А на указанные процессы [16]. Препараты группы ингибиторов ИЛ-17 показывают достаточный уровень эффективности у пациентов с недостаточным эффектом или неэффективностью ингибиторов ФНО-α. Результаты исследований свидетельствуют о том, что ИЛ-17А и ФНО-α действуют через различные механизмы регуляции экспрессии нижестоящих генов, причем ось ИЛ-17А лежит в основе аксСпА, а ФНО-α стимулирует воспаление за счет синергизма с ИЛ-17А [16]. Эта гипотеза подтверждается данными о том, что только ингибирование ИЛ-17А является высокоэффективным при лечении СпА в отсутствие ингибирования ФНО-α [17].

ИЛ-17-опосредованная эндотелиальная дисфункция может способствовать развитию сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний при СпА [18], приводя к развитию сосудистого воспаления, усугублению течения эндотелиальной дисфункции, тромбозов и артериальной гипертензии — состояний, которые, согласно ис-

следованию ASAS-COMOSPA (n=3923), встречаются при аксСпА много чаще, чем в популяции [19]. Повышение концентрации сывороточного ИЛ-17 наблюдается у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (острый инфаркт миокарда и др.). Показано, что моноклональные антитела, нейтрализующие ИЛ-17, могут улучшить исходы у пациентов с псориатическим артритом и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [20]. Эта гипотеза дополнительно подтверждается моделью атеросклероза, воспроизведенной на животных, в которой ингибирование ИЛ-17А приводило к предотвращению прогрессирования сердечно-сосудистого поражения и стабилизации атеросклеротических бляшек [21]. В другой модели при подавлении сверхэкспрессии генов, ответственных за синтез ИЛ-17А, было достигнуто улучшение состояния сосудистой стенки [22]. Анти-ИЛ-17А моноклональные антитела предотвращали сосудистые заболевания на мышинной модели псориазиса [23]. Регистр пациентов с острым инфарктом миокарда продемонстрировал, что при уровне сывороточного ИЛ-17А выше 6,26 пг/мл увеличивался риск смерти и вероятность повторного инфаркта миокарда [24].

При обследовании пациентов со СпА выявлено, что значение уровня сердечно-сосудистой смертности превышает популяционное. Особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с аксСпА могут быть обусловлены не только воспалительной активностью [25], но и вкладом ИЛ-17 в атеросклеротический процесс. Появляется все больше исследований, посвященных независимой роли ИЛ-17 в патогенезе сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ревматическими заболеваниями. Подтверждением вовлеченности ИЛ-17 в развитие сердечно-сосудистых заболеваний служат экспериментальные модели атеросклероза, в которых ингибирование ИЛ-17 приводило к предотвращению возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистого поражения [21]. Многочисленные исследования с применением секукиумаба показали возможность стабилизации течения сердечно-сосудистых заболеваний на фоне лечения, в т. ч. возможность влияния на факторы риска их развития (снижение массы тела, гиперурикемия, инсулинорезистентность) [20].

Нами установлены достоверные взаимосвязи между носительством отдельных аллелей генов ИЛ-17 и ССР, в т. ч. не зависящие от острофазового ответа. Предположение о взаимосвязи повышения рисков развития значимых сердечно-сосудистых событий и генетически детерминированного повышения уровня ИЛ-17, обусловленных наличием различных аллелей ИЛ-17А и ИЛ-17F, может частично объяснять тот факт, что на фоне лечения ингибиторами ФНО- α не уменьшается риск фатальных сердечно-сосудистых событий. На основании полученных нами результатов можно предположить, что, несмотря на снижение концентрации ФНО- α , генетически детерминированная экспрессия ИЛ-17 может оставаться высокой у лиц с аксСпА, определяя как невозможность достижения безлекарственной ремиссии, так и сохраняющийся высоким ССР.

розыготным носительством аллеля СG ИЛ-17F и обратно взаимосвязано с гомозиготным носительством аллелей GG ИЛ-17A и CC ИЛ-17F.

Таким образом, повышение ССР при аксСпА может быть взаимосвязано с генетически детерминированными изменениями секреции разных субтипов ИЛ-17, что в перспективе определит обоснованность применения блокады ИЛ-17 у лиц с аксСпА, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых событий.

Литература

- Chiricozzi A., Guttman-Yassky E., Suárez-Fariñas M. et al. Integrative responses to IL-17 and TNF- α in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2011;131:677–687.
- Simon T., Taleb S., Danchin N. et al. Circulating levels of interleukin-17 and cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2013;34:570–577. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs263.
- Maroof A., Okoye R., Smallic T. et al. Bimekizumab dual inhibition of IL17A and IL-17F provides evidence of IL-17F contribution to chronic inflammation in disease-relevant cells. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(Suppl 10): Abstract 1571.
- Гайдукова И.З., Ребров А.П., Апаркина А.В., Хондкрян Э.В. Концентрация интерлейкина-17А остается стабильно высокой у больных анкилозирующим спондилитом, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли α в течение года. *Терапевтический архив.* 2017;89(4):80–85. [Gaydukova I.Z., Rebrov A.P., Aparkina A.V., Khondkaryan E.V. Stable high interleukin-17A concentration in patients with ankylosing spondylitis treated with tumor necrosis factor- α inhibitors during a year. *Therapeutic archive.* 2017;89(4):80–85 (in Russ.).]
- Maroof A., Baeten D., Archer S. et al. IL17F contributes to human chronic inflammation in synovial tissue: preclinical evidence with dual IL-17a and IL-17F inhibition with bimekizumab in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76: A13.
- Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X. et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1–44. DOI: 10.1136/ard.2008.104018.
- Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L.G. et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286–2291. PMID: 7699630.
- Kirkham B.W., Kavanaugh A., Reich K. Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Immunology.* 2014;141:133–142. DOI: 10.1111/imm.12142.
- Gaffen S.L. Recent advances in the IL-17 cytokine family. *Curr Opin Immunol.* 2011;23:613–619. DOI: 10.1016/j.coi.2011.07.006.
- Chang S.H., Reynolds J.M., Pappu B.P. et al. Interleukin-17C promotes Th17 cell responses and autoimmune disease via interleukin-17 receptor E. *Immunity.* 2011;35:611–621. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.09.010.
- Raychaudhuri S.P., Raychaudhuri S.K. IL-23/IL-17 axis in spondyloarthritis-bench to bedside. *Clinical Rheumatology.* 2016;35(6):1437–1441. DOI: 10.1007/s10067-016-3263-4.
- 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.
- 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.
- 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.
- Boutet M.A., Nerviani A., Gallo Afflitto 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.
- Zaba L.C., Suárez-Fariñas M., Fuentes-Duculan J. et al. Effective treatment of psoriasis with etanercept is linked to suppression of IL-17 signaling, not immediate response TNF genes. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:124 (5):1022–10.e1–395. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.08.046.
- Marinoni B., Ceribelli A., Massarotti M.S., Selmi C. The Th17 axis in psoriatic disease: pathogenetic and therapeutic implications. *Auto Immun Highlights.* 2014;5:9–19. DOI: 10.1007/s13317-013-0057-4.
- Bouchnita A., Miossec P., Tosenberger A., Volpert V. Modeling of the effects of IL-17 and TNF- α on endothelial cells and thrombus growth. *C R Biol.* 2017;340(11–12):456–473. DOI: 10.1016/j.crvi.2017.10.002.
- Chiricozzi A., Nograles K.E., Johnson-Huang L.M. et al. IL-17 induces an expanded range of downstream genes in reconstituted human epidermis model. *PLoS One.* 2014;9: e90284. DOI: 10.1371/journal.pone.0090284.
- Derakhshan M.H., Goodson N.J., Packham J.C. et al. Increased Risk of Hypertension Associated with Spondyloarthritis Disease Duration: Results from the ASAS-COMOSPA Study. *J Rheumatol.* 2019;46(7):701–709. DOI: 10.3899/jrheum.180538.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение рисков возникновения сердечно-сосудистой патологии у пациентов с аксСпА прямо взаимосвязано с гомозиготным носительством аллеля AA ИЛ-17A и гете-

Магнитно-резонансная томография как дополнительный инструмент выбора терапии при лечении остеоартрита

Д.м.н. И.З. Гайдукова^{1,2}, академик РАН В.И. Мазуров^{1,2}, к.м.н. О.В. Инамова^{1,2}

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

²СПб ГБУЗ «КРБ № 25», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: установить наличие взаимосвязей между интенсивностью боли при остеоартрите (ОА) коленных суставов и воспалительными изменениями коленных суставов, выявляемыми при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ), с оценкой изменений в динамике на фоне лечения нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Материал и методы: 46 пациентам с ОА коленных суставов, болью 4,0 и более балла (согласно числовой рейтинговой шкале) оценивали интенсивность боли и рассчитывали индекс WOMAC исходно и через 3 мес. лечения НПВП (± 10 дней). Выполняли МРТ коленного сустава в режимах STIR и T1. При МРТ оценивали наличие субхондрального отека костного мозга (СОКМ), число и размер его очагов, наличие синовита/теносиновита. У пациентов с воспалительными изменениями на МРТ через 3 мес. ± 10 дней повторяли МРТ.

Результаты исследования: исходно у большинства пациентов с ОА и болью в суставе 4,0 и более балла наблюдались признаки воспалительных изменений коленных суставов по результатам МРТ (72%). Исследование завершили 39 пациентов. Через 3 мес. после лечения НПВП отмечена положительная динамика по всем составляющим индекса WOMAC — суммарный индекс снизился с $64,4 \pm 15,4$ до $24,12 \pm 11,1$ у. е. ($p < 0,05$). По результатам повторной МРТ значительно уменьшилось число пациентов с наличием СОКМ, в то время как число пациентов с синовитом и теносиновитом уменьшилось незначительно. Степень снижения суммарного индекса WOMAC и боли в суставе была больше у пациентов, исходно имевших признаки воспаления субхондральной кости, по сравнению с пациентами, не имевшими СОКМ перед началом лечения ($p < 0,05$ для всех сравнений).

Выводы: пациенты с ОА коленного сустава и выраженным болевым синдромом имеют воспалительные изменения субхондральной кости в 72% случаев по данным МРТ; синовиты встречаются в 91,3% случаев. Наличие субхондрально расположенных воспалительных очагов, но не синовитов, ассоциируется с увеличением боли в коленном суставе и хорошим ответом на НПВП с преимущественным воздействием на циклооксигеназу-2, действие которых проявляется как клинически (уменьшение боли), так и визуально (исчезновение или уменьшение субхондрально расположенного остейта).

Ключевые слова: остеоартрит, «малое» воспаление, боль в суставах, воспаление при МРТ, нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП.

Для цитирования: Гайдукова И.З., Мазуров В.И., Инамова О.В. Магнитно-резонансная томография как дополнительный инструмент выбора терапии при лечении остеоартрита. РМЖ. 2020;11:43–48.

ABSTRACT

Magnetic resonance imaging as an additional tool for treatment tactics for osteoarthritis

I.Z. Gaidukova^{1,2}, V.I. Mazurov^{1,2}, O.V. Inamova^{1,2}

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

²Clinical Rheumatology Hospital No. 25, Saint-Petersburg

Aim: to establish the association between the intensity of pain in knee osteoarthritis (OA) and inflammatory changes in the knee detected by MRI with an assessment of changes in dynamics during treatment with NSAIDs.

Patients and Methods: in 46 patients with knee OA ($n=46$) and pain not less than 4.0 (according to NRS), pain intensity and WOMAC index were measured at baseline and 3 months after NSAIDs treatment (± 10 days). MRI of the knee was performed in T1 STIR sequence. During MRI, the following patterns were assessed: the presence of subchondral bone marrow edema (SBME), the number and size of its foci, and the presence of synovitis / tenosynovitis. MRI was repeated after 3 months ± 10 days in patients with inflammatory changes.

Results: initially, signs of inflammatory changes in the knee joints were observed in the majority of patients (72%) with knee OA and joint pain not less than 4.0 points. 39 patients completed the study. 3 months after treatment with NSAIDs, there was a positive trend in all parameters of the WOMAC index — the total index decreased from 64.4 ± 15.4 to 24.12 ± 11.1 points ($n=39$, $p < 0.05$). According to the results of repeated MRI, the number of patients with SBME significantly reduced, while the number of patients with synovitis and tenosynovitis decreased slightly. The reduction degree in the total WOMAC index and joint pain was greater in patients who initially had signs of subchondral bone inflammation, compared with patients who did not have SBME before the treatment ($p < 0.05$ for all comparisons).

Conclusions: patients with knee OA and severe pain had inflammatory changes in the subchondral bone in 72% of cases according to MRI; synovitis occurred in 91.3% of cases. The presence of inflammatory foci (but not synovitis) in the subchondral bone was associated with an increase in pain in the knee joint and a good response to NSAIDs, the effect of which was manifested both clinically (pain reduction) and visually (disappearance or decrease of osteitis in the subchondral bone).

Keywords: osteoarthritis, low-grade inflammation, joint pain, MRI-detected inflammation, non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs.

For citation: Gaidukova I.Z., Mazurov V.I., Inamova O.V. Magnetic resonance imaging as an additional tool for treatment tactics for osteoarthritis. RMJ. 2020;11:43–48.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) коленных суставов является одним из наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата, приводящих к снижению качества и продолжительности жизни пациентов. Успехи в лечении ОА (особенно на поздних стадиях заболевания) остаются скромными, несмотря на большое число медикаментозных и немедикаментозных методов лечения, имеющихся в арсенале современного врача. Ведущие группы и общества по изучению ОА (OARSI, ESCO и др.) не достигли единства мнений в понимании ряда подходов к лечению ОА [1, 2]. Тактика ведения пациентов с ОА, разработанная различными экспертными группами, довольно сильно различается — нет общего понимания места противовоспалительных и медленнodelствующих симптом-модифицирующих препаратов в лечении пациентов и того, какие препараты являются предпочтительными [1–4]. В то же время имеется единство представлений экспертов об ОА как о дегенеративно-дистрофическом заболевании с элементами «малого» воспаления, в патогенезе которого дегенеративно-дистрофические и воспалительные процессы протекают стадионо, усугубляя друг друга [5–7].

Традиционно для оценки стадийности ОА и разработки тактики ведения пациента с ОА главенствующее место отводится определению состояния суставной щели и хряща (структурные изменения), которые позволяют зафиксировать состояние сустава в текущей временной точке [7]. Вместе с тем современные лекарственные препараты и немедикаментозные методы лечения практически неспособны оказывать клинически значимое воздействие на структурные изменения сустава и последствия его ремоделирования, т. к. методы восстановления структуры хряща и суставной щели еще не разработаны [6, 8]. Оценка структурных изменений в реальной клинической практике необходима для понимания степени выраженности ремоделирования сустава, имеющегося у пациента на момент курации, и формирования представлений о возможностях нехирургических и хирургических методов лечения ОА. В то же время возможности влияния на воспаление при ОА довольно велики, что определяется наличием большого перечня противовоспалительных лекарственных препаратов, предназначенных для системного, топического и локального применения при ОА. Постоянно увеличивается понимание того, что воспаление играет значимую роль в патогенезе ОА, современные рекомендации рассматривают возможность длительной противовоспалительной терапии с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при ОА, если польза для пациента превышает риск [3, 9].

Воспаление может быть выявлено клинически, лабораторно и с помощью визуализирующих методик (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография — МРТ), а его клиническое значение при ОА трудно недооценить — воспаление является основой таких клинических проявлений ОА, как боль, скованность, припухлость, местная гипертермия сустава и нарушение его функции, определяя последующее прогрессирование повреждения хряща, субхондральной кости, менисков и связочного аппарата сустава [10–12]. Не исключено, что единообразие подходов к пациентам с разной выраженностью воспаления в суставе и разными фенотипами

ОА может снижать эффективность лечения ОА. В этой связи представляет интерес изучение взаимосвязей воспалительных изменений при ОА коленного сустава, выявляемых при помощи МРТ, с клиническими проявлениями ОА, а также оценка возможностей терапевтического воздействия на них.

Цель исследования: установить наличие взаимосвязей между интенсивностью боли при ОА коленных суставов и воспалительными изменениями коленных суставов, выявляемыми при помощи МРТ, с оценкой изменений в динамике на фоне лечения НПВП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследуемая популяция

В исследование включили 46 пациентов с первичным ОА коленных суставов. Рентгенологическая стадия ОА коленных суставов включенных в исследование пациентов — II или III по Kellgren и Lawrence [13]. Интенсивность болевого синдрома в индексном коленном суставе должна была составлять 4,0 и более балла согласно числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) на момент начала исследования. Все пациенты имели выполненную в течение 1 мес. до визита МРТ индексного коленного сустава или выполнили ее в течение 7 дней после первого визита. *Критерии исключения:* I или IV стадия ОА; другие ревматические заболевания; заболевания, ассоциирующиеся с развитием вторичного остеоартрита (ревматоидный артрит, спондилоартриты и др.); другие причины боли в коленном суставе (аваскулярные некрозы костей, значимые травмы суставов в анамнезе и др.); наличие операций на коленном суставе в анамнезе; инфекционные заболевания; онкологические заболевания; хронические заболевания в стадии обострения; наличие противопоказаний к приему НПВП; противопоказания к выполнению МРТ (клаустрофобия, наличие металлических предметов в организме, кардиовертеров-дефибрилляторов и др.); беременность.

Методы оценки

Все пациенты заполняли вопросник для расчета индекса WOMAC (the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index — индекс выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и МакМастера) и оценивали интенсивность боли в коленных суставах согласно ЧРШ, где оценка в 0 баллов соответствовала отсутствию боли в коленном суставе, а 10 баллов — максимальной выраженности боли в коленном суставе [14].

Обязательным требованием было выполнение исследования на МРТ-томографе мощностью 1,5 тесла, в T1-взвешенной последовательности и в режиме STIR, при необходимости — в T2-взвешенной последовательности в режиме жироподавления и с контрастным усилением гадолинием. При оценке результатов МРТ учитывали наличие или отсутствие очагов субхондрального отека костного мозга (СОКМ, субхондральный остеит), за который принимали участок интенсивного (сопоставимого по яркости со спинномозговой жидкостью) МР-сигнала в режиме STIR, расположенного субхондрально в области, соответствующей хрящевой поверхности бедренной или большеберцовой кости индексного коленного сустава, оценивали размер очагов СОКМ (более 1,0 см или 1,0 см

и менее в максимальном размере). Также учитывали наличие или отсутствие синовита/теносиновита в индексном суставе без их количественной оценки.

Индексным считали коленный сустав, болевой синдром в котором составлял 4,0 и более балла и для которого выполнена МРТ. При одинаковой боли в обоих коленных суставах индексным считали сустав с более выраженными изменениями при рентгенографии коленных суставов (по мнению исследователя). При равенстве всех условий выбора индексный сустав выбирали методом рандомизации (метод конвертов).

Через 3 мес. от начала лечения (± 10 дней) МРТ повторно выполняли пациентам с подтвержденным при исходной оценке СОКМ.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистическую обработку осуществляли с применением пакета прикладных программ Microsoft Office Excel, 2007 (Microsoft Corp., США), SPSS 17. Характер распределения признака определяли методом подсчета критерия Шапиро — Уилка. Для описания признака использовали среднее значение признака и среднее квадратическое отклонение (при нормальном распределении), медиану и квартили (при распределении, отличном от нормального). Для оценки взаимосвязи между признаками использовался коэффициент корреляция Спирмена. Для оценки различия двух зависимых выборок с распределением, отличным от нормального, использовали критерий Вилкоксона. При сравнении качественных признаков применяли критерий χ^2 или выполняли анализ ANOVA. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Все пациенты подписывали форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Данные вносили в базу данных в обезличенном виде, не позволяющем идентифицировать пациента как личность.

Лечение пациентам назначал лечащий врач, в ходе исследования изменения лечения не проводилось.

Исследование одобрено комитетом по этике СПб ГБУЗ «КРБ № 25» и ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходно в исследование включили 46 пациентов, повторное клиническое обследование выполнили 39 пациентов (с 7 пациентами утерян контакт), повторно МРТ выполнили 33 пациента. Суммарно проанализировали 79 МРТ (оценку производил специалист по лучевой диагностике). Демографические характеристики пациентов, интенсивность боли в коленном суставе и средние значения индекса WOMAC представлены в таблице 1.

Всем пациентам в ходе первого визита лечащим врачом назначены НПВП (табл. 2).

По данным исследования, исходно у большинства пациентов наблюдались признаки воспалительных изменений коленных суставов, которые впоследствии уменьшились на фоне лечения НПВП (табл. 3).

При сравнении исходной интенсивности болевого синдрома в индексном коленном суставе установили наличие более выраженного болевого синдрома у пациентов с множественными очагами СОКМ по сравнению с болевым

Таблица 1. Исходные клинико-демографические характеристики пациентов, интенсивность боли в коленном суставе и значения индекса WOMAC, n=46

Показатель	Результат
Возраст, годы	57 \pm 5,85
Женщины, n (%)	38 (82,6)
Длительность симптомов ОА, мес.	179,35 \pm 29,45
Суммарный индекс WOMAC, у. е.	64,4 \pm 15,4
Индекс WOMAC (шкала оценки боли, 0–20), у. е.	17,5 \pm 2,42
Индекс WOMAC (шкала оценки скованности, 0–8), у. е.	5,08 \pm 1,98
Индекс WOMAC (шкала оценки физического функционирования, 0–68), у. е.	41,8 \pm 13,76
Боль (ЧРШ, 0–10), баллы	7,05 \pm 1,70

Таблица 2. Нестероидные противовоспалительные препараты, назначенные пациентам при включении в исследование и на момент повторной МРТ, n=46

Препарат	Число пациентов, принимавших указанную суточную дозу	
	Исходно	В конце наблюдения
Нимесулид: всего	18	15
max 200 мг/сут	15	15
min 100 мг/сут	3	0
Мелоксикам: всего	15	8
max 15 мг/сут	10	5
min 7,5 мг/сут	5	3
Эторикоксиб: всего	7	7
max 60 мг/сут	6	6
min 30 мг/сут	1	1
Диклофенак натрия: всего	1	1
max 150 мг/сут	1	1
Ацеклофенак: всего	3	1
max 200 мг/сут	2	1
min 100 мг/сут	1	0
Кетопрофен: всего	2	1
max 250 мг/сут	2	1

Примечание. max — максимальная доза препарата, min — минимальная доза препарата.

синдромом у пациентов, имевших единичный воспалительный очаг (рис. 1). Показано увеличение болевого синдрома у пациентов с наличием СОКМ по сравнению с лицами, не имевшими СОКМ (см. рис. 1). Наличие и отсутствие синовита и теносиновита, так же как и размер очагов СОКМ, на интенсивность боли не влияли.

Пример среза МРТ с достоверными признаками ОА и воспалительных изменений представлен на рисунке 2.

В динамике у 39 пациентов, посетивших центр через 3 мес. после лечения НПВП, отмечена достоверная положительная динамика по всем составляющим индекса WOMAC: суммарный индекс снизился до 24,12 \pm 11,1 у. е., компоненты шкалы боли индекса WOMAC — до 8,12 \pm 3,5 у. е., шкалы

Таблица 3. Число пациентов с остеоартритом коленных суставов и воспалительными изменениями суставов по данным МРТ, n (%)

МРТ-синдром	До лечения (n=46)	Через 3 мес. лечения (n=33)
СОКМ	33 (71,74)	7 (21,21)*
СОКМ >1,0 см	26 (78,78)	2 (6,06)*
СОКМ ≤1,0 см	7 (21,21)	5 (15,15)*
Более 1 участка СОКМ	16 (48,48)	5 (15,15)*
Синовит	42 (91,3)	28 (84,84)
Теносиновит	40 (86,95)	18 (54,54)

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением. СОКМ — субхондральный отек костного мозга.

скованности — до $2,34 \pm 1,2$ у. е., физического функционирования — до $25,2 \pm 3,3$ у. е. ($p < 0,05$).

После 3-месячного применения НПВП пациентам, исходно имевшим СОКМ (n=33), была выполнена повторная МРТ, по результатам которой значительно уменьшилось число пациентов с наличием СОКМ, в то время как число пациентов с синовитом и теносиновитом изменилось незначительно (табл. 3). Следует отметить и значимое уменьшение воспалительных очагов в размерах. Также отметили уменьшение числа пациентов с множественными очагами СОКМ (см. табл. 3). У пациентов с разрешением СОКМ имело место более выраженное уменьшение боли в соответствующем коленном суставе по сравнению с пациентами, у которых очаги воспаления в субхондральной кости сохранились. Из 26 пациентов с исчезновением СОКМ у 15 пациентов боль купировалась полностью, у 6 составила менее 4,0 балла по ЧРШ и у 5 превышала 4,0 балла по ЧРШ. Среди пациентов, у которых СОКМ сохранялся, у 1 пациента болевой синдром не превышал 4,0 балла по ЧРШ, у 6 — значение составило более 4,0 балла.

При оценке степени снижения суммарного индекса WOMAC и интенсивности боли в индексном коленном суставе, согласно ЧРШ, установили, что степень снижения была больше у пациентов, исходно имевших признаки воспаления субхондральной кости, по сравнению с пациентами, не имевшими субхондрального остейта перед началом лечения ($p < 0,05$ для всех сравнений).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема ОА является одной из самых актуальных проблем современной ревматологии — наблюдается постоянное увеличение числа пациентов с ОА, что может быть связано с изменением продолжительности жизни, характера питания и двигательного режима современного человека [1–4]. У многих пациентов с ОА формируются выраженные структурные изменения суставов, что определяет необходимость в ортопедической или оперативной коррекции, а также снижает качество жизни больных [4, 6]. Рекомендации по коррекции образа жизни при ОА хорошо известны, и придерживаться их советуют всем пациентам с ОА. В то же время проблемы лекарственной терапии ОА нельзя считать решенными, т. к. нет четкого понимания того, кто из пациентов нуждается в лечении НПВП,

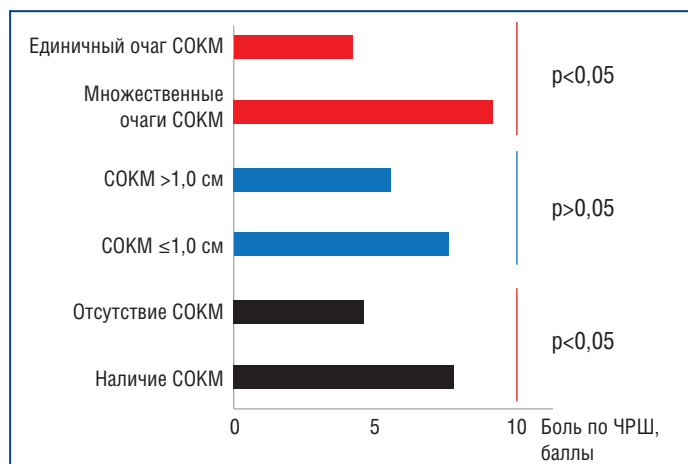


Рис. 1. Боль в коленном суставе (по ЧРШ) при различных воспалительных изменениях по данным МРТ исходно (n=33)



Рис. 2. Воспалительные и структурные изменения правого коленного сустава у пациентки с первичным остеоартритом (МРТ, режим T2 FS, постгадолиний)

а кто должен получать медленнодействующие симптом-модифицирующие препараты или их комбинацию с НПВП [1, 2]. Изменение понимания сути ОА и выделение так называемого «воспалительного» фенотипа ОА могут быть существенным подспорьем в решении указанной проблемы [3, 6, 8, 9]. Можно предположить, что максимально эффективными лекарственными препаратами при наличии активного воспалительного компонента ОА являются НПВП [3, 6]. В представленной нами работе наиболее часто применяемым НПВП, в т. ч. в долгосрочной перспективе, явился нимесулид (Найз®, ООО «Др. Редди'с Лабораторис»), что может объясняться высокой эффективностью и безопасностью препарата, основанной на достаточной доказательной базе [4, 15–17]. Пациенты, получавшие НПВП в ходе выполненного нами исследования, не только продемонстрировали выраженный клинический ответ на лечение, но и показали уменьшение субхондрального воспаления кости при их применении в течение 3 мес. Следует отметить, что в условиях выраженного дегенеративно-дистрофического поражения суставов не всегда легко клинически выделить воспалительную составляющую

щую боли. В этой связи представляется перспективным дополнить клиническое обследование пациента с ОА ультразвуковым или магнитно-резонансным обследованием. МРТ при ОА обладает рядом преимуществ, среди которых основным для ревматолога является способность метода определять наличие субхондрального поражения кости, которое, по данным некоторых исследователей, в наибольшей степени определяет клиническую симптоматику у пациентов с ОА и в перспективе приводит к перестройке субхондральной кости с изменением формы пораженного сустава [8, 10–12]. Так, в метаанализе, выполненном D.J. Hunter et al., показано, что именно наличие субхондральных изменений кости при МРТ в наибольшей степени ассоциируется с болевым синдромом при ОА (по данным 21 исследования), а изменения костного мозга встречались в 77% случаев при наличии боли в суставах и в 30% случаев при отсутствии боли (различия статистически значимы) [8]. При этом взаимосвязей между выраженностью болей и размером очагов в костном мозге авторы метаанализа не нашли. Этот факт отличает полученные нами результаты от результатов метаанализа. Одновременно D.J. Hunter et al. отмечают, что работ, посвященных оценке воспалительных изменений при МРТ, немного — гораздо большее внимание исследователи уделяют оценке структурных изменений при ОА. Важным является и тот факт, что появление воспалительных очагов кости (особенно нескольких) является предиктором усиления боли при ОА. В то же время нарастающее уменьшение толщины хряща не является предвестником усиления боли при ОА,

хотя малая толщина хряща взаимосвязана с наличием болевого синдрома при ОА. Поэтому представляется перспективным изучение воспалительного компонента ОА, т. к. в настоящий момент имеется достаточно препаратов, способных уменьшить его выраженность, а число НПВП, применение которых может быть рекомендовано пациентам с ОА, постоянно увеличивается [18, 19].

В представленной нами работе показано, что воспалительные изменения коленного сустава при ОА, сопровождаемом интенсивным болевым синдромом, встречаются у подавляющего большинства пациентов. Вместе с тем с болью в первую очередь ассоциируется наличие субхондрального остеита, а не наличие синовита или теносиновита, которые, возможно, имеют вторичный компенсаторный характер. Также нами показано, что в динамике на фоне длительного приема НПВП (например, Найз®, ООО «Др. Редди'с Лабораторис», и другие препараты с преимущественным влиянием на циклооксигеназу 2 типа (ЦОГ-2)) наблюдается исчезновение участков субхондрального остеита либо уменьшение их размера или численности, что сопровождается уменьшением болевого синдрома в суставе. Так как большинство применяемых препаратов оказывает преимущественное влияние на ЦОГ-2, остается неизвестным, обладают ли неселективные ингибиторы ЦОГ-2 таким же влиянием на боль и воспаление субхондральной кости, как и применявшиеся в нашем исследовании препараты. Интересен тот факт, что уменьшение боли при ОА на фоне приема НПВП в большей степени выражено у пациентов,

Найз®

ПРОГРАММА ЗДОРОВЬЯ НАЙЗ

Это комплексный подход к лечению и профилактике боли в спине у пациентов с повышенными нагрузками на позвоночник в силу профессиональной деятельности:

- длительно сидят (учителя, врачи, менеджеры, водители и т.д.);
- долго стоят (кассиры, охранники и т.д.);
- люди, занимающиеся тяжелым физическим трудом (грузчики).

ПРОГРАММА ЗДОРОВЬЯ НАЙЗ СОСТОИТ ИЗ ДВУХ ЭТАПОВ:

ПЕРВЫЙ ЭТАП

медикаментозная терапия

ПЕРВЫЕ 10–14 ДНЕЙ

Найз системно по 100 мг два раза в день (утром и вечером) + местное применение Найз гель на болезненные участки тела в течение 10 дней.

ВТОРОЙ ЭТАП

физические упражнения

После регистрации на НАЙЗПРО.РФ в зависимости от особенностей профессии, пола и возраста пациенту будет предоставлена индивидуальная комплексная программа восстановления позвоночника в период ремиссии.

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ НПВП ПРИ БОЛЯХ В СПИНЕ*

Необходимый минимальный курс противовоспалительной терапии — 10–14 дней для полного купирования боли и воспалительного процесса в очаге поражения.

* Консенсус по ведению пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики поликлиник, утвержден Советом экспертов 16 сентября 2017 года.

ПЕРВЫЕ 5 ДНЕЙ ТЕРАПИИ

КУПИРОВАНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

6-й и последующие дни лечения

ЛИКВИДАЦИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

Перифокальное воспаление в очаге поражения исчезает только на 10–14-й день лечения НПВП



имеющих признаки воспаления субхондральной кости по данным МРТ, что объяснимо наличием субстрата для воздействия НПВП — воспаления. Мы не исключаем, что на фоне лечения НПВП имело место уменьшение выраженности синовита, но т. к. мы лишь фиксировали наличие синовита, в задачи исследования не входила оценка его выраженности и динамики. По данным литературы, наличие 2–3 МР-степеней выраженности синовита, но не наличие исходного синовита, ассоциируется с усилением болевого синдрома [5, 7, 8, 12].

В свете выявленных изменений следует отметить, что в работе А.Е. Каратеева с соавт. уже в 2017 г. было отмечено, что применение НПВП в долгосрочной перспективе при ОА имеет ряд преимуществ перед их краткосрочным приемом [3]. Поэтому особенно важны вопросы безопасности, весьма актуальные в популяции пациентов с ОА, поскольку данное заболевание часто встречается у пожилых людей. В этой связи назначение длительной терапии НПВП пациентам с ОА следует проводить в первую очередь с применением средств с преимущественно селективным воздействием на ЦОГ-2 и дополнительными механизмами противовоспалительного действия, способными усилить эффект, связанный с блокадой каскада арахидоновой кислоты. Таким образом, использование в нашем исследовании препарата Найз® представляется обоснованным с учетом высокой желудочно-кишечной, сердечно-сосудистой, почечной безопасности препарата [4, 15–17]. Вследствие небольшого размера выборки сравнительный анализ влияния отдельных НПВП на воспалительные изменения при ОА не проводился [4].

Следует отметить тот факт, что отсутствие воспалительных изменений субхондральной кости при ОА коленного сустава в нашем исследовании явилось предиктором более слабого ответа на назначение НПВП, а сохранение указанных воспалительных изменений у части пациентов ассоциировалось с сохранением болевого синдрома. Для таких пациентов следует обсудить возможность локальной терапии глюкокортикоидами или других способов локальной терапии. Также представляется перспективным изучение тактики замены НПВП у пациентов с неполным ответом на первый назначенный препарат из указанной группы.

В цели и задачи настоящей работы не входил анализ выраженности и взаимосвязей структурных изменений на течение ОА, как и изучение симптом-модифицирующей и немедикаментозной терапии. Следует отметить, что указанные проблемы хорошо изучены и тактика их применения отражена в опубликованной в 2019 г. резолюции экспертов [6].

Выводы

1. Пациенты с ОА коленного сустава и выраженным болевым синдромом имеют воспалительные изменения субхондральной кости в 75% случаев по данным МРТ. Синовиты встречаются практически у всех указанных пациентов.
2. При ОА наличие субхондрально расположенных воспалительных очагов, но не синовита, ассоциируется с увеличением боли в коленном суставе и хорошим ответом на НПВП с преимущественным воздействием на ЦОГ-2, действие которых проявляется как клинически (уменьшение боли), так и визуально (ис-

чезновение или уменьшение субхондрально расположенного остеита). Выраженность влияния на субхондральный остеит неселективных в отношении ЦОГ-2 НПВП нуждается в уточнении.

Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «Др. Редди's Лабораторис» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература

1. Bruyère O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):337–350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
2. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E. et al. OARSI Recommendations for the Management of Hip and Knee Osteoarthritis, Part II: OARSI Evidence-Based, Expert Consensus Guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(11):1578–1589. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
3. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al; Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterology Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(Suppl. 1):1–29 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.
4. Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Лесняк О.М., Беляева И.Б. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей. М.: Е-нот; 2017. [Mazurov V.I., Trofimov E.A., Lesnyak O.M., Belyaeva I.B. *Rheumatology. Pharmacotherapy without errors. A guide for doctors.* М.: Е-нот; 2017 (in Russ.)].
5. Гайдукова И.З., Мазуров В.И. Эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(5):134–140. [Gaydukova I.Z., Mazurov V.I. The efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(5):134–140 (in Russ.)]. DOI:10.17116/1995-4484-2019-119051134.
6. Лила А.М., Алексеева Л.И., Бабаева А.Р. и др. Возможности фармакологического лечения остеоартрита: фокус на симптоматические медленнодействующие препараты (SYSADOA) и индивидуальные особенности пациента. Резолюция Международного совещания экспертов. Современная ревматология. 2019;13(4):143–147. [Lila A.M., Alekseeva L.I., Babaeva A.R. et al. Pharmacological treatment options for osteoarthritis: focus on symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) and individual patient characteristics: Resolution of the International Expert Meeting. *Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(4):143–147 (in Russ.)]. DOI: 10/14412/1996-7012-2019-4-143-147.
7. Hunter D.J., Zhang W., Conaghan P.G. et al. Systematic review of the concurrent and predictive validity of MRI biomarkers in OA. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(5):557–588. DOI: 10.1016/j.joca.2010.10.029.
8. Каратеев А.Е., Лила А.М., Чурюканов М.В. и др. Оценка эффективности алгоритма назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), основанного на анализе факторов риска лекарственных осложнений, в реальной клинической практике. Результаты всероссийского проекта «ПРИНЦИП» (Применение Рекомендаций по Использованию НПВП: Целе направленное Изменение Практики). Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):485–492. [Karateev A.E., Lila A.M., Churyukanov M.V. et al. Evaluation of the effectiveness of a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) selection algorithm based on the analysis of risk factors for drug-induced complications in real clinical practice: The results of the All-Russian PRINCIPLE project (Application of recommendations for NSAID use: a Goal-Oriented Change of Practice). *Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):485–492 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-485-49.
9. Hunter D.J., Zhang Y., Niu J. et al. Increase in bone marrow lesions associated with cartilage loss: a longitudinal magnetic resonance imaging study of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1529–1535.
10. Raynauld J.-P., Martel-Pelletier J., Berthiaume M.J. et al. Correlation between bone lesion changes and cartilage volume loss in patients with osteoarthritis of the knee as assessed by quantitative magnetic resonance imaging over a 24-month period. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:683–688. DOI: 10.1136/ard.2007.073023.
11. Crema M.D., Roemer F.W., Marra M.D., Guermazi A. MR imaging of intra- and periarticular soft tissues and subchondral bone in knee osteoarthritis. *Radiol Clin North Am.* 2009;47(4):687–701. DOI: 10.1016/j.rcl.2009.04.001.

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

Влияние секукинумаба на развитие дисфункции миокарда у пациентов с анкилозирующим спондилитом

К.м.н. Л.И. Фейсханова, к.м.н. С.А. Лапшина

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань

РЕЗЮМЕ

Введение: при анкилозирующем спондилите (АС) ранние субклинические изменения миокарда в большинстве своем остаются не диагностированными. Также не ясно и влияние генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) на эти изменения.

Цель исследования: установить взаимосвязь между приемом секукинумаба и изменениями в систолической и диастолической функциях миокарда у пациентов с АС.

Материал и методы: обследовано 69 пациентов с достоверным АС, из которых в 1-ю группу вошли 33 человека (средний возраст — 38,8±4,74 года, 63,6% мужчин), получавшие ингибитор интерлейкина-17 (ИЛ-17) секукинумаб, во 2-ю группу — 36 человек, не получавших ГИБТ, средний возраст — 42,5±11 года, 66,7% мужчин. Контрольная группа включала в себя 40 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Пациентам выполнялась тканевая доплерография сердца, трансторакальная эхокардиография, определение уровня матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в сыворотке крови. Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программы Statistica 10.0.

Результаты исследования: у лиц, страдающих АС, достоверно ($p < 0,01$) выше индекс массы миокарда левого желудочка и фракция выброса по сравнению с контрольной группой, хотя в целом они не выходили за пределы нормы. Причем среди пациентов, не принимающих ГИБТ, показатели были наиболее высокими, диастолическая дисфункция диагностировалась только в этой группе — у 38,9%. На фоне применения секукинумаба выявлено усиление систолической функции миокарда. Анализ уровня ММП-9 в сыворотке крови пациентов с АС показал значимые ($p < 0,001$) его различия по сравнению с контрольной группой. В группе пациентов, принимавших секукинумаб, подьем ММП-9 ассоциировался с ухудшением систолической функции правого желудочка и диастолической функции левого желудочка.

Заключение: для АС характерна высокая частота субклинического поражения сердца. Ингибирование ИЛ-17 способно уменьшать диастолическую дисфункцию, что подтверждается улучшением сократительной способности миокарда на фоне терапии секукинумабом.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, спондилоартрит, диастолическая дисфункция миокарда, сократительная способность миокарда, секукинумаб, ингибитор интерлейкина-17, матриксная металлопротеиназа, тканевая доплерография.

Для цитирования: Фейсханова Л.И., Лапшина С.А. Влияние секукинумаба на развитие дисфункции миокарда у пациентов с анкилозирующим спондилитом. РМЖ. 2020;11:49–53.

ABSTRACT

Secukinumab effect on the myocardial dysfunction development in patients with ankylosing spondylitis

L.I. Feiskhanova, S.A. Lapshina

Kazan State Medical University, Kazan

Background: in ankylosing spondylitis (AS), early subclinical changes in the myocardium mostly remain undiagnosed. The impact of genetic engineering biological therapy (GEBT) on these changes is also unclear.

Aim: to establish the association between the secukinumab intake and changes in systolic and diastolic functions of myocardium in patients with AS.

Patients and Methods: 69 patients with confirmed AS were examined: the first group included 33 patients (average age 38.8±4.74, 63.6% of men) who received the interleukin 17 (IL-17) inhibitor — secukinumab, the second group — 36 patients who did not receive GEBT (average age 42.5±11 years, 66.7% of men). The control group included 40 healthy subjects, comparable in gender and age. Patients underwent tissue doppler echocardiography, transthoracic echocardiogram, and determination of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) level in blood serum. Statistical processing of results was performed using STATISTICA 10.0 software.

Results: there was significantly ($p < 0.01$) higher left ventricular mass index and ejection fraction in patients with AS compared to the control group, although they were generally within normal range. Moreover, the indicators were the highest among patients who did not receive GEBT, diastolic dysfunction was diagnosed only in this group (in 38.9%). In the setting of the secukinumab therapy, there was an increase in the systolic function of the myocardium. Analysis of the MMP-9 level in the blood serum of patients with AS showed significant ($p < 0.001$) differences with the control group. In the group of patients receiving secukinumab, the elevation of MMP-9 level was associated with a deterioration of right ventricular systolic function and left ventricular diastolic function.

Conclusion: AS is characterized by a high frequency of subclinical cardiovascular disease. Inhibition of IL-17 can reduce diastolic dysfunction, which is confirmed by an improvement in myocardial contractility during secukinumab therapy.

Keywords: ankylosing spondylitis, spondylarthritis, diastolic dysfunction, myocardial contractility, secukinumab, interleukin 17 inhibitor, matrix metalloproteinase, tissue doppler echocardiography.

For citation: Feiskhanova L.I., Lapshina S.A. Secukinumab effect on the myocardial dysfunction development in patients with ankylosing spondylitis. RMJ. 2020;11:49–53.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Анкилозирующий спондилит (АС) представляет собой хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника и частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов. Прогрессирование заболевания связано с пролиферацией костной ткани, проявляющейся ростом синдесмофитов и процессом анкилозирования КПС, что определяет необратимые функциональные ограничения и высокий риск инвалидизации молодых пациентов [1, 2]. В настоящее время возможности терапии АС в плане торможения структурного прогрессирования существенно расширились за счет генно-инженерных биологических препаратов: ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 17, с некоторым преимуществом последних [3].

В то же время при данном заболевании не редкость и внескелетные проявления с поражением внутренних органов, в частности сердечно-сосудистой системы (ССС) [2, 4]. В реальной клинической практике в большинстве своем патологию выявляют на поздних стадиях, например в виде поражения аортального клапана, а субклинические ранние изменения (нарушения ритма сердца, дисфункция эндотелия, диастолическая дисфункция), способные приводить в дальнейшем к жизнеугрожающим состояниям, остаются недиагностированными [4, 5]. Тем более остается малоизученным влияние терапии основного заболевания на указанные изменения.

Существует мнение о влиянии хронического системного воспаления при ревматологических заболеваниях на автономную регуляцию деятельности сердца, основанное на наличии обратной корреляционной взаимосвязи между величиной основных показателей вариабельности сердечного ритма и уровнями острофазовых маркеров (СОЭ, С-реактивного белка, фибриногена) [5]. С другой стороны, повышение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α и др.) происходит и при самих кардиоваскулярных заболеваниях, в частности при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, особенно у пациентов с коморбидной патологией [6]. В исследованиях при АС отмечена корреляционная связь между активностью заболевания и толщиной интимы, скоростью пульсовой волны сонных артерий [7], а также изменение жесткости сосудистой стенки, что может служить маркером поражения ССС у пациентов с АС [8].

При этом повышенный сывороточный уровень эндотелиального фактора роста сосудов (Vascular endothelial growth factor — VEGF) отмечен как предиктор рентгенологического прогрессирования спондилита у пациентов со спондилоартритами [9], а рентгенологическое прогрессирование обусловлено активацией зависимых от ИЛ-23 гамма-дельта клеток, продуцирующих ИЛ-17 [10]. Соответственно, можно предположить, что имеется взаимосвязь между указанными показателями и сосудистой дисфункцией. Так, описано, что зависимые от ИЛ-23 гамма-дельта клетки, продуцирующие ИЛ-17, аккумулируются в аортальном клапане у пациентов с АС [11]. Кроме того, повышенный уровень ИЛ-17 ассоциируется с высокой активностью системных васкулитов, болезни Бехчета [12, 13]. Интерес представляет работа, где ИЛ-17 рассматривается как проатерогенный биомаркер, поскольку у кардиологических пациентов его уровни были выше по сравнению со здоро-

вым контролем ($p < 0,001$), и он коррелировал с уровнем общего холестерина сыворотки крови и триглицеридов [14]. Проатерогенные эффекты ИЛ-17 могут быть вызваны индукцией провоспалительных цитокинов или хемокинов эндотелиальными клетками или макрофагами. Продемонстрировано, что ИЛ-17 и ИЛ-23 обнаруживаются в атеросклеротических бляшках и ассоциируются с их повышенной уязвимостью, экспрессия ИЛ-17 в сонных артериях человека связана с фиброзным фенотипом с более низким содержанием макрофагов и высоким содержанием гладкомышечных клеток [15].

При другом заболевании из группы спондилоартритов, псориатическом артрите, продемонстрирована роль ИЛ-17 в ухудшении функции эндотелия и потенциальном повышении риска сердечно-сосудистых событий [16]. При этом ингибирование ИЛ-17 в эксперименте показывает положительное влияние на вазодилатацию, уменьшение жесткости эндотелия, подавление прогрессирования атеросклероза и тенденцию к снижению VEGF, а также металлопротеиназ [17].

Соответственно, снижение уровня ИЛ-17 представляется перспективным в отношении кардиоваскулярного благополучия у пациентов со спондилоартритами [17]. Так, на фоне 52 нед. терапии секукинумабом (ингибитором ИЛ-17А) у пациентов с псориазом улучшение кожных проявлений коррелировало с уменьшением воспалительной реакции сосудистой стенки аорты [18].

Цель исследования: установить взаимосвязь между приемом секукинумаба и изменениями в систолической и диастолической функциях миокарда у пациентов с АС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было обследовано 69 пациентов с достоверным АС (согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям, 1984 г.). В 1-ю группу вошли 33 пациента, получавших секукинумаб в стандартной дозе не менее 3 мес. на момент обследования. 2-ю группу составили 36 пациентов, сопоставимых по возрасту, полу, основным параметрам заболевания с 1-й группой и не получавших генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ) (табл. 1). Контрольная группа включала в себя 40 практически здо-

Таблица 1. Характеристика пациентов с АС, участвовавших в исследовании

Параметр		1-я группа	2-я группа
Средний возраст, лет		38,8±4,74	42,5±11
Пол:	мужской	21 (63,6%)	24 (66,7%)
	женский	12 (36,4%)	12 (33,3%)
Длительность заболевания, годы		13,5±6,89	13,4±6,31
Активность по ASDAS, баллы, Ме [Q1; Q3]		2 [1,7; 3,7]	3,15 [2,4; 3,7]
Функциональный индекс BASFI, баллы, Ме [Q1; Q3]		4,5 [3; 5,5]	5,65 [3,95; 6,45]

Примечание. ГИБТ — генно-инженерная базисная терапия, ASDAS — шкала активности анкилозирующего спондилита (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), BASFI — Басовский функциональный индекс анкилозирующего спондилита (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index).

ровых лиц: 26 мужчин и 14 женщин (средний возраст — $40,5 \pm 13,3$ года), соответствующих по возрасту и полу первым двум группам.

В исследование не включались пациенты с такими верифицированными хроническими сопутствующими заболеваниями, как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия 2–3 стадии, кардиомиопатии, клапанные пороки сердца. До включения в исследование пациенты подписывали информированное согласие установленной формы.

Обследование пациентов с АС проводили согласно рекомендациям Международного общества по оценке спондилоартритов (Assessment of SpondyloArthritis International Society — ASAS), Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (European League Against Rheumatism — EULAR) и Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АС (болезнь Бехтерева) 2018 г.

Всем пациентам проводились стандартные лабораторные и инструментальные диагностические исследования, включавшие в себя общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, рентгенографию и/или магнитно-резонансную томографию позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений (в 1-й и 2-й группах). Кроме того, нами выполнялась тканевая доплерография сердца на ультразвуковом аппарате GE Vivid E9 (GE Healthcare, Израиль), трансторакальная эхокардиография, а также определение уровня матриксной металлопротеиназы (ММП) -9 в сыворотке крови.

Тканевая доплерография, деформации и скорости деформации миокарда могут выявить субклиническую дисфункцию миокарда, когда традиционные эхокардиографические параметры оказываются в пределах нормы. Известно, что трансторакальная эхокардиография недостаточно информативна при диагностике диастолической дисфункции по сравнению с тканевой доплерографией сердца в связи с тем, что при стандартной эхокардиографии влияет наличие преднагрузки, а при тканевой этого влияния нет [19, 20]. Поэтому в условиях отсутствия верифицированного поражения миокарда в исследуемых группах нами был использован этот диагностический метод для выявления возможных ранних патологических изменений в мышце сердца.

В ходе тканевой доплерографии нами проводились стандартные вычисления: $e'L$ — пиковая скорость движения кольца митрального клапана в раннюю диастолу, $e'S$ — пиковая скорость движения перегородки в раннюю диастолу, $e'R$ — пиковая скорость движения кольца трикуспидального клапана в раннюю диастолу, $S'L$ — пиковая систолическая скорость движения кольца митрального клапана, $S'S$ — пиковая систолическая скорость движения межжелудочковой перегородки, $S'R$ — пиковая систолическая скорость движения кольца трикуспидального клапана, E/e' левого желудочка — отношение скорости ранней фазы трансмитрального кровотока к скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана, E/e' правого желудочка — отношение скорости ранней фазы транстрикуспидального кровотока к скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца трикуспидального клапана.

Материалы исследования были подвергнуты *статистической обработке* с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись

в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2013. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft.Inc, Россия). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро — Уилка. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна — Уитни. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела — Уоллиса. Сравнение номинальных данных проводилось с помощью точного критерия Фишера. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод — расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Критическим уровнем статистической значимости принималась величина 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении трансторакальной эхокардиографии были получены следующие результаты (табл. 2). В случае выявления различий при сравнении всех групп с помощью критерия Краскела — Уоллиса для более точного описания наблюдаемых тенденций был использован критерий Манна — Уитни, позволяющий оценить различия показателей при сравнении групп попарно. При этом было обнаружено, что у лиц, страдающих АС, достоверно выше индекс массы миокарда левого желудочка по сравнению с контрольной группой (1-я группа, $p=0,008$, 2-я группа, $p=0,002$). Аналогичная картина наблюдалась и в отношении фракции выброса. Несмотря на то, что во всех исследуемых группах она не выходила за рамки нормы, в 1-й и 2-й группах она была достоверно выше ($p=0,02$, $p=0,002$ соответственно).

В ходе исследования было проведено сравнение показателей тканевой доплерографии между группами (табл. 3). Установлены статистически значимые различия: $e'L$ в 1-й группе и контрольной были выше по сравнению с показателем 2-й группы ($p=0,01$ и $p=0,002$ соответственно); $e'S$ у пациентов, принимавших секукинумаб, выше по срав-

Таблица 2. Сравнение показателей трансторакальной эхокардиографии в исследуемых группах по критерию Краскелла — Уоллиса

Показатель	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа	p
ИММ	85 [81; 100]	93 [81,3; 114,2]	79,5 [72; 86,5]	0,002
ОТС	0,41 [0,37; 0,43]	0,38 [0,33; 0,41]	0,39 [0,35; 0,42]	>0,05
КДР	4,8 [4,7; 4,9]	4,8 [4,7; 4,9]	4,8 [4,7; 5,1]	>0,05
ФВ	63 [62; 64]	64,5 [63; 66]	60 [59,5; 64,5]	0,003

Примечание. ИММ — индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС — относительная толщина стенок левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер левого желудочка, ФВ — фракция выброса.

Таблица 3. Сравнение показателей тканевой доплерографии в исследуемых группах по критерию Краскелла – Уоллиса

Показатель	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа	p
e'L	14 [9,5; 14]	10,5 [8,3; 13]	13 [11; 15,5]	0,0007
e'S	11 [9; 11]	8,1 [7; 12]	10 [8,5; 11]	0,01
e'R	13 [12; 16]	12,4 [12,3; 13]	14 [11; 14,5]	>0,05
S'L	11 [9; 13]	12 [10; 13]	11 [9; 14,5]	>0,05
S'S	10 [9; 10]	9 [8; 11]	9 [8; 9]	0,02
S'R	16 [15; 18]	15 [12; 17]	14 [12; 15,5]	0,0002
E/e' ЛЖ	6,5 [5,4; 6,7]	7 [6; 8]	6,5 [6; 8]	>0,05
E/e' ПЖ	4,1 [3,8; 5,2]	4 [3,3; 4,3]	4 [3,5; 5]	>0,05

Примечание. e'L – пиковая скорость движения кольца митрального клапана в раннюю диастолу; e'S – пиковая скорость движения перегородки в раннюю диастолу; e'R – пиковая скорость движения кольца трикуспидального клапана в раннюю диастолу; S'L – пиковая систолическая скорость движения кольца митрального клапана; S'S – пиковая систолическая скорость движения межжелудочковой перегородки; S'R – пиковая систолическая скорость движения кольца трикуспидального клапана; E/e' ЛЖ – отношение скорости ранней фазы трансмитрального кровотока к скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана; E/e' ПЖ – отношение скорости ранней фазы транстрикуспидального кровотока к скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца трикуспидального клапана.

нению со 2-й и контрольной группами ($p=0,009$ и $p=0,049$ соответственно), а во 2-й группе ниже, чем в контрольной ($p=0,03$); параметры S'S, S'R в 1-й группе оказались выше, чем в контрольной ($p=0,008$, $p=0,001$ соответственно).

Достоверные различия количественных параметров были подкреплены сравнением частоты выявления диастолической дисфункции в исследуемых группах. Оказалось, что диастолическая дисфункция диагностировалась только во 2-й группе: из 36 человек — у 14 (38,9%), что статистически значимо отличается от двух других групп ($p<0,0001$).

Анализ уровня ММП-9 в сыворотке крови исследуемых лиц выявил значимые его различия в группах. Как в 1-й, так и во 2-й группе он был выше, чем в группе контроля: 176,26 [165,7; 186,03], 170,66 [131,01; 190,44], 103,85 [74,32; 120,56] нг/мл соответственно ($p<0,001$).

Корреляционный анализ показал, что в группе пациентов, принимавших секукинумаб, отмечается обратная связь средней силы между S'R и уровнем ММП-9 ($r=-0,53$, $p=0,02$), между E/e' ЛЖ и уровнем ММП-9 ($r=-0,49$, $p=0,04$), а также прямая связь средней силы между конечным диастолическим размером левого желудочка и ММП-9 ($r=0,58$, $p=0,01$). Во 2-й группе корреляционной связи не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Известно, что воспалительная реакция в организме способствует увеличению массы миокарда [6, 14]. Повышение провоспалительных цитокинов ассоциируется с прогрессированием атеросклероза, эндотелиальной дисфункции и хронической сердечной не-

достаточности [6, 7, 15]. Так, высокие концентрации ИЛ-17 опосредуют изменения в кровеносных сосудах, печени, сердечной и скелетных мышцах. Воздействие ИЛ-17 на сосудистые и сердечные клетки может способствовать повышению риска сердечно-сосудистых событий, которые происходят у всех пациентов с воспалительными заболеваниями [15]. Проведенное исследование, действительно, показало, что у пациентов с АС индекс массы миокарда левого желудочка достоверно выше, чем в контрольной группе, причем среди пациентов, не принимающих ГИБТ, он оказался наиболее высоким, что соотносится с воспалительным фактором, описанным выше. Увеличение массы миокарда у пациентов с АС в нашем исследовании ожидаемо сопровождается увеличением фракции выброса по сравнению с таковой в группе контроля. Однако следует отметить, что у всех исследуемых лиц этот параметр не выходил за пределы нормы, поэтому говорить о значимом влиянии АС на фракцию выброса можно лишь в сравнительном контексте.

Такой показатель тканевой доплерографии, как пиковая скорость движения различных областей в раннюю диастолу (e'L, e'S, e'R), характеризует диастолическую функцию миокарда, и его снижение является ранним маркером нарушения этой функции. Нами выявлено, что у пациентов с АС, не использовавших секукинумаб, оказались наиболее низкими пиковые скорости движения кольца митрального клапана и перегородки в раннюю диастолу по сравнению с таковыми в двух других группах. Иными словами, у этих лиц обнаруживаются ранние доклинические признаки диастолической дисфункции миокарда (напомним, у всех пациентов отсутствовали клинические признаки сердечной недостаточности). Это подтверждается сравнением не только количественных параметров, но и частоты распространения диастолической дисфункции, определяемой рядом показателей и соотношений (например, E/e'), которая была достоверно выше во 2-й группе.

В 1-й группе исследуемых лиц было выявлено повышение систолической скорости движения перегородки и кольца трикуспидального клапана S'S и S'R по сравнению с группой контроля. Подобные изменения трактовались как усиление систолической функции на фоне применения секукинумаба. Учитывая то, что у этих пациентов не было других возможных факторов, способствующих повышению систолической функции (различные гемодинамические нарушения, пороки и т. п.), был сделан вывод о том, что применение секукинумаба сопровождается достоверным усилением сократительной функции миокарда, причем в большей степени правого желудочка и межжелудочковой перегородки. Как известно, ревматические заболевания склонны приводить к различным кардиологическим нарушениям. В частности, для спондилоартритов характерна высокая частота субклинического поражения миокарда, в т. ч. с развитием диастолической дисфункции [4, 5, 8, 15, 17]. На фоне этого особенно привлекательным выглядит возможность секукинумаба усиливать сократимость миокарда у пациентов с АС.

Уровень ММП был выше у лиц с АС. Это объясняется воспалительным характером заболевания, вовлечением в патологический процесс соединительной ткани. Действительно, ИЛ-17 также участвует в процессе ангиогенеза, синтезе металлопротеиназ и С-реактивного белка [15]. Соответственно, активность АС может сопровождаться повышением уровня ММП-9. У пациентов

1-й группы увеличение уровня ММП-9 сопровождается снижением систолической скорости движения кольца трикуспидального клапана, отношения скорости ранней фазы трансмитрального кровотока к скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана, а также расширением конечного диастолического размера левого желудочка. Судя по всему, в этой группе пациентов подъем уровня ММП, будучи маркером разрушения соединительной ткани, ассоциируется с ухудшением систолической функции правого желудочка и диастолической функции левого желудочка.

Выводы

Для АС характерна высокая частота субклинического поражения ССС в виде диастолической дисфункции миокарда, что определяет целесообразность проведения углубленного обследования (тканевой доплерографии) таким пациентам, особенно с высокой активностью основного заболевания и кардиоваскулярными рисками. Уровень ММП-9 может служить маркером дисфункции миокарда у пациентов с АС.

Ингибирование ИЛ-17 как ключевого цитокина в патогенезе АС способно уменьшать диастолическую дисфункцию, а значит, и прогрессирование сердечной недостаточности. Это подтверждается улучшением сократительной способности миокарда на фоне терапии секукинумабом.

Литература

1. Эрдеc Ш.Ф., Ребров А.П., Дубинина Т.В. и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):84–88. [Erdes Sh.F., Rebrov A.P., Dubinina T.V. et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. *Therapeutic archive*. 2019;91(5):84–88 (in Russ.).]
2. Эрдеc Ш.Ф., Бадюкин В.В., Бочкова А.Г. и др. О терминологии спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):657–660. [Erdes Sh.F., Badokin V.V., Bochkova A.G. et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Scientific and practical rheumatology*. 2015;53(6):657–660 (in Russ.).]
3. Гайдюкова И.З., Ребров А.П., Лапшина С.А. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):474–485. [Gaidukova I.Z., Rebrov A.P., Lapshina S.A. et al. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and genetically engineered biological drugs for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Expert group for the study of spondyloarthritis at the Russian public organization "Association of rheumatologists of Russia". *Scientific and practical rheumatology*. 2017;55(5):474–485 (in Russ.).]
4. Гайдюкова И.З., Ребров А.П., Хондкряян Э.В. и др. Артериальная гипертензия у больных анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева) и псориатическим артритом. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(5):495–504. [Gaidukova I.Z., Rebrov A.P., Khondkarian E.V. et al. Arterial hypertension in patients with ankylosing spondylitis (Bekhterev's disease) and psoriatic arthritis. *Arterial hypertension*. 2016;22(5):495–504 (in Russ.).]
5. Поддубный Д.А., Гайдюкова И.З., Ребров А.П. Вариабельность ритма сердца у больных анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева). *Терапевтический архив*. 2009;81(6):56–61. [Poddubny D.A., Gaidukova I.Z., Rebrov A.P. heart rate Variability in patients with ankylosing spondylitis (Bekhterev's disease). *Therapeutic archive*. 2009;81(6):56–61 (in Russ.).]
6. Paulus W.J., Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263–271.
7. Hatipsoylu E., Şengül İ., Kaya T. et al. Assessment of Subclinical Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Anatol J Cardiol*. 2019;22(4):185–191.
8. Гайдюкова И.З., Ребров А.П., Хондкряян Э.В., Апаркина А.В. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с анкилозирующим спондилитом, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты. *Современная ревматология*. 2016;10(3):41–46. [Gaidukova I.Z., Rebrov A.P., Khondkarian E.V., Aparkina A.V. Vascular wall stiffness in patients with ankylosing spondylitis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Modern rheumatology*. 2016;10(3):41–46 (in Russ.).]
9. Poddubnyy D., Conrad K., Haibel H. et al. Elevated serum level of the vascular endothelial growth factor predicts radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2137–2143.
10. Schett G., Lories R.J., D'Agostino M.A. et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017;13:731–741.
11. Reinhardt A., Yevsa T., Worbs T. et al. Interleukin-23-dependent γ/δ T cells produce Interleukin-17 and accumulate in the enthesis, aortic valve, and ciliary body in mice. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(10):2476–2486.
12. Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68–86. [Nasonov E.L. New opportunities for pharmacotherapy of immuno-inflammatory rheumatic diseases: focus on interleukin 17 inhibitors. *Scientific and practical rheumatology*. 2017;55(1):68–86 (in Russ.).]
13. Бекетова Т.В. Международные рекомендации по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов. *Современная ревматология*. 2019;13(1):19–25. [Beketova T.V. International recommendations for the treatment of ANCA-associated systemic vasculitis. *Modern rheumatology*. 2019;13(1):19–25 (in Russ.).]
14. Cătană C.S., Cristea V., Miron N., Neagoe I.B. Is interleukin-17 a proatherogenic biomarker? *Roum Arch Microbiol Immunol*. 2011;70(3):124–128.
15. Caiazzo G., Fabbrocini G., Di Caprio R. et al. Psoriasis, Cardiovascular Events, and Biologics: Lights and Shadows. *Front Immunol*. 2018;9:1668.
16. Beringer A., Miossec P. Systemic Effects of IL-17 in Inflammatory Arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(8):491–501.
17. Von Stebut E., Boehncke W.-H., Ghoreschi K. et al. IL-17A in psoriasis and beyond: cardiovascular and metabolic implications. *Front Immunol*. 2020;10:3096.
18. Von Stebut E., Reich K., Thaç D. et al. Impact of Secukinumab on endothelial dysfunction and other cardiovascular disease parameters in psoriasis patients over 52 weeks. *J Invest Dermatol*. 2019;139(5):1054–1062.
19. Какучая Т.Т. Тканевой доплер, деформация и скорость деформации миокарда в оценке функции миокарда — концептуальные технические основы и применение в клинике. *Креативная кардиология*. 2008;(1):73–93. [Kakuchaya T.T. Tissue Doppler, deformation and rate of myocardial deformation in the assessment of myocardial function-conceptual technical bases and application in the clinic. *Creative cardiology*. 2008;1:73–93 (in Russ.).]
20. Шахнович П.Г., Захарова А.И., Черкашин Д.В. и др. Диастолическая дисфункция миокарда: эхокардиографический феномен или вид сердечной недостаточности? *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2015;3(51):54–57. [Shakhnovich P.G., Zakharova A.I., Cherkashin D.V. et al. Diastolic myocardium dysfunction: echocardiographic phenomenon or type of heart failure? *Bulletin of the Russian military medical academy*. 2015;3(51):54–57 (in Russ.).]

Сердечно-сосудистая безопасность повторных назначений эторикоксиба при подагрическом артрите

Д.м.н. И.З. Гайдукова^{1,2}, академик РАН В.И. Мазуров^{1,2}, А.Ю. Фонтуренко^{1,2}, Р.А. Башкинов^{1,2}, к.м.н. М.С. Петрова^{1,2}, к.м.н. О.В. Инамова^{1,2}, А.А. Шаповалов³, И.М. Нагирняк³

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

²СПб ГБУЗ «КРБ № 25», Санкт-Петербург

³ООО «Тех/ЛАБ», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Введение: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) применяют для лечения приступов подагрического артрита (ПА) короткими курсами. Повторные курсы НПВП назначают при хроническом или рецидивирующем течении подагры, что приводит к увеличению суммарной дозы и длительности приема препаратов, изменяя профиль безопасности лечения.

Цель исследования: изучить частоту появления инфаркта миокарда (ИМ), артериальной гипертензии (АГ) и хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с хроническим или рецидивирующим ПА на фоне применения эторикоксиба (ЭК) повторными курсами.

Материал и методы: на основании данных Санкт-Петербургского городского регистра подагры и бессимптомной гиперурикемии за период с 2000 по 2019 г., сформированного на базе облачной электронной системы хранения данных GALENOS (ООО «Тех/ЛАБ»), проведен анализ особенностей применения ЭК у пациентов с ПА.

Результаты исследования: в регистр включены данные 1725 пациентов с ПА, из которых ЭК принимали 315 пациентов, 118 — повторными курсами (средний возраст 57,1±7,9 года; 43 женщины). Сопоставимые по возрасту и полу пациенты с ПА, принимавшие другие НПВП повторными курсами (n=60), составили группу сравнения. Среднее время наблюдения составило 4,85±3,36 (1–17) года. Средняя продолжительность приема ЭК составила 24,9±15,2 (8–87) дня, других НПВП — 37,1±9,8 (21–74) дня (p<0,0001). Индекс приема НПВП (индекс Дугадоса) для ЭК был равен 6,8%, для других НПВП — 10,2% (p<0,05). Средняя дозировка ЭК составила 92,3±16,8 (60–120) мг/сут. За время наблюдения у 7 (3,9%) пациентов была диагностирована АГ, у 45 (25,3%) — ХБП и у 2 (1,7%) пациентов развился ИМ. Появление сердечно-сосудистых заболеваний чаще констатировали у пациентов, чередовавших прием ЭК с другими НПВП, по сравнению с пациентами, получавшими ЭК или другие НПВП без переключения, и по сравнению с популяционными показателями (p<0,05 для всех сравнений).

Заключение: встречаемость ИМ, АГ и ХБП у пациентов с хроническим и рецидивирующим ПА, не принимающих НПВП, превышает популяционные значения. Применение повторных курсов ЭК для лечения хронического или рецидивирующего ПА не ассоциируется с увеличением рисков развития ИМ, АГ или ХБП при условии отсутствия переключения ЭК на другие НПВП, т. к. в этом случае достигаются наименьшие продолжительность приема и суммарная доза НПВП.

Ключевые слова: подагрический артрит, подагра, хроническое воспаление, сердечно-сосудистая безопасность, нестероидные противовоспалительные препараты, коксибы.

Для цитирования: Гайдукова И.З., Мазуров В.И., Фонтуренко А.Ю. и др. Сердечно-сосудистая безопасность повторных назначений эторикоксиба при подагрическом артрите. РМЖ. 2020;11:54–58.

ABSTRACT

Cardiovascular safety profile of repeated etoricoxib courses in gout

I.Z. Gaidukova^{1,2}, V.I. Mazurov^{1,2}, A.Yu. Fonturenko^{1,2}, R.A. Bashkinov^{1,2}, M.S. Petrova^{1,2}, O.V. Inamova^{1,2}, A.A. Shapovalov³, I.M. Nagirnyak³

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

²Clinical Rheumatological Hospital No. 25, Saint-Petersburg

³TechLAB LLC, Saint-Petersburg

Background: non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used to treat gout attacks in short courses. Repeated courses of NSAIDs are prescribed for chronic or recurrent gout, which leads to an increase in the total dose and duration of course, changing the safety profile of treatment.

Aim: to study the incidence of myocardial infarction (MI), arterial hypertension (AH), and chronic kidney disease (CKD) in patients with chronic or recurrent gout with repeated courses of etoricoxib (EC).

Patients and Methods: an analysis of the features of EC use in patients with gout was performed based on the data of the Saint Petersburg city register of gout and asymptomatic hyperuricemia from 2000 to 2019, formed on the basis of the GALENOS cloud electronic data storage system (Techlab LLC).

Results: the register included data of 1,725 patients with gout, of whom 315 people took EC and 118 had repeated courses (average age 57.1±7.9 years; 43 women). Age- and gender-matched patients with gout who received other NSAIDs in repeated courses (n=60) made up the control group. The follow-up period averaged 4.85±3.36 (1–17) years. The average duration of EC treatment was 24.9±15.2 (8–87) days, and other NSAIDs—37.1±9.8 (21–74) days (p<0.0001). The NSAID intake index (Dugados Functional Index) for EC was equal to 6.8%, for other NSAIDs — 10.2% (p<0.05). The average dosage of EC was 92.3±16.8 (60–120) mg/day. During follow-up, 7 (3.9%) patients were

diagnosed with AH, 45 (25.3%) with CKD, and 2 (1.7%) patients had MI. The occurrence of cardiovascular diseases was more commonly detected in patients who alternated EC with other NSAIDs, versus patients who received EC or other NSAIDs without switching, and versus population indicators ($p < 0.05$ for all comparisons).

Conclusion: the use of repeated EC courses for the treatment of chronic or recurrent gout is not associated with an increase in the risk of MI, hypertension, or CKD, provided that EC is not switched to other NSAIDs, since in this case the shortest duration of administration and the total dose of NSAIDs are achieved.

Keywords: gout, chronic inflammation, cardiovascular safety profile, non-steroidal anti-inflammatory drugs, coxibs.

For citation: Gaidukova I.Z., Mazurov V.I., Fonturenko A.Yu. et al. Cardiovascular safety profile of repeated etoricoxib courses in gout. *RMJ*. 2020;11:54–58.

ВВЕДЕНИЕ

Подагра — системное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. По данным эпидемиологических исследований, ее распространенность во многих странах продолжает расти [2–6]. В Российской Федерации встречаемость подагры составляет 0,3% [7].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) нашли широкое применение в лечении подагрического артрита (ПА). Всем пациентам с острым ПА в качестве терапии первой линии рекомендовано назначение НПВП, колхицина или глюкокортикостероидов (ГКС) [8–10]. Эффективность различных НПВП (как селективных, так и неселективных блокаторов циклооксигеназы (ЦОГ)) сопоставима [10]. Рекомендуют применять профилактическую противовоспалительную терапию (колхицин, или НПВП, или ГКС) в течение 3–6 мес. при назначении пациенту уратснижающей терапии [8, 10]. Ограничивают прием НПВП нежелательные реакции, обусловленные блокадой ЦОГ 1-го типа (ЦОГ-1). Использование селективных ингибиторов ЦОГ 2-го типа (ЦОГ-2) позволяет снизить число нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [11]. Одним из высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 является эторикокиб (ЭК; 5-хлоро-3-(4-метансульфонил-фенил)-6-метил-[2,3']-бипиридинил), представляющий собой производное дипиридинила, содержащее (4-метилсульфонил) фенильную группу, связанную с центральным кольцом и обеспечивающую взаимодействие с ЦОГ-2 [12] примерно в 106 раз более мощное, чем с ЦОГ-1, и имеющий более выраженную ЦОГ-2-селективность, чем целекоксиб, рофекоксиб и вальдекоксиб [13]. При очевидной безопасности ЭК в отношении ЖКТ остается неизвестным, насколько безопасен препарат в отношении сердечно-сосудистой системы, особенно при условии многократно повторяющихся курсов его приема.

Цель исследования: изучить частоту развития инфаркта миокарда (ИМ), артериальной гипертензии (АГ) и хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с хроническим или рецидивирующим ПА на фоне применения ЭК повторными курсами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Анализ применения НПВП у пациентов с ПА проведен на основании данных Санкт-Петербургского городского регистра подагры и бессимптомной гиперурикемии за период с 2000 по 2019 г., сформированного на базе облачной электронной системы хранения данных GALENOS

(ООО «ТехЛаб»). **Критерии включения** в исследование: наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании, наличие ПА, возраст 18 лет и старше на момент включения в исследование. **Критериями исключения** служили беременность, вторичный генез подагры (опухоли и др.). Внесение данных пациентов в регистр проводилось в обезличенном виде, не позволяющем идентифицировать отдельного пациента как личность. Каждому пациенту присваивался индивидуальный номер. Исследование было одобрено локальным комитетом по этике ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России и СПб ГБУЗ «КРБ № 25» с соблюдением Федерального закона о персональных данных РФ с поправкой от 30.12.2017.

Регистр содержит сведения о числе пациентов, принимавших ЭК и другие НПВП, с указанием длительности приема и используемых дозировок препаратов. Рассчитывали индекс приема НПВП Дугадоса (относительное количество препарата, суммарно принятое пациентом за определенный период времени, рассчитанное относительно количества препарата, максимально разрешенного к приему за указанный период, и выраженное в процентах). На фоне приема ЭК оценивали возникновение *de novo* следующих коморбидных состояний: АГ, ИМ и ХБП.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программного обеспечения STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc, США). Характер распределения данных оценивали графическим методом и с использованием критерия Шапиро — Уилка. В случае нормального распределения признака его описывали в виде $\text{среднее} \pm \text{стандартное отклонение}$ ($M \pm SD$). При распределении данных, отличном от нормального, применяли критерий χ^2 . Рассчитывали относительный риск (ОР) развития событий и доверительный интервал (ДИ) для него. Различия и взаимосвязи считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в регистр включены данные обследования и лечения 1725 пациентов с первичным ПА. ЭК принимали 315 (18,26%) пациентов, из них 209 — только ЭК, 106 человек чередовали прием ЭК и других НПВП. Повторные курсы (не менее двух) ЭК получили 118 пациентов (из них 75 (63,6%) мужчин), средний возраст которых составил $57,1 \pm 7,9$ (24–89) года. Продолжительность каждого курса ЭК варьировала от 1 до 7 дней. Назначаемая доза ЭК составляла 120 мг/сут (доза могла быть снижена врачом ЛПУ по месту жительства при наличии коморбидности до 90 или 60 мг/сут). В группу сравнения включили 60 человек (из них 45 (75%) мужчин; средний возраст — $57,1 \pm 14,8$ (17–88) года), принимавших другие НПВП без переключения на другие препараты этой группы. В исследование во-

шли пациенты, посетившие центр подагры не менее 2 раз с интервалом в год. Таким образом, в статистический анализ суммарно включены данные 178 пациентов с ПА.

Относительное количество принимаемых уратснижающих средств, уровень мочевого кислоты в сыворотке крови, индекс курения, сердечно-сосудистый риск в группах пациентов групп ЭК и других НПВП были сопоставимы.

Средняя продолжительность приема ЭК составила $24,9 \pm 15,2$ (8–87) дня, других НПВП из группы сравнения — $37,1 \pm 9,8$ (21–74) дня ($p < 0,0001$). В зависимости от длительности приема ЭК и других НПВП пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу (кратковременного приема) включили пациентов, получавших терапию суммарно менее 30 дней, во вторую — 30 дней и более. Индекс приема НПВП (индекс Дугадоса) для ЭК составил 6,8%, для других НПВП — 10,2%, ($p < 0,05$). Режимы приема НПВП и средние дозы НПВП представлены в таблице 1.

Согласно данным таблицы 2 из 178 пациентов с ПА у 7 (3,9%) на фоне приема НПВП зафиксировано формирование АГ *de novo* (распространенность в популяции — 60% [15]). ИМ (распространенность в общей популяции — 129 случаев на 100 тыс. населения [16]) развился

у 2 (1,7%) пациентов с ПА на фоне приема НПВП (ОР=13,8, 95% ДИ 3,4–5,27, $p=0,0005$). У 45 (25,3%) пациентов с ПА на фоне приема НПВП отмечено формирование ХБП *de novo* (распространенность в популяции составляет 36% [17]) (ОР=0,7, 95% ДИ 0,48–1,0, $p=0,0736$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение сердечно-сосудистых заболеваний на фоне приема НПВП представляется важной задачей клиники внутренних болезней, особенно в популяции лиц с высоким риском их развития [14]. Известно, что подагра и бессимптомная гиперурикемия являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых событий [14–16]. Настоящее исследование показало, что встречаемость сердечно-сосудистой патологии (АГ, ХБП, ИМ) у пациентов с ПА еще до приема первого НПВП превышает популяционные значения, что согласуется с нашими более ранними работами [17]. Интересным результатом настоящей работы является тот факт, что на фоне лечения НПВП увеличение встречаемости сердечно-сосудистых событий отмечено только в группе пациентов с ПА, чередовавших прием ЭК с други-

Таблица 1. Дозы и режимы приема НПВП пациентами с подагрическим артритом (n=178)

Препарат	Средняя суточная доза, мг/сут, M±SD	Без изменения дозы, n	Эскалационный режим, n	Дезэскалационный режим, n	Принимаемая доза изменялась бессистемно	Прием <30 дней, n	Прием ≥30 дней, n
Эторикоксиб	92,3±16,8	69	5	14	30	86	32
Целекоксиб	350±112	1	0	1	НД	1	1
Нимесулид	187,8±28,8	31	3	4	НД	4	34
Напроксен	745,8±112,2	2	0	1	НД	1	2
Мелоксикам	15±7,3	6	0	0	НД	1	5
Диклофенак	100±25,4	1	0	0	НД	0	1
Ацеклофенак	200±25,9	10	0	0	НД	2	8

Примечание. НД — нет данных.

Таблица 2. Частота развития сердечно-сосудистых коморбидных состояний у лиц с подагрическим артритом в зависимости от приема НПВП (n=178)

Суммарная продолжительность приема препарата	Появление на фоне лечения НПВП			Появление без лечения НПВП
	ЭК без замены препарата на протяжении приема (n=69)	Чередование приема ЭК и других НПВП (n=49)	Другие НПВП без замены препарата на протяжении приема (n=60)	
Инфаркт миокарда				
<30 дней	0	2#	0	2#
≥30 дней	0	0	0	
Артериальная гипертензия				
<30 дней	0	2	0	149#
≥30 дней	0	4*	1	
Хроническая болезнь почек				
<30 дней	1	15*	2*	62#
≥30 дней	2	10	15	

Примечание. Статистическая значимость различий: * — показателей пациентов, чередовавших прием ЭК с другими НПВП, и показателей пациентов, получавших другие НПВП или ЭК без замены препарата; # — с популяционными показателями [15–17] при $p < 0,05$.

Аркоксия®

Возвращая свободу движения

Анальгетический эффект¹

Противовоспалительный эффект¹

- Предлагает широкие терапевтические возможности: дозировки 30, 60, 90, 120 мг¹
- Может быть рекомендована при хронической боли в нижней части спины* и при боли в спине, вызванной ОА суставов позвоночника^{1, **}
- Сильнее других НПВП***снижала боль при ОА²
- У пациентов с ОА переносилась также хорошо, как плацебо при приеме в течение 6 недель^{3, #}
- Двойной механизм действия: снижает периферическую и центральную сенситизацию^{4, ##}

Ключевая информация по безопасности из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения АРКОКСИЯ®

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Лечение хронической боли в нижней части спины. Симптоматическая терапия остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, боли и воспаления, связанных с острым подагрическим артритом. Краткосрочная терапия умеренной острой боли после стоматологических операций. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, активное желудочно-кишечное кровотечение. Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе в анамнезе). Беременность, период грудного вскармливания. Тяжелые нарушения функции печени (сывороточный альбумин <25 г/л или ≥10 баллов по шкале Чайлд-Пью). Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин). Детский возраст до 16 лет. Воспалительные заболевания кишечника. Хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по NYHA). Неконтролируемая артериальная гипертензия, при которой показатели АД стойко превышают 140/90 мм рт. ст. Подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Подтвержденная гиперкалиемия. Прогрессирующие заболевания почек. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** У пациентов с повышенным риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта вследствие приема НПВП; у пациентов, имеющих в анамнезе факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, такие как дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, сердечная недостаточность, нарушение функции левого желудочка, отеки и задержка жидкости; у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не следует превышать дозу 60 мг один раз в день, пациентам с нарушениями функции печени средней степени тяжести (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью)–30 мг один раз в день; у пациентов с нарушениями функции почек, одновременно применяющих ингибиторы АПФ, диуретики, ингибиторы ангиотензина II, особенно пожилые; у пациентов с клиренсом креатинина < 60 мл/мин; у пациентов с предшествующим значительным снижением функции почек, с ослабленной функцией почек, декомпенсированной сердечной недостаточностью или циррозом печени, находящиеся в группе риска при длительном применении НПВП. Следует соблюдать осторожность при сопутствующей терапии следующими препаратами: антикоагулянты (например, варфарин); антиагреганты (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел); препараты, метаболизирующиеся сульфотрансферазами. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** (ниже перечислены наиболее важные варианты проявления побочного действия препарата): Эпигастральная боль, тошнота, диарея, диспепсия, метеоризм; головная боль, головокружение, слабость; сердцебиение, повышение АД; экхимозы; отеки, задержка жидкости; гриппоподобный синдром; повышение "печеночных" трансаминаз.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аркоксия® ЛСР-009511/08 31.12.2019; 2. Jung S.Y. et al., Modern Rheumatology, 2018, vol.28, issue 6; 3. Адаптировано из Gottesdiener K. et al., Rheumatology (Oxford), 2002;41(9):1052-1061; 4. Arendt-Nielsen L. et al., Pain, 2016 Aug;157(8):1634-44. * в дозе 60 мг до 12 недель; ** в дозе 30 и 60 мг; *** в исследовании проводилось сравнение с препаратами целекоксиб, напроксен, диклофенак, мелоксикам, ацеклофенак.;# в дозе 60 мг; ##60 мг у пациентов с ОА.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 119021, Москва, ул. Тимур Фрунзе 11к1
Бизнес-центр «Демидов»
Тел.: +7 495 916 7100 Факс: +7 495 916 7094 www.msd.ru
RU-CXB-00227;02-2020

ми препаратами группы НПВП. В случае же приема только ЭК увеличения сердечно-сосудистой заболеваемости не отмечено. Указанный феномен можно объяснить тем, что ЭК в этих случаях применялся в меньших суммарных дозах и на протяжении меньшего времени (что косвенно свидетельствует о его высокой эффективности по сравнению с другими НПВП в лечении ПА). Нельзя исключить и способность разных НПВП потенцировать нефро- и кардиоповреждающее действие при последовательном их применении. Дозозависимый характер поражения сердечно-сосудистой системы и почек на фоне приема НПВП был показан в исследовании MEDAL при сравнении ЭК в суточных дозах 60 и 90 мг и диклофенака натрия в суточной дозе 150 мг (при объединении группы остеоартрита и ревматоидного артрита), но не в дозе 60 мг в сутки [18]. В метаанализе, объединившем 31 исследование, включавшее 116 429 пациентов и более 115 000 человеко-лет наблюдения, было показано, что все включенные в него препараты из группы НПВП ассоциируются с повышенным риском неблагоприятных исходов; при этом риск возникновения ИМ при применении ЭК не превышал таковой у диклофенака натрия и напроксена [19]. В нашем исследовании лишь 2 случая ИМ были связаны с приемом ЭК и других НПВП (пациенты до развития ИМ были переведены на другие препараты). Развитие АГ не было зафиксировано у пациентов, принимавших только ЭК. Прямая ассоциация развития ХБП с приемом ЭК была отмечена в 3 из 28 случаев развития ХБП. Полученные различия между группами свидетельствуют об увеличении частоты АГ и ХБП только при заменах ЭК (переключения как на ЭК, так и с ЭК) на другой НПВП, независимо от длительности их приема.

Следует отметить, что АГ, ИМ и ХБП способны взаимно потенцировать друг друга, формируя «порочные круги» (ХБП поддерживает АГ, а АГ усугубляет ХБП), как и сохраняющееся хроническое воспаление при подагре, в связи с не всегда достаточной коррекцией гиперурикемии у данной группы пациентов [16]. Неконтролируемое субклиническое воспаление на фоне гиперурикемии поддерживает высокую сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с подагрой, не получающих НПВП. В то же время, по результатам нашего исследования, нельзя исключить, что адекватное и контролируемое уменьшение воспаления с применением современных НПВП из группы коксибов может улучшить сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с ПА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Встречаемость ИМ, АГ и ХБП у пациентов с хроническим и рецидивирующим ПА, не принимающих НПВП, превышает популяционные значения. Применение повторных курсов ЭК для лечения хронического или рецидивирующего ПА не ассоциируется с увеличением рисков развития ИМ, АГ или ХБП при условии отсутствия переключения ЭК на другие НПВП, т. к. в этом случае достигаются наименьшие продолжительность приема и суммарная доза НПВП.

Литература

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранняя диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология. 2004;(1):5–7. [Nasonova V.A., Barskova V.G. Early diagnosis and treatment of gout is a scientifically substantiated requirement to improve the labor and life prognosis of patients. Rheumatology Science and Practice. 2004;(1):5–7 (in Russ.)].
2. Harris C.M., Lloyd D.C., Lewis J. The prevalence and prophylaxis of gout in England. J Clin Epidemiol. 1995;48:1153–1158. DOI: 10.1016/0895-4356(94)00244-K.
3. Klemp P., Stansfield S.A., Castle B., Robertson M.C. Gout is on the increase in New Zealand. Ann Rheum Dis. 1997;56:22–26. DOI: 10.1136/ard.56.1.22.
4. Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G. et al. for the National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part II. Arthritis Rheum. 2008;58:26–35. DOI: 10.1002/art.23176.
5. Roddy E., Doherty M. Epidemiology of gout. Arthritis Res Ther. 2010;12:223. DOI: 10.1186/ar3199.
6. Kuo C.F., Grainge M.J., Zhang W. et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. Nat Rev Rheumatol 2015;11:649–662. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.91.
7. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):32–39. [Galushko E.A., Nasonov E.L. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(1):32–39 (in Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
8. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Arthritis Care Res. 2020;72:744–760. DOI: 10.1002/acr.24180.
9. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis. 2017;76(1):29–42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
10. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Russian clinical guidelines. Rheumatology. E.L. Nasonov, ed. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.)].
11. Mamdani M., Rochon P.A., Juurlink D.N. et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ. 2002;325(7365):624. DOI: 10.1136/bmj.325.7365.624.
12. Friesen R.W., Brideau C., Chan C.C. et al. 2-Pyridinyl-3-(4-methylsulfonyl)phenylpyridines: selective and orally active cyclooxygenase-2 inhibitors. Bioorg Med Chem Lett. 1998;8(19):2777–2782. DOI: 10.1016/S0960-894X(98)00499-5.
13. Riendeau D., Percival M.D., Brideau C. et al. Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. J Pharmacol Exp Ther. 2001;296(2):558–566.
14. Российское кардиологическое общество. Артериальная гипертензия у взрослых: клинические рекомендации. М.: 2020. [Russian Society of Cardiology. Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults: clinical guidelines. M.; 2020 (in Russ.)].
15. Герасимов А.А. Эпидемиологические аспекты инфаркта миокарда в Российской Федерации: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2019. [Gerasimov A.A. Epidemiological aspects of myocardial infarction in the Russian Federation: thesis. M.; 2019 (in Russ.)].
16. Научное общество нефрологов России. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению: национальные рекомендации. М.; 2019. [Scientific Society of Nephrologists of Russia. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches: national guidelines. M.; 2019 (in Russ.)].
17. Мазуров В.И., Петрова М.С., Гайдукова И.З. и др. Коморбидность при подагрическом артрите по данным Санкт-Петербургского городского регистра подагры 2016–2018 гг. Терапия. 2019;6(32):27–34. [Mazurov V.I., Petrova M.S., Gaydukova I.Z. et al. Features of gouty arthritis according to the St. Petersburg City register of gout (2016–2018 years). Therapy. 2019;6(32):27–34 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/therapy.2019.6.27-34.
18. Krum H., Curtis S.P., Kaur A. et al. Baseline factors associated with congestive heart failure in patients receiving etoricoxib or diclofenac: multivariate analysis of the MEDAL program. Eur J HeartFail. 2009;11(6):542–550. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp054.
19. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ. 2011;342:7086. DOI: 10.1136/bmj.c7086.

Особенности иммунного ответа у больных внебольничной пневмонией с сочетанной сердечно-сосудистой патологией

Профессор О.Н. Титова¹, д.м.н. Н.А. Кузубова¹, профессор А.Л. Александров¹, профессор В.Е. Перлей¹, К.А. Тихонова²

¹НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Введенская больница», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить особенности иммунного статуса у больных внебольничной пневмонией (ВП) с сочетанной сердечно-сосудистой патологией (ССП) и его влияние на клиническое течение, легочно-сердечную гемодинамику и прогноз заболевания.

Материал и методы: обследовано 58 больных, которые были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 43 пациента с ВП (74%), имеющих клинически значимую коморбидную SSP (средний возраст — 62 ± 10 лет). 2-ю группу составили 15 пациентов с ВП (26%) без сопутствующих заболеваний (средний возраст — 56 ± 15 лет).

Результаты исследования: у больных 1-й группы определен более низкий уровень гемоглобина ($117,04 \pm 6,05$ г/л) и более низкие значения сывороточных интерлейкинов ИЛ-8 и -6 — в 2 и 2,3 раза соответственно, в то время как среднее значение величины ИЛ-17 было почти в 2 раза выше, чем у больных 2-й группы. Установлено наличие прямых сильных достоверных связей между увеличенным значением ИЛ-17 и содержанием нейтрофилов и молодых форм лейкоцитов ($r=0,85$ и $r=0,91$ соответственно, $p<0,05$). У больных 1-й группы выявлена прямая средней силы связь, приближающаяся к сильной, между уровнем ИЛ-17 в сыворотке крови и временем достижения максимальной скорости выброса в выносящем тракте правого желудочка ($r=0,61$, $p<0,05$), а также прямая сильная связь с диаметром нижней полой вены ($r=0,86$, $p<0,05$).

Заключение: выявленная корреляция между ИЛ-17, миелопероксидазой и эхокардиографическими показателями у этих больных свидетельствует о том, что нарастающий уровень провоспалительного цитокина обусловлен не только развитием воспалительного процесса, но и наличием сопутствующей SSP. Динамика уровня ИЛ-17 в сыворотке крови больных ВП может служить прогностическим критерием степени выраженности патологического процесса и функционального состояния легочно-сердечного кровообращения.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, коморбидная сердечно-сосудистая патология, провоспалительные цитокины, интерлейкин, миелопероксидаза, легочно-сердечная гемодинамика.

Для цитирования: Титова О.Н., Кузубова Н.А., Александров А.Л. и др. Особенности иммунного ответа у больных внебольничной пневмонией с сочетанной сердечно-сосудистой патологией. РМЖ. 2020;11:59–63.

ABSTRACT

Immune response characteristics in patients with community-acquired pneumonia and comorbid cardiovascular pathology
O.N. Titova¹, N.A. Kuzubova¹, A.L. Alexandrov¹, V.E. Perley¹, K.A. Tikhonova²

¹National Research Institute of Pulmonology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg

²Vvedenskaya City Clinical Hospital, Saint-Petersburg

Aim: to identify the characteristics of the immune status in patients with community-acquired pneumonia (CAP) and comorbid cardiovascular pathology (CCP), and its effect on the clinical course, cardiopulmonary hemodynamics and disease prognosis.

Patients and Methods: 58 patients, were examined and divided into two groups. The first group included 43 patients with CAP (74%) who had clinically significant CCP (average age 62 ± 10 years). The second group consisted of 15 patients with CAP (26%) without concomitant diseases, (average age 56 ± 15 years).

Results: a lower hemoglobin level was determined in group 1 (117.04 ± 6.05 g/l), lower values of serum IL-8 and IL-6 — 2 and 2.3 times, respectively, while the average IL-17 values were almost more than two times higher than in group 2. The presence of direct, strong, reliable associations between the increased value of IL-17 and the content of neutrophils and young forms of WBC ($r=0.85$, and $r=0.91$, respectively, $p<0.05$) was established. In group 1, there was a direct medium-strong association, between the level of serum IL-17 and the time to reach the maximum ejection rate in the right ventricular outflow tract ($r=0.61$, $p<0.05$), as well as a direct strong association with the diameter of the inferior vena cava ($r=0.86$, $p<0.05$).

Conclusion: the revealed correlation between IL-17, myeloperoxidase and echocardiographic parameters in these patients indicated that the increasing level of pro-inflammatory cytokine was not only due to the development of the inflammatory process but also to the presence of concomitant CCP. The dynamics of the serum IL-17 level in patients with CAP can serve as a prognostic criterion for the severity of the pathological process and the functional state of the cardiopulmonary circulation.

Keywords: community-acquired pneumonia, comorbid cardiovascular pathology, proinflammatory cytokines, interleukin, myeloperoxidase, cardiopulmonary hemodynamics.

For citation: Titova O.N., Kuzubova N.A., Alexandrov A.L. et al. Immune response characteristics in patients with community-acquired pneumonia and comorbid cardiovascular pathology. RMJ. 2020;11:59–63.

ВВЕДЕНИЕ

Внебольничная пневмония (ВП) остается в ряду наиболее актуальных болезней, занимая 4-е место в структуре смертности (после сердечно-сосудистых, cerebrovasкулярных заболеваний и злокачественных новообразований) [1]. В России среди лиц старше 18 лет регистрируются 3,9 смертельного случая на 1000 человек в год [2]. Этот показатель значительно возрастает у людей старше 70 лет — 25–44 случая на 1000 человек в год. Наличие сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, особенно осложненной хронической сердечной недостаточностью, является неизменным фактором риска неблагоприятного течения и прогноза ВП [3].

В патогенезе ВП существенная роль отводится иммунологической реактивности организма, в первую очередь это относится к состоянию местной неспецифической защиты легких. Для адекватного иммунного ответа необходим определенный цитокиновый уровень. В норме спектр биологически активных веществ в крови сравнительно узок, а регуляторное действие ограничено специфическими ингибиторами. При развитии патологического процесса количественный и качественный состав цитокинов, обладающих местной и дистантной регуляторной активностью, расширяется [4].

Известно, что нарушения адекватного ответа иммунной системы вызывают осложненное и затяжное течение ВП [4]. Вместе с тем данные о состоянии иммунного ответа при воспалительном процессе у различных групп пациентов с ВП фрагментарны и требуют дальнейшего изучения. В этой связи представляет интерес изучение цитокинов, регулирующих силу, продолжительность иммунного ответа и характер воспалительного процесса, обеспечивая тем самым позитивную или негативную иммунорегуляцию [5–7]. Согласно данным M.S. Paats (2013) системные уровни интерлейкинов ИЛ-6 и -10 были достоверно выше у больных тяжелой ВП в отличие от пациентов с нетяжелой ВП и имели достоверную корреляцию с индексом тяжести пневмонии [8]. Ряд авторов выявили существенно возрастающие уровни ИЛ-1 α , -6, -10, фактора некроза опухоли α по мере нарастания тяжести течения ВП [7, 8].

Ранее была выявлена зависимость концентрации некоторых цитокинов от этиологического фактора ВП. Так, во время заболеваний, вызванных *Staphylococcus aureus*, наблюдается повышение экспрессии ИЛ-12 [9–11].

Однако до сих пор не установлена роль таких не менее значимых цитокинов, как ИЛ-8, -17, воспалительных белков (миелопероксидазы (МПО), эозинофильного катионного белка (ЭКБ)) в контексте иммунопатогенеза ВП, осложненной сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), что также требует дальнейших исследований.

Так, провоспалительный ИЛ-17 активно участвует в индукции нейтрофильно-опосредованного защитного ответа, способствует клиренсу бактериальных агентов нейтрофилами, что может наблюдаться и при отсутствии специфических антител. Также ИЛ-17 участвует в развитии специфического антительного ответа на вторжение *Streptococcus pneumoniae* — самого частого возбудителя пневмонии [12, 17].

В связи с этим разработка новых и более эффективных лабораторных способов оценки тяжести ВП и нарушений иммунного статуса, безусловно, позволит с большей вероятностью прогнозировать течение ВП даже у больных с со-

путствующими ССЗ. Поэтому дальнейшее изучение влияния провоспалительных цитокинов и иммунного гомеостаза на течение и исход ВП, особенно осложненной кардиоваскулярной патологией, является весьма своевременным.

Цель исследования: выявить особенности иммунного статуса у больных ВП с сочетанной сердечно-сосудистой патологией и его влияние на клиническое течение, легочно-сердечную гемодинамику и прогноз заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на клинической базе НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России в СПб ГБУЗ «Введенская больница». Было обследовано 58 больных ВП (средний возраст — 60 \pm 18 лет), среди них было 30 мужчин (средний возраст — 60 \pm 12 лет) и 28 женщин (средний возраст — 55 \pm 18 лет). Все больные были госпитализированы в пульмонологическое отделение с подтвержденным рентгенологическим диагнозом и разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 43 пациента с ВП (74%), имеющих клинически значимую коморбидную сердечно-сосудистую патологию (средний возраст — 62 \pm 10 лет). 2-ю группу составили 15 пациентов с ВП (26%) без сопутствующих заболеваний (средний возраст — 56 \pm 15 лет).

Пациенты включались в данное исследование только после подписания ими информированного согласия.

При опросе больных анализировались жалобы, длительность настоящего заболевания, перенесенные ранее заболевания, наличие сопутствующей патологии, проведение вакцинации от гриппа и пневмококковой инфекции, физикальные данные. Проводились клинический анализ крови, биохимическое исследование сыворотки крови. Этиологическая принадлежность пневмонии устанавливалась по данным бактериологического, вирусологического, серологического методов исследования.

Всем пациентам было проведено исследование крови на пневмококковую бактериемию методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, вирусологическое исследование мазков из носоглотки методом ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени (Rotor-Gene 6000, Corbett Research, Австралия) с ПЦР-комплектами варианта «АмплиСенс Influenzae virus A/B-FL», «АмплиСенс Influenzae virus A-тип-FL», «АмплиСенс ОРВИ-скрин-FRT» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Всем пациентам была проведена рентгенография легких в прямой и боковой проекциях при поступлении и после курса терапии при помощи аппарата Digital Radiography System Model QXR-9 (Vieworks, Китай) [13]. Для измерения уровня сатурации кислородом капиллярной крови всем пациентам проводилась пульсоксиметрия (SpO₂). Определение тяжести заболевания и риска летального исхода — факторов, определяющих место лечения, объем диагностических процедур и тактику ведения пациентов, проводили по шкале CRB-65 для оценки 4 критериев: нарушения сознания (confusion), уровня азота мочевины в сыворотке крови (urea), частоты дыхания (respiratory rate), артериального давления (blood pressure), а также возраста пациента (\geq 65 лет) [14, 15].

Исследование уровня цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17), МПО в сыворотке крови больных ВП при поступлении в стационар проводилось количественно-иммуноферментным методом с использованием стандартных тест-систем.

Исследование центральной гемодинамики осуществлялось методом эходоплеркардиографии с помощью ультразвуковой диагностической системы экспертного класса GEVIVID 7 Dimension (General Electrics, США) и с использованием матричного мультимодального датчика 2–4 МГц. Исследование проводили в М- и В-режимах. Рассчитывались, в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества (2015), основные показатели, характеризующие глобальную функцию правых и левых отделов сердца [16].

Математическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica for Windows V.7,0. Определение числовых характеристик переменных с вычислением средней арифметической и средней квадратической ошибки было проведено с помощью методов описательной статистики. С целью выявления взаимосвязи между переменными рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона (r). Для оценки достоверности различий сравниваемых показателей пользовались критерием Стьюдента, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Степень тяжести течения ВП устанавливалась по шкале CRB-65. У пациентов 1-й группы средний балл составил 1,71, у больных 2-й группы — 1,40 ($p < 0,05$), что свидетельствовало о более тяжелом течении заболевания пациентов с ССЗ и обоснованности стационарного лечения.

При оценке клинических данных у больных 1-й группы на момент поступления интоксикационный синдром был менее выражен. Средняя температура тела у них составила $38,1 \pm 1,2$ °С, тогда как у больных ВП без ССЗ — $38,8 \pm 0,8$ °С ($p < 0,05$). Время от манифестации симптомов до поступления в стационар у пациентов с ССЗ составило 12 ± 4 дня, у больных без сопутствующих ССЗ — 6 ± 4 дня, т. е. клиническая симптоматика у больных 1-й группы развивалась постепенно, и, как следствие этого, наблюдалась поздняя диагностика заболевания (спустя 72 ч и более от момента появления первых симптомов).

По данным бактериологического исследования мокроты, у 7% больных ($n=4$) была выделена *Klebsiella pneumoniae*, у 9% ($n=5$) — *S. aureus*, у 2% ($n=1$) — *Pseudomonas aeruginosa*. У 45% ($n=26$) пациентов микроорганизмы определялись в клинически незначимой концентрации, у 34% ($n=20$) рост патологической микрофлоры не был выявлен. Хотя по данным опубликованного международного исследования, проведенного в странах Европы в 2005–2012 гг., было показано, что *Str. pneumoniae* является виновником развития ВП в 12,0–85,0% случаев [17, 18], в данном исследовании этот возбудитель определялся лишь у 1 пациента (2%). Ни у кого из обследованных пациентов не было выявлено пневмококка в крови методом ПЦР в реальном времени.

При исследовании мазков из носоглотки у 11 больных были выделены вирусы: у 3 (27%) — вирус гриппа А/Н3N2, у 2 (18%) — респираторно-синцитиальный вирус, у 4 (37%) — риновирус, у 2 (18%) — коронавирусы.

У пациентов 1-й группы при поступлении имелись ограничения в этиологической диагностике ввиду того, что у большинства из них отсутствовал продуктивный кашель, а получаемые образцы мокроты были контаминированы

Таблица 1. Показатели клинического, биохимического анализа крови, гемостаза и цитокинов у больных внебольничной пневмонией при поступлении в стационар

Показатель	1-я группа (n=43)	2-я группа (n=15)
Клинический анализ крови		
Гемоглобин, г/л	117,04±6,05	129,93±3,15*
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	308,68±24,99	259,97±23,59*
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	12,36±1,45	9,41±1,07*
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	20,71±2,8	16,77±2,59
Биохимический анализ крови		
С-реактивный белок, мг/л	131,91±15,02	149,15±12,96*
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	38,30±5,26	26,73±2,58*
Аспартатаминотрансфераза, ЕД/л	34,21±3,88	29,61±3,16
Глюкоза, моль/л	7,95±0,42	6,35±0,27
Креатинин, ммоль/л	94,83±4,23	82,06±3,47*
Показатели гемостаза		
Фибриноген, г/л	6,68±0,31	7,48±0,4
Протромбиновый индекс	80,45±3,64	57,65±11,35*
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	32,91±1,19	37,57±3,43
МНО	1,44±0,05	1,28±0,06*
Значения цитокинов		
ИЛ-6, пг/мл	12,19±1,79	28,36*±9,59*
ИЛ-8, пг/мл	174,15±49,62	349,19±78,45*
ИЛ-17, пг/мл	36,3±7,59	19,78±1,94*

Примечание. * — $p < 0,05$.

орофарингеальными микроорганизмами, лишь у 4 больных (9%) удалось выявить инфекционный агент при бактериологическом исследовании мокроты: у 2 пациентов это был *S. aureus*, у 1 — вирус гриппа А, у 1 — *K. pneumoniae*.

Результаты рентгенологического исследования у больных ССЗ выявили превалирование нижнедолевой локализации патологического процесса (86%), у половины из них (49%) — с обеих сторон.

Сравнительные данные средних значений общего анализа крови при поступлении представлены в таблице 1.

Обращает на себя внимание снижение уровня гемоглобина и более высокий показатель тромбоцитов у больных 1-й группы. Анемию у этих больных, вероятно, можно связать с гиперпродукцией гепцидина в печени, появляющейся во время инфекции и воспаления. Этот процесс инициируется провоспалительными цитокинами, которые блокируют выход железа из макрофагов и абсорбцию его в кишечнике, что приводит к гипоферремии и в дальнейшем — к анемии при воспалительном процессе [19–23].

Биохимический анализ крови у пациентов 2-й группы при поступлении показал более высокое значение величины С-реактивного белка. В то же время уро-

вень трансаминаз, глюкозы и креатинина у них был ниже, чем у больных 1-й группы, что, вероятно, связано с более выраженным генерализованным ответом на инфекционную альтерацию (табл. 1).

Статистически достоверных различий средних величин показателей фибриногена и активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) между 2 группами больных не было выявлено (табл. 1).

Определено повышение протромбинового индекса и международного нормализованного отношения (МНО) у больных ВП 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы, что свидетельствует о коагуляционной дестабилизации крови. Поскольку МНО обратно пропорционально времени свертываемости плазмы, т. е. чем больше МНО, тем меньше в плазме протромбина и факторов свертываемости, то повышенное значение МНО может оказать положительное влияние на течение коморбидных ССЗ у больных 1-й группы.

При сравнении показателей сывороточного ИЛ-6 в исследуемых группах было выявлено повышение уровня этого цитокина в 2,3 раза у пациентов 2-й группы (табл. 1). ИЛ-6 характеризует отсутствие адекватного ответа адаптивной иммунной системы, индуцирует острофазовый воспалительный ответ, который ассоциируется с гиперэкспрессией цитокина в печени, что проявляется увеличением синтеза острофазовых белков (С-реактивного белка, фибриногена, сывороточного амилоидного белка А, α -анти-трипсина и гаптоглобина) и нарушением метаболизма липидов и липопротеидов крови — независимых предикторов сердечно-сосудистых осложнений [7]. Следовательно, низкая продукция ИЛ-6 у больных 1-й группы может привести к дополнительному благоприятному влиянию на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, в то время как повышение уровня этого показателя у пациентов 2-й группы создает условия для возникновения возможных нежелательных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Средний уровень ИЛ-8 у пациентов 2-й группы был почти в 2 раза выше, чем у больных 1-й группы. Повышенный уровень цитокина характеризует развитие выраженной воспалительной реакции у больных 2-й группы. М.Е. Меньяло и др. (2017) иммуноферментным методом исследовали гепаринизированную венозную кровь 14 условно здоровых доноров обоего пола в возрасте от 21 до 35 лет и установили, что ИЛ-8 принимает участие в механизмах, регулирующих формирование долговременной иммунной памяти, вызывает направленную миграцию нейтрофилов и лимфоцитов в очаг воспаления [24, 25]. Повышенный уровень ИЛ-8 у больных 2-й группы объясняется более выраженным интоксикационным синдромом при поступлении.

При корреляционном анализе у пациентов 2-й группы была выявлена прямая сильная достоверная связь между ИЛ-8 и МНО ($r=0,85$, $p<0,05$), т. е. чем более выраженный воспалительный процесс, тем большее значение приобретает показатель МНО, а следовательно, тем ниже будет содержание протромбина и факторов свертываемости крови, что, в свою очередь, может благоприятным образом сказаться на функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы.

Среднее значение величины ИЛ-17 у пациентов 1-й группы было практически в 2 раза выше, чем у больных 2-й группы. Повышение уровня цитокина у паци-

ентов 1-й группы происходит, во-первых, за счет развития воспалительного процесса, хоть и вялотекущего. У этих больных при поступлении определялся мало-выраженный интоксикационный синдром, наблюдалось медленное развитие клинической симптоматики, определялись более низкие значения величин острофазовых белков воспаления и ИЛ-6, чем у больных 2-й группы. Во-вторых, повышение уровня цитокина у пациентов 1-й группы происходит за счет имеющихся коморбидных ССЗ, в формировании и развитии которых ИЛ-17 играет немаловажную роль, значительно ухудшая течение сопутствующего заболевания.

При изучении корреляции между уровнем ИЛ-17 в сыворотке крови и маркерами воспаления у пациентов 1-й группы установлено наличие сильных прямых достоверных связей между увеличенным значением ИЛ-17, содержанием нейтрофилов и молодых форм лейкоцитов ($r=0,85$ и $r=0,91$, $p<0,05$), что свидетельствует о ключевой роли этого цитокина в защите организма от внеклеточных бактериальных инфекций [26].

При расчете корреляции между цитокинами, МПО и эхокардиографическими показателями у больных 1-й группы выявлена прямая, средней силы связь, приближающаяся к сильной между уровнем ИЛ-17 в сыворотке крови и временем достижения максимальной скорости выброса в выносящем тракте правого желудочка ($r=0,61$, $p<0,05$), а также прямая сильная связь с диаметром нижней полой вены ($r=0,86$, $p<0,05$). У больных 1-й группы ИЛ-17 способствовал развитию легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии возросло до $43\pm 13,0$ мм рт. ст.). Все указанное может служить свидетельством того, что у больных ВП с ССЗ повышенный уровень ИЛ-17 способствует развитию недостаточности правых отделов сердца. Это подтверждается исследованиями М.А. Saleh (2016), установившими, что при ингибировании передачи сигналов ИЛ-17 с помощью моноклональных антител к ИЛ-17А или ИЛ-17РА в эксперименте снижалось систолическое давление на 30 мм рт. ст. [27]. М. Orejudo et al. (2020) считают, что ИЛ-17А участвует в формировании аутоиммунных хронических воспалительных процессов и сердечно-сосудистых заболеваний, главным образом, посредством регуляции провоспалительных факторов. Кроме того, этот цитокин может играть существенную роль в регуляции системного артериального давления, в ремоделировании и жесткости мелких артерий. Механизм действия ИЛ-17А связывают с развитием гипертрофии гладкомышечных волокон сосудистой стенки и изменением фенотипа при отсутствии накопления белков внеклеточного матрикса [28]. Можно предположить, что на фоне развивающейся начальной декомпенсации правого желудочка у этих больных формируется иммунный ответ, опосредуемый активацией системы ИЛ-17. Однако вопрос о степени заинтересованности ИЛ-17 в развитии поражения сосудистой стенки и необратимости развития патологических процессов остается дискуссионным [29].

При вычислении корреляции между уровнем МПО и ЭхоКГ-показателями у больных 1-й группы обнаружена прямая сильная связь с индексом эксцентриситета левого желудочка ($r=0,79$, $p<0,05$) и обратная, приближающаяся к сильной — с диаметром нижней полой вены ($r= -0,69$, $p<0,05$). МПО — фермент лизосом нейтрофилов, обладающий неспецифическим бактерицидным действием за счет образования гипохлорит-аниона, который

является сильным окислителем. По мере деструктуризации нейтрофилов концентрация МПО постепенно возрастает, а миокард по мере уменьшения воздействия инфекционно-токсического фактора начинает восстанавливать сократительную способность, при этом застой крови в большом круге кровообращения постепенно снижается и диаметр нижней полой вены уменьшается, т. е. возрастающий уровень МПО создает условия для улучшения кардиогемодинамики.

Таким образом, степень активности воспалительного процесса может оказывать существенное влияние на состояние легочно-сердечного кровообращения у больных ВП с коморбидными ССЗ, а динамическое наблюдение за изменением провоспалительных цитокинов и иммунного гомеостаза расширяет возможности суждения о функциональном состоянии легочно-сердечной гемодинамики, позволяет своевременно начать кардиопротекторную терапию и осуществлять контроль за ее эффективностью.

Выводы

1. У больных ВП с коморбидными ССЗ определена менее выраженная, чем у больных 2-й группы, активация иммунной системы, проявляющаяся в маловыраженном интоксикационном синдроме, медленном нарастании клинической симптоматики, низкой продукции острофазовых белков и провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, -8).
2. На фоне начального развития декомпенсации правого желудочка у больных 1-й группы формируется иммунный ответ, опосредуемый активацией системы ИЛ-17. Повышенный уровень цитокина обусловлен не только развитием воспалительного процесса, но и наличием сопутствующих ССЗ. Динамика уровня ИЛ-17 в сыворотке крови больных ВП может служить прогностическим критерием степени выраженности патологического процесса и функционального состояния легочно-сердечного кровообращения.
3. Дальнейшее изучение динамики уровней провоспалительных цитокинов и острофазовых белков при ВП у пациентов с клинически значимыми ССЗ является перспективным, т. к. направлено на разработку новых подходов к диагностике, раннее распознавание осложнений, проведение адекватной терапии и оценку эффективности лечения.

Литература

1. Чучалин А.Г. Респираторная медицина: Руководство в 3 т. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Литтерра; 2017. [Chuchalin A.G. Respiratory medicine: Guide in 3 v. Ed. A.G. Chuchalin. M.: Litterra; 2017 (in Russ.).]
2. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века. Пульмонология. 2015;25(2):133–142. [Chuchalin A.G. Pneumonia as an actual medical problem of the 21st century. Pulmonologiya. 2015;25(2):133–142 (in Russ.).] DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-133-142.
3. Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н. и др. Внебольничная пневмония у пациентов пожилого и старческого возраста. Пульмонология. 2015;25(3):261–276. [Bobylev A.A., Rachina S.A., Avdeev S.N. et al. Community-acquired pneumonia in elderly and very elderly patients. Pulmonologiya. 2015;25(3):261–276 (in Russ.).] DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-261-276.
4. Караулов А.В. Иммунология внебольничных пневмоний. Под ред. Чучалина А.Г., Синопальникова А.И., Чернеховской Н.Е. Пневмония. М.: Экономика и информатика; 2002 [Karaulov A.V. Immunology of community-acquired pneumonia. Ed. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Chernehovskaja N.E. Pneumonia. M.: Economics and informatics; 2002 (in Russ.).]
5. Воробьев А.А. Иммунология и аллергология (цветной атлас): учебное пособие для студентов медицинских вузов. Под ред. Воробьева А.А., Быкова А.С., Караулова А.В. М.: Практическая медицина; 2006. [Vorob'ev A.A. Immunology

and Allergy (color atlas): textbook for medical students. Ed. Vorob'ev A.A., Bykov A.S., Karaulov A.V. M.: Practical medicine; 2006 (in Russ.).]

6. Серебrenникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе. Сибирский медицинский журнал. 2008;6:5–8. [Serebrennikova S.N., Seminskij I. Zh. The role of cytokines in the inflammatory process. Siberian medical journal. 2008;6:5–8 (in Russ.).]
7. Верлан Н.В. Цитокины и воспаление. 2016;15(1):12–21. [Verlan N.V. Cytokines and inflammation. 2016;15(1):12–21 (in Russ.).]
8. Paats M.S. Local and systemic cytokine profiles in nonsevere and severe community-acquired pneumonia. Eur Respir J. 2013;6:1378–1385.
9. Маркелова Е.В., Костюшко А.В., Красников В.Е. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях. Тихоокеанский медицинский журнал. 2008;3:24–29. [Markelova E.V., Kostjushko A.V., Krasnikov V.E. Pathogenetic role of the in cytokine system changes at infectious and inflammatory diseases. Pacific Medical Journal. 2008;3:24–29 (in Russ.).]
10. Бацкалевич Н.А., Веревищников В.К., Лагерева Ю.Г. Оценка иммунитета и иммуноотропной терапии энтеровирусных менингитов. Инфекционные болезни. 2009;7(3):30–34. [Baccalevich N.A., Verevshnikov V.K., Lagereva Ju.G. Assessment of immunity and immunotropic therapy of enterovirus meningitis. Infectious disease. 2009;7(3):30–34 (in Russ.).]
11. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант; 2008 [Ketlinskij S.A., Simbircev A.S. Cytokines. SPb.: Foliant; 2008 (in Russ.).]
12. Lu Y.J., Gross J., Bogaert D. et al. Interleukin17A mediates acquired immunity to pneumococcal colonization. PLoS Pathog. 2008;4(9): e1000159. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000159.
13. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. 3-е изд. М.; 2010. [Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of community acquired pneumonia in adults (physician's manual). 3. M.; 2010 (in Russ.).]
14. Lim W.S., van der Eerden M.M., Laing R. et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax. 2003;58(5):377–382. DOI: 10.1136/thorax. 58. 5. 377.
15. Torres A., Blasi F., Peetermans W.E. et al. The etiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014;33(7):1065–1079. DOI: 10.1007/s10096-014-2067-1.
16. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2015). Eur Heart J. 2016;37(1):67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
17. Watkins R.R., Lemonovich T.L. Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in adults. Am Fam Physician. 2011;83(11):1299–1306.
18. Patrick G.P., Wolfe C.R., Whitby M. et al. Australian Community-Acquired Pneumonia Study Collaboration M. Lindsay Grayson SMART-COP: A Tool for Predicting the Need for Intensive Respiratory or Vasopressor Support in Community-Acquired Pneumonia. Clinical Infectious Diseases. 2008;47(3):375–384. DOI: 10.1086/589754.
19. Krause A., Neitz S., Magert H.J. et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibit antimicrobial activity. FEBS Lett. 2000;480(2):147–150.
20. Park C.H., Valore E.V., Waring A.J. et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. J Biol Chem. 2001;276(11):7806–7810.
21. Павлов А.Д., Морщак Ф.Е., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. [Pavlov A.D., Morshakov E.F., Rumjancev A.G. Erythropoiesis, erythropoietin, iron. M.: GJeOTAR-Media; 2011 (in Russ.).]
22. Смирнов О.А. Железо-регуляторный гормон печени гепцидин и его место в системе врожденного иммунитета. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010;5:10–15. [Smirnov O.A. Iron-regulatory liver hormone hepcidin and its place in the system of congenital immunity. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2010;5:10–15 (in Russ.).]
23. Kim H.R., Kim K.W., Yoon S.Y. et al. Serum pro-hepcidin could reflect disease activity in patients with rheumatoid arthritis. J. Korean Med. Sci. 2010;25(3): 348–352.
24. Меняйло М.Е., Малащенко В.В., Шмаров В.А. и др. Роль интерлейкина-8 в непосредственной регуляции функциональной активности Т-лимфоцитов. Медицинская иммунология. 2017;19(5):529–536. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-529-536. [Meniailo M.E., Malashchenko V.V., Shmarov V.A. et al. A role for interleukin 9 in direct regulation of t cell functional activity. Medical Immunology (Russia) 2017;19(5):529–536 (in Russ.).] DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-529-536.
25. Bickel M. The role of interleukin-8 in inflammation and mechanisms of regulation. J. Periodontol. 1993;64(5):456–460.
26. Cypowyj S., Picard C., Maródi L. et al. Immunity to infection in IL-17-deficient mice and humans. Eur. J. Immunol. 2012;42:2246–2254.
27. Saleh M.A., Norlander A.E., Madhur M.S. Inhibition of Interleukin 17-A but not Interleukin-17F Signaling Lowers Blood Pressure and Reduces End-organ Inflammation in Angiotensin II-induced Hypertension. JACC Basic Transl Sci. 2016;1(7):606–616. DOI: 10.1016/j.jacbs.2016.07.009.
28. Orejudo M., Garcia-Redondo A.B., Rodriguez-Diez R.R. et al. Interleukin-17A induces vascular remodeling of small arteries and blood pressure elevation. Clin Sci (Lond). 2020;134(5):513–527. DOI: 10.1042/CS20190682.
29. Allam G., Abdel-Moneim A., Gaber A.M. The pleiotropic role of interleukin-17 in atherosclerosis. Biomed Pharmacother. 2018;106:1412–1418. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.110.

Клинико-лабораторные аспекты аллергии на укусы комарами у детей Московского региона

Е.А. Рыбникова^{1,2}, к.м.н. И.В. Образцов¹, профессор А.П. Продеус¹, профессор Т.Г. Федоскова^{2,3}

¹ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», Москва

²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

³ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: дать клинико-лабораторную характеристику пациентам педиатрической практики с аллергией на укусы комарами на примере московской популяции, определить удельный вес инсектной аллергии к комарам в общей структуре аллергопатологии у детей, определить отягощающие факторы риска ее формирования.

Материал и методы: обследовано 1587 пациентов моложе 18 лет. Оценивали наличие проявлений гиперчувствительности, их клинические особенности, данные аллергодиагностики на основании обследования *in vitro*. В 1-й части исследования приняли участие 705 детей с подтвержденными диагнозами atopического профиля, отмечавших в анамнезе наличие (247 детей — основная группа) или отсутствие (426 детей — группа контроля 1) аллергии на укусы комарами. Во 2-й части исследования основную группу детей сравнивали с группой контроля 2, которую составили 14 детей без аллергопатологии и atopической предрасположенности, условно здоровых, отмечавших в анамнезе симптомы аллергии на укусы комарами.

Результаты исследования: у детей с установленной аллергопатологией в 35% случаев отмечены жалобы в анамнезе на развитие гиперергических реакций различной степени тяжести на укусы комарами. Преобладали дети дошкольного (66,7%) и младшего школьного (16,7%) возраста. У 88,7% из них отмечено развитие местных реакций. В 11,3% случаев отмечено развитие системных реакций легкой и средней степени тяжести. Тяжелых системных реакций не отмечено. Пациенты основной группы с инсектной аллергией чаще, чем пациенты группы контроля 1, страдали кожными проявлениями в виде atopического дерматита (22,7% и 13,3%, $p < 0,05$) и рецидивирующей крапивницы (3,2% и 1,4%, $p < 0,05$). Выявлена корреляция (корреляционное отношение $\eta = 0,71$, $p < 0,05$) между частотой возникновения симптомов инсектной аллергии на укусы комарами и наличием аллергодерматозов. У 2,7% детей основной группы отмечена перекрестная сенсибилизация с аллергенами рыбы и/или морепродуктов. В 3,6% случаев отмечено развитие IgE-опосредованной аллергии.

Заключение: отягощающими факторами развития инсектной аллергии на укусы комарами является дошкольный возраст (4–7 лет), наличие аллергодерматозов, наличие аллергии к рыбе и/или морепродуктам. Необходимо дальнейшее изучение механизмов инсектной аллергии и поиск новых диагностических инструментов.

Ключевые слова: инсектная аллергия, дети, комары, синдром Скитера, бытовая аллергия, пищевая аллергия, распространенность, перекрестная реактивность.

Для цитирования: Рыбникова Е.А., Образцов И.В., Продеус А.П., Федоскова Т.Г. Клинико-лабораторные аспекты аллергии на укусы комарами у детей Московского региона. РМЖ. 2020;11:64–68.

ABSTRACT

Clinical and laboratory aspects of mosquito bite allergy in children of the Moscow region

E.A. Rybnikova^{1,2}, I.V. Obraztsov¹, A.P. Prodeus¹, T.G. Fedoskova^{2,3}

¹Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky, Moscow

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow,

³State Research Center "Institute of Immunology" of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow

Aim: to provide clinical and laboratory characteristics for pediatric patients with mosquito bite allergy on the example of the population in Moscow, to determine the proportion of mosquito bite allergy in the general structure of allergic pathology in children and to determine the aggravating risk factors of its occurrence.

Patients and Methods: 1587 patients under 18 y.o. were examined. The presence of hypersensitivity manifestations, their clinical patterns, and allergy diagnostics data were evaluated based on the study *in vitro*. The first part of the study involved 705 children with a confirmed atop diagnosis including a history of mosquito bite allergy (247 children in the main group) or without it (426 children in control group 1). In the second part of the study, the main group was compared with the control group 2, which consisted of 14 children without allergic pathology and atop predisposition (conditionally healthy), who had a history of allergic symptoms to mosquito bites.

Results: children with confirmed allergic pathology had complaints about the occurrence of hyperergic reactions of varying severity to mosquito bites in 35% of cases. Children of preschool (66.7%) and junior school (16.7%) ages predominated. In 88.7% of them there were the manifestations of topical reactions. In 11.3% of cases, there was the development of mild to moderate systemic reactions. No severe systemic reactions were observed. Patients of the main group with insect-bite allergy suffered from skin manifestations in the form of atop dermatitis (22.7% and 13.3%, $p < 0.05$) and recurrent urticaria (3.2% and 1.4%, $p < 0.05$) more often than patients of control group 1. There was a correlation (Pearson correlation coefficient: $\eta = 0.71$, $p < 0.05$) between the incidence of allergic symptoms to mosquito bites and the presence of allergic dermatosis. 2.7% of children in the main group had cross-sensitization with fish and/or seafood allergens. In 3.6% of cases, the development of IgE-mediated allergy was noted.

Conclusion: *aggravating factors for the development of mosquito bite allergy are the following: preschool age (4–7 years), the presence of allergic dermatoses, the presence of allergies to fish and/or seafood. It is necessary to further study the mechanisms of insect –bite allergy and search for new diagnostic tools.*

Keywords: *insect-bite allergy, children, mosquitoes, Skeeter syndrome, domestic allergy, food allergy, prevalence, cross-reactivity.*

For citation: *Rybnikova E.A., Obraztsov I.V., Prodeus A.P., Fedoskova T.G. Clinical and laboratory aspects of mosquito bite allergy in children of the Moscow region. RMJ. 2020;11:64–68.*

ВВЕДЕНИЕ

Проблема инсектной аллергии (ИА) является актуальной в связи с высокой распространенностью насекомых, естественной средой обитания которых являются природная среда (пчелы, осы, бабочки и др.) и жилище человека (тараканы, моль и др.); с непредсказуемостью контактов с насекомыми, высокой частотой, остротой и тяжестью системных реакций, включая наиболее тяжелое проявление — анафилактический шок. Распространенность ИА в России среди взрослого населения составляет от 0,4 до 17,5% в зависимости от вида насекомого и региона проживания больных [1]. Однако в литературе практически отсутствуют данные по распространенности ИА среди детского контингента. Исследователи в большинстве случаев отмечают, что наиболее часто за медицинской помощью в связи с укусами и укусами насекомых обращаются лица в возрасте до 20 лет [2–4]. В последнее время отмечена тенденция к изменению показателей численности и состава инсектной фауны, вероятно, в связи с изменениями климата и общим глобальным потеплением. Кроме того, ставшие популярными путешествия в страны Азии, где распространено употребление насекомых в пищу, привели к дополнительному риску инсектной сенсибилизации и, как следствие, к росту перекрестной сенсибилизации к морепродуктам [5, 7, 8]. Наблюдаются также изменения и в пищевом рационе пациентов: благодаря всеобщей глобализации пациенты, живущие в удаленных от моря регионах, стали чаще употреблять морепродукты. Это способствует росту сенсибилизации детей к морепродуктам и появлению перекрестных реакций между инсектными аллергенами и морепродуктами ввиду наличия общих антигенных детерминант [5, 6]. Перечисленные изменения затрагивают и детский контингент, однако в литературе также практически отсутствуют данные по распространенности пищевой аллергии к морепродуктам у детей с инсектной аллергией.

Насекомых, вызывающих формирование ИА, условно можно разделить на две группы: внутри- и внежилищные. Клинические симптомы, характерные жалобы, анамнез и прогноз при развитии ИА принципиально различаются у пациентов с сенсибилизацией к внутри- и внежилищным насекомым. Различаются, соответственно, подходы к диагностике и алгоритму терапии [9].

Среди внутрижилищных насекомых, вызывающих ИА у взрослых жителей Москвы, наиболее часто встречается таракан. Пациенты с ИА к аллергену таракана не имеют активных специфических жалоб, однако сенсибилизация к аллергену таракана вносит существенный вклад в формирование и развитие «респираторных» аллергических заболеваний [10, 11]. Поэтому ранняя диагностика ИА к аллергену таракана, занимающему значительное место среди бытовых аллергенов, и своевременное принятие санитарных мер улучшают прогноз и течение круглогодичного аллергического ринита и бронхиальной

астмы, позволяют уменьшить объем базисной терапии и правильно подобрать патогенетическое лечение. Изучение перекрестных свойств аллергена таракана, клещей домашней пыли и морепродуктов позволяет профилировать развитие пищевой и бытовой аллергии у взрослого населения [12–16].

Среди внежилищных кровососущих насекомых, вызывающих ИА у взрослых жителей Москвы, преобладают комары [18]. Существуют значительные региональные различия во всем мире, связанные с особенностями географического распространения насекомых, поэтому данные по распространенности ИА уникальны для каждого региона. Проведен ряд исследований, отражающих частоту ИА среди взрослого населения России к жалящим [17] и нежалящим насекомым. Так, аллергия на укусы комарами составляет от 1,7 до 17,5% у взрослого населения в отдельных регионах [18]. В Москве жалобы на развитие гиперергических реакций (ГР) на укусы комарами отмечены у 30% детей, имеющих другую аллергопатологию [19]. Преобладают местные реакции, прогноз их по мере взросления благоприятный [18, 20–22]. Однако местные реакции нередко доставляют значительный дискомфорт пациентам любого возраста, могут осложняться вторичным инфицированием, развитием крупных отеков, приводящих к жизнеугрожающим состояниям, таким как асфиксия, требовать госпитализации [23–25] и снижать качество жизни пациентов и их семей [26, 27].

Целью настоящего исследования являются изучение клинико-лабораторных особенностей ИА на укусы комарами как наиболее распространенными внежилищными насекомыми на примере московской детской популяции, анализ удельного веса ИА на укусы комарами в общей структуре аллергопатологии у детей в Москве, определение отягочающих факторов риска формирования ИА на укусы комарами у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

В настоящем исследовании приняли участие 1587 детей (965 мальчиков, 622 девочки) от 1 года до 18 лет (средний возраст — $8,19 \pm 3,97$ года), проживающих в Москве, которые обращались в Центр детской аллергологии и иммунологии консультативно-поликлинического отделения ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» в период с 2017 по 2019 г. с жалобами аллергического и неаллергического генеза; было получено информированное согласие родителей или законных представителей ребенка на проведение исследования. Протокол клинического обследования утвержден на заседании этического комитета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Проведено анкетирование всех детей с помощью опросника, разработанного авторами в рамках данного исследования, на наличие ГР на укусы/укусы насекомых.

Анкета также позволяет установить ассоциацию между развитием симптомов и возможным контактом с насекомыми, анамнестические предпосылки к формированию ИА, определить степень выраженности симптомов и клинические особенности ИА, объем и эффективность проведенной терапии.

В первую часть исследования на основании данных медицинской документации были отобраны 705 из 1587 детей с подтвержденными диагнозами atopического профиля, включающими бронхиальную астму (БА, код МКБ-10 J45.9), круглогодичный аллергический ринит (кАР, код МКБ-10 J30.4), сезонный аллергический ринит (сАР, код МКБ-10 J30.1), atopический дерматит (АтД, код МКБ-10 L20.9). Из них основную группу составили 247 детей (средний возраст — $7,17 \pm 3,69$ года), указавших при анкетировании на наличие в анамнезе симптомов ГР различной степени тяжести при укусах комарами. Симптомы отмечались преимущественно в сезон вылета насекомых, характерного для средней полосы России, — с мая по июль. Группу контроля 1 составили 426 детей (средний возраст — $8,12 \pm 3,95$ года), не имеющих ГР на укусы комарами по данным анкетирования.

Во 2-й части исследования основную группу сравнивали с группой контроля 2, которую составили 14 детей (средний возраст — $5,7 \pm 3,56$ года) без аллергопатологии и atopической предрасположенности, условно здоровых, отмечавших в анамнезе наличие симптомов ГР на укусы комарами.

Методы исследования

Исследование осуществлялось на основе общего клинического (общий анализ крови с лейкоцитарной формулой) и специфического аллергологического обследования пациентов (анкетирование; сбор аллергологического, пищевого, инсектного анамнеза; определение уровня общего иммуноглобулина IgE в сыворотке крови больных методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью диагностического набора «Общий IgE-ИФА» («Лаб-медтест», Россия). Определение уровней специфических IgE

в сыворотке крови проводилось методом реакции иммунофлюоресценции (ИФЛ) на трехмерной пористой твердой фазе ImmunoCAP (Pharmacia Diagnostics AB, Швейцария). Определение уровней специфических IgE осуществлялось к аллергенам пироглифидных клещей (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), насекомых (таракан, комар, яд осы обыкновенной, яд пчелы медоносной), морепродуктов (креветки), рыбы (треска, лосось), шерсти собаки, кошки, смеси пыльцы деревьев (березы, ольхи, лещины), смеси пыльцы злаковых трав (тимофеевки, овсяницы, райграса, ржи), смеси пыльцы сорных трав (полыни, амброзии, лебеды). Интерпретация полученных результатов ИФЛ осуществлялась по общепринятой системе концентраций IgE: $\leq 0,35$ кЕ/л — клинически не значимый уровень (0 класс); $0,36-0,69$ кЕ/л — 1-й уровень; $0,7-3,49$ кЕ/л — 2-й уровень; $3,5-17,49$ кЕ/л — 3-й уровень; $17,5-49,9$ кЕ/л — 4-й уровень; $50-99,9$ кЕ/л — 5-й уровень, более 100 кЕ/л — 6-й уровень.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel-5 (Microsoft, США), статистического пакета SPSS версии 6,0, программы Biostatistica (IBM Company, США). Результаты исследования обработаны и сравнены статистически с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при значении p менее 0,05. Для оценки достоверности различий между лабораторными показателями в обследуемых группах использовали непараметрический критерий статистического исследования Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 1-й части исследования установлено, что основная группа детей составила 35% (247 детей из 705 с подтвержденными диагнозами atopического профиля). Из них у 219 детей (88,7%) отмечалось возникновение местных реакций различной степени тяжести, у 28 (11,3%) — системных реакций легкой и средней степени тяжести. Характеристика пациентов основной группы представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов основной группы (n=247)

Группа пациентов (возрастной диапазон)	Пациенты, имеющие местные реакции (n=219)				Пациенты, имеющие системные реакции (n=28)			
	Количество пациентов, n (%)	Мальчики/девочки, n	Наличие atopического заболевания, n	Наличие диагноза РК, n	Количество пациентов, n (%)	Мальчики/девочки, n	Наличие atopического заболевания, n	Наличие диагноза РК, n
Ранний возраст (1-3 года)	36 (16,4)	22/14	АтД — 21 сАР — 7 кАР — 17 БА — 4	2	6 (21,4)	4/2	АтД — 5 сАР — 0 кАР — 2 БА — 1	0
Дошкольники (4-7 лет)	99 (45,2)	60/39	АтД — 16 сАР — 42 кАР — 61 БА — 19	3	9 (32,1)	6/3	АтД — 5 сАР — 3 кАР — 8 БА — 0	2
Младшие школьники (8-12 лет)	61 (27,8)	38/23	АтД — 7 сАР — 26 кАР — 43 БА — 23	1	6 (21,4)	4/2	АтД — 1 сАР — 4 кАР — 1 БА — 1	1
Старшие школьники (13-17 лет)	23 (10,5)	15/8	АтД — 2 сАР — 12 кАР — 17 БА — 9	2	7 (28)	4/3	АтД — 1 сАР — 3 кАР — 6 БА — 2	0

Примечание. АтД — atopический дерматит, кАР — круглогодичный аллергический ринит, сАР — сезонный аллергический ринит, БА — бронхиальная астма, РК — рецидивирующая крапивница.

Клиническая характеристика местных аллергических реакций у детей основной группы. У 4 из 247 (1,6%) детей местные реакции сопровождались развитием крупных отеков с вовлечением в область отека 1–2 суставов, которые ограничивали функцию конечности в течение нескольких дней и снижали активность ребенка. У 13 (5,3%) детей укусы комарами сопровождались возникновением отека региональных лимфоузлов с лимфостазом и выраженным болевым синдромом, сохранявшимся в течение 2–3 нед., гиперемией, мучительным зудом, приводившими к нарушению сна и снижению качества жизни ребенка.

У 25 (10%) детей основной группы на месте укуса появлялись волдыри, зудящая везикулезная и буллезная сыпь с геморрагическим компонентом с последующими шелушением и стойкой гиперпигментацией. Волдыри и буллы сопровождались выраженным зудом с присоединением инфекции при вскрытии, что требовало в ряде случаев назначения местной и системной антибактериальной терапии.

При укусах в область головы, особенно в глазную и периорбитальную области, развивался выраженный разлитой отек. У 3 (1,2%) детей сыпь и отек в месте укуса нарастали на 2–3 сут, у 1 (0,4%) ребенка при последующих укусах отекали места прежних укусов.

У 5 (2%) детей от 2 до 5 лет наблюдался синдром Скитера при укусах комарами, который сопровождается наличием выраженных местных реакций в виде буллезных высыпаний с последующим вскрытием и образованием эрозий, а также субфебрильной лихорадкой, слабостью и общим недомоганием. Этот синдром был впервые описан Симонсом, который наблюдал воспаление тканей, вызванное укусом комара у ребенка [17]. Синдром Скитера может наблюдаться при укусах и ужалениях различными насекомыми [28].

Клиническая характеристика системных аллергических реакций у детей основной группы. У 13 (5,3%, n=247) детей, преимущественно дошкольного возраста (8 чел.), укусы комарами сопровождались повышением температуры до фебрильных цифр, слабостью, кашлем, респираторными расстройствами в виде ложного крупа, бронхообструкции, навязчивого кашля, заложенностью носа и слезотечением. У 19 (7,7%) детей укусы комарами сопровождались присоединением крапивницы и ангионевротического отека, распространяющегося за пределы места укуса, как правило, в области лица и век.

Лабораторные показатели пациентов основной группы. Средний уровень общего IgE составил $491,31 \pm 957,58$ кЕ/л, средний уровень эозинофилов — $0,37 \pm 0,75 \cdot 10^9$ /л. Повышенный уровень специфического IgE к аллергену комара (выше 0,35 кЕ/л) отмечен у 9 (3,6%) пациентов, распределен в интервале от 0,427 до 6,05 кЕ/л. Среднее значение составило $0,28 \pm 2,11$ кЕ/л. 47 (19,3%) пациентов отмечали непереносимость рыбы и/или морепродуктов, 6 (2,7%) — имели истинную IgE-опосредованную анафилаксию при употреблении рыбы и/или морепродуктов.

Профиль аллергических заболеваний детей группы контроля 1 представлен в сравнительной таблице 2.

Лабораторные показатели пациентов группы контроля 1. Среднее значение уровня общего IgE составило $519,82 \pm 952,07$ кЕ/л, среднее значение уровня эозинофилов — $0,42 \pm 0,72 \cdot 10^9$ /л. 53 (12,5%) пациента отмечали непереносимость рыбы и/или морепродуктов, 8 (1,8%) — имели IgE-опосредованную анафилаксию к аллергенам рыбы и/или морепродуктов.

Таблица 2. Преобладающий профиль аллергопатологии у пациентов основной группы и группы контроля 1

Группа детей	Наличие аллергической патологии				
	БА, n (%)	КАР, n (%)	сАР, n (%)	АтД, n (%)	РК, n (%)
Основная группа (n=247)	59 (23,9)	156 (63,2)	98 (39,7)	56 (22,7)	8 (3,2)
Группа контроля 1 (n=426)	134 (31,4)	272 (63,8)	191 (44,8)	57 (13,3)	6 (1,4)

Примечание. АтД — атопический дерматит, КАР — круглогодичный аллергический ринит, сАР — сезонный аллергический ринит, БА — бронхиальная астма, РК — рецидивирующая крапивница.

Отмечено, что пациенты основной группы чаще, чем пациенты группы контроля 1, страдали кожными проявлениями в виде АтД (22,7% и 13,3%, $p < 0,05$) и рецидивирующей крапивницы (3,2% и 1,4%, $p < 0,05$). Выявлена корреляция (корреляционное отношение $\eta = 0,71$, $p < 0,05$) между частотой возникновения симптомов ИА на укусы комарами и наличием аллергодерматозов.

Во 2-й части исследования основную группу сравнивали с группой контроля 2 (условно здоровые). Общая характеристика пациентов указанной группы представлена в таблице 3.

Клиническая характеристика местных и системных аллергических реакций у детей группы контроля 2. У 2 детей 11 и 14 лет отмечены системные реакции легкой степени тяжести в виде ангионевротического отека области головы и лица. У 1 ребенка 3 лет отмечался синдром Скитера с развитием булл на месте укуса, общей вялостью, снижением аппетита, субфебрильной лихорадкой. У 1 ребенка 3 лет укусы комаров сопровождались разлитым отеком с вовлечением нескольких крупных суставов.

Лабораторные показатели пациентов группы контроля 2. Среднее значение уровня общего IgE составило $133,3 \pm 504,32$ кЕ/л. Среднее значение уровня эозинофилов составило $0,16 \pm 1,94 \cdot 10^9$ /л. Уровень специфического IgE к аллергену комара не превышал значения 0,35 кЕ/л ни у одного пациента. При сравнении уровней общего IgE у пациентов основной группы и группы контроля 1 не выявлены достоверные различия ($p > 0,05$), в то время как уровень общего IgE у пациентов в группе контроля 2 достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в основной группе.

Таблица 3. Общая характеристика пациентов группы контроля 2 (n=14)

Группа (возрастной диапазон)	Количество человек, n (%)	Местная реакция / системная реакция, n (%)	Наличие диагноза РК, n
Ранний возраст (1–3 года)	2 (14,3)	2 (16,7) / 0	0
Дошкольники (4–7 лет)	8 (57,1)	8 (66,7) / 0	2
Младшие школьники (8–12 лет)	3 (21,4)	2 (16,7) / 1 (50)	1
Старшие школьники (13–17 лет)	1 (7,1)	0 / 1 (50)	0

Примечание. РК — рецидивирующая крапивница.

Отмечено также повышение уровня эозинофилов периферической крови у пациентов основной группы по сравнению с показателями у пациентов группы контроля 2. Сравнительная характеристика уровней общего IgE и эозинофилов у пациентов различных групп представлена в таблице 4.

У пациентов основной группы выявлена положительная корреляция наличия симптомов ИА с повышением частоты пищевой аллергии к рыбе и/или морепродуктам (корреляционное отношение $\eta=0,63$, $p<0,05$) по сравнению с группой контроля 1, что указывает на риск формирования перекрестной аллергии на аллергены морепродуктов у детей с ИА. При анализе спектра сенсибилизации пациентов основной группы по сравнению с группой контроля 1 чаще выявляется непереносимость рыбы и/или морепродуктов (19,3% и 12,5% соответственно), а также чаще имеется истинная IgE-опосредованная анафилаксия при употреблении рыбы и/или морепродуктов (2,7% и 1,8% соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Отмечено, что пациенты основной группы чаще, чем пациенты группы контроля 1, страдали кожными проявлениями в виде АгД и рецидивирующей крапивницы; выявлена корреляция между частотой возникновения симптомов ИА на укусы комарами и наличием аллергодерматозов. Симптомы рецидивирующей крапивницы отмечены и у детей в группе контроля 2. Таким образом, можно сделать вывод, что наличие кожных проявлений в виде АгД и рецидивирующей крапивницы является отягощающим фактором развития ИА на укусы комарами.

В основной группе детей и группе контроля 2 преобладали местные реакции различной степени тяжести. Системные аллергические реакции легкой и средней степеней тяжести по классификации Миллера [29] на укусы комарами были отмечены у 11,3% детей основной группы и 14,3% детей группы контроля 2. В ходе проведения данного исследования не было зарегистрировано ни одного случая тяжелых системных реакций и анафилактического шока на укусы комарами у детей. Таким образом, не выявлены достоверные различия ($p>0,05$) при оценке частоты развития клинических симптомов ИА на укусы комарами у детей с атопией и без атопической предрасположенности. Однако следует отметить большую выраженность симптомов у пациентов основной группы, преимущественно дошкольного возраста (4–7 лет), характеризующуюся повышением температуры до фебрильных цифр, слабостью, кашлем, респираторными расстройствами в виде ложного крупа, бронхообструкции, навязчивого кашля, заложенностью носа, слезотечением, присоединением крапивницы и ангионевротического отека, распространяющегося за пределы места укуса, в сравнении с выраженностью симптомов у детей группы контроля 2, проявляющихся в виде ангионевротического отека легкой степени тяжести.

В старших возрастных группах реже отмечены местные реакции (табл. 4) в сравнении с показателями у детей младшего возраста, что связано, по-видимому, с физиологическими особенностями кожи маленьких детей, обилием кровеносных сосудов, повышенной проницаемостью сосудов и тканей, рыхлостью подкожно-жировой клетчатки, склонностью к отекам и инфильтративным изменениям.

Различия между уровнями общего IgE и эозинофилов у пациентов основной группы и группы контроля 1 отсутствуют, однако оба показателя снижены у пациентов груп-

Таблица 4. Сравнительная характеристика лабораторных показателей у пациентов различных групп

Показатель	Основная группа	Группа контроля 1	Группа контроля 2
Среднее значение общего IgE, кЕ/л	491,31±957,58	519,82±952,07	133,3±504,32
Среднее значение уровня эозинофилов, 10 ⁹ /л	0,37±0,75	0,42±0,72	0,16±1,94

пы контроля 2, поэтому повышение этих показателей следует считать неспецифической характеристикой пациентов с атопическими заболеваниями, не относящейся к предрасполагающим факторам развития ИА у детей.

Низкий процент IgE-опосредованной сенсибилизации к аллергену комара у пациентов основной группы (3,6%), а также ее отсутствие у пациентов группы контроля 2 позволяют сделать вывод о формировании ИА у детей преимущественно по не-IgE-опосредованному механизму.

При анализе спектра сенсибилизации пациентов основной группы и группы контроля 1 выявлена интересная закономерность: пациенты основной группы чаще отмечают непереносимость рыбы и/или морепродуктов; они чаще имеют истинную IgE-опосредованную анафилаксию при употреблении этих продуктов по сравнению с группой контроля 1, что может быть обусловлено наличием перекрестно-реагирующих IgE-связывающих эпитопов в структуре указанных аллергенов или иных белковых компонентов (тропомиозин, хитин) [6, 9, 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИА у детей протекает в основном по не-IgE-опосредованным механизмам, что является основанием для углубленного изучения механизмов ИА к аллергенам комаров, например, с использованием базофильного активационного теста для определения роли базофилов в воспалительном процессе. Среди механизмов развития ИА на укусы комаров следует отметить возможность развития замедленных реакций, вероятно, опосредованных Т-клеточным механизмом, что требует дальнейшего изучения и поиска новых диагностических подходов. Наличие длительно сохраняющихся после укуса симптомов указывает на преобладание длительной поздней стадии аллергической реакции в клинической картине у детей, которая опосредована действием продуктов метаболизма арахидоновой кислоты (лейкотриенов, простагландинов, тромбоксанов). Преобладание этих медиаторов воспаления объясняет низкий эффект при терапии пероральными антигистаминными препаратами и хороший эффект при использовании стероидных противовоспалительных препаратов местного и системного действия, а также антилейкотриеновых препаратов. Назначение антигистаминных препаратов оправдано у пациентов при развитии системных реакций, сопровождающихся крапивницей и ангионевротическим отеком, распространяющихся за границы мест укусов.

Отягощающими факторами развития ИА на укусы комарами являются дошкольный возраст, наличие аллергодерматозов, аллергии к рыбе и/или морепродуктам.

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

Острый и рецидивирующий цистит. Что нам известно?

Д.м.н. Л.А. Ходырева^{1,2}, Д.м.н. А.В. Зайцев¹, к.м.н. А.Н. Берников^{1,2}, к.м.н. Ю.А. Куприянов^{1,2},
к.м.н. Р.В. Строганов³, к.м.н. О.А. Арефьева^{2,3}

¹ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

²ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», Москва

³ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ», Москва

РЕЗЮМЕ

Растущая антибиотикорезистентность возбудителей инфекций мочевыводящих путей является актуальной проблемой во всем мире. Рациональное применение антибактериальных препаратов и использование альтернативной неантибактериальной профилактики инфекций нижних мочевыводящих путей направлены на решение этой проблемы. В статье представлены современные данные по этиологии, патогенезу, диагностике, лечению, профилактике острой неосложненной и рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. Приведены результаты клинических исследований применения проантоцианидинов, D-маннозы и витамина D₃ в комплексном лечении и профилактике острого инфекционно-воспалительного процесса в мочевом пузыре. В научной литературе продемонстрирован механизм действия альтернативных средств и их эффективность в снижении частоты рецидивов.

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей, мочевого пузыря, рецидивирующая инфекция, посткоитальная профилактика, проантоцианидины, D-манноза, витамин D₃.

Для цитирования: Ходырева Л.А., Зайцев А.В., Берников А.Н. и др. Острый и рецидивирующий цистит. Что нам известно? РМЖ. 2020;11:69–74.

ABSTRACT

Acute and recurrent cystitis. What do we know?

L.A. Khodyreva^{1,2}, A.V. Zaitsev¹, A.N. Bernikov¹, Yu.A. Kupriyanov^{1,2}, R.V. Stroganov³, O.A. Arefieva^{2,3}

¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

²Research Institute for Healthcare and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow

³City Clinical Hospital named after S.I. Spasokukotsky, Moscow

The growing antibiotic resistance of urinary tract infection pathogens is an urgent problem worldwide. Rational use of antibacterial drugs and alternative non-antibacterial prevention of lower urinary tract infections are aimed at solving this problem. The article presents current data on the etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, and prevention of acute uncomplicated and recurrent lower urinary tract infection. The article also shows the results of clinical studies on the use of proanthocyanidins, D-mannose and vitamin D₃ in the complex treatment and prevention of acute infectious and inflammatory process in the urinary bladder. According to the scientific literature, the mechanism of action of alternative drugs and their efficacy in reducing the frequency of relapses is demonstrated.

Keywords: urinary tract infection, urinary bladder, recurrent infection, postcoital prevention, proanthocyanidins, D-mannose, vitamin D₃.

For citation: Khodyreva L.A., Zaitsev A.V., Bernikov A.N. et al. Acute and recurrent cystitis. What do we know? RMJ. 2020;11:69–74.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются распространенными заболеваниями, которыми ежегодно страдают около 11% женщин в возрасте старше 18 лет [1]. У женщин наиболее часто встречается острый цистит — инфекционно-воспалительное заболевание слизистой мочевого пузыря, с легким неосложненным течением; у мужчин данное заболевание развивается только при наличии факторов риска. Рецидивное течение неосложненного и осложненного воспалительного процесса мочевого пузыря причиняет существенный ущерб здоровью, снижает качество жизни пациентов и влечет большие расходы системы здравоохранения. Так, например, общие расходы на лечение ИМП у женщин в США в 2000 г. составили приблизительно 2,47 млрд долларов [2]. Длительный или необоснованный прием антибактериальных препаратов,

например с целью профилактики ИМП, способствует прогрессивному росту резистентности возбудителей и развитию побочных эффектов, снижению комплаентности.

Неосложненный инфекционно-воспалительный процесс в мочевом пузыре может быть как спорадический, так и рецидивирующий у небеременных женщин и в пременопauзе, без анатомических и функциональных изменений нижних мочевыводящих путей (НМП) и без коморбидных заболеваний и состояний.

Осложненный инфекционно-воспалительный процесс в мочевом пузыре развивается при наличии факторов риска у мужчин, у беременных, у пациентов с анатомическими и функциональными изменениями НМП, с наличием катетеров в мочевыводящих путях, у пациентов с сахарным диабетом, иммунокомпрометирующими заболеваниями, хронической болезнью почек.

Рецидивирующий инфекционно-воспалительный процесс в мочевом пузыре может быть как осложненный, так и неосложненный [3]. Критериями рецидивирующего инфекционно-воспалительного процесса в мочевом пузыре является частота не менее трех рецидивов в год или двух — за последние 6 мес.

Этиология

Возбудителем острого неосложненного цистита в большинстве случаев (около 80–90%) является *Escherichia coli* и значительно реже — другие возбудители мочевой инфекции: *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* и др. [4].

В настоящее время в мире с целью мониторинга возбудителей ИМП и их антибиотикорезистентности регулярно проводятся многоцентровые клинические исследования. Крупнейшее международное исследование ECO-SENS с участием 4734 пациентов из 252 клиник 16 стран Европы и Канады, закончившееся в 2003 г., позволило выявить следующие закономерности: у 77,7% пациенток ИМП были вызваны *E. coli*, у 5,2% — *Proteus mirabilis*, у 2,8% — *Klebsiella spp.*, у 3,9% — другими представителями семейства *Enterobacteriaceae*, у 4,6% — *S. saprophyticus* и у 5,8% — прочими микроорганизмами. Нечувствительны к ампициллину оказались 29,8% выделенных штаммов микроорганизмов, к сульфаметоксазолу — 29,1% и к триметоприму — 14,8%. Устойчивость штаммов *E. coli* к ципрофлоксацину, комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты, нитрофурантоину, гентамицину и фосфомицину трометамолу была отмечена менее чем у 3% пациентов [5].

В России под руководством профессора Л.С. Страчунского были проведены аналогичные исследования: УТИАР I (1998–1999 гг.), УТИАР II (2000–2001 гг.) и УТИАР III (2004–2005 гг.). В ходе этих исследований установлено, что на территории России острый цистит в 85,9% наблюдений вызывала *E. coli*, в 6% — *Klebsiella spp.*, в 1,8% — *Proteus spp.*, в 1,6% — *S. saprophyticus*, в 1,2% — *Pseudomonas aeruginosa* и др. Штаммы *E. coli*, устойчивые к ампициллину, встречались в 22,7–44% случаев, к ко-тримоксазолу — в 16,2–26,9%, к нитроксолину — в 6,8–7,9% наблюдений. Устойчивость штаммов *E. coli* к норфлоксацину, ципрофлоксацину и нитрофурантоину была отмечена менее чем у 3% больных острым циститом [6, 7].

Многоцентровое исследование «ДАРМИС-2011» показало, что среди возбудителей ИМП доля представителей семейства *Enterobacteriaceae* составила 83,5%. При этом *E. coli* выявлялась у 63,5% пациентов. В целом частота выделения возбудителей значительно не различалась у пациентов с осложненными и неосложненными ИМП [8]. В исследовании «ДАРМИС-2018» выявляемость *E. coli* в группе пациентов с неосложненной инфекцией составила 74,6%, осложненной — 67,2%, *Klebsiella pneumoniae* — 9,6% и 12,7%; *P. mirabilis* — 3% и 4,6%; *Enterococcus faecalis* — 5% и 6,3%; *Staphylococcus spp.* — 2,3% и 1,2% соответственно; доля *P. aeruginosa*, которая определялась при осложненных ИМП, составила 1,7%. Зарегистрирована резистентность штаммов *E. coli* к ампициллину (57,7%), амоксициллину/клавуланату (43%) и триметоприму/сульфаметоксазолу (36,9%), также отмечено снижение чувствительности к ципрофлоксацину (60,6%), которая оказалась существенно ниже, чем 7 лет назад (79,9%). По сравнению с предыдущим исследованием, по данным «ДАРМИС-18», статистически

значимо выросло количество патогенных микроорганизмов, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра, — с 8,5% до 27% [8].

ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Острый цистит, как правило, является результатом восходящей инфекции (рис. 1).

Как уже было сказано выше, цистит чаще встречается у женщин, что можно объяснить анатомо-физиологическими особенностями их организма. К таковым относятся короткая и широкая уретра, ее близость к естественным резервуарам инфекции (заднепроходное отверстие, влагалище), а также частые сопутствующие гинекологические заболевания (воспалительные процессы во влагалище, в преддверии влагалища, гормональные нарушения, особенно у пожилых женщин в постменопаузе, недержание мочи, пролапс тазовых органов) [9].

Большинство рецидивов возникает в первые 3 мес. после излечения предшествующего эпизода. В течение 6 мес. после первого эпизода ИМП у 27% молодых женщин развивается хотя бы один культурально подтвержденный рецидив, а у 2,7% — не менее двух рецидивов [10].

К факторам риска развития рецидивирующей ИМП у молодых женщин и женщин в период пременопаузы относят [4]:

- ♦ культуру половой жизни;
- ♦ использование спермицидов;
- ♦ смену полового партнера;
- ♦ наличие в анамнезе ИМП у матери;
- ♦ анамнез ИМП в детстве;
- ♦ секреторный статус антигена группы крови.

У женщин в период постменопаузы факторами риска развития рецидивов ИМП являются [4]:

- ♦ анамнез ИМП до менопаузы;
- ♦ недержание мочи, цистоцеле;
- ♦ атрофия слизистых мочеполовых путей, дефицит эстрогенов;
- ♦ остаточная моча;
- ♦ катетеризация мочевого пузыря;



Рис. 1. Развитие острого и рецидивирующего цистита

♦ функциональные нарушения мочевого пузыря, деменция, заболевания головного мозга.

К клиническим симптомам острого инфекционно-воспалительного процесса в мочевом пузыре относятся: боль внизу живота; рези и жжение при мочеиспускании; частое мочеиспускание малыми порциями; примесь гноя в моче, гематурия, субфебрильная температура тела.

Диагностика

В соответствии с европейскими и российскими рекомендациями для подтверждения диагноза острого спорадического цистита необходимо выполнение общего анализа мочи, хотя для назначения лечения достаточно анамнеза заболевания и клинических симптомов [3, 4]. Культуральное исследование мочи с определением чувствительности возбудителя при впервые возникшем остром неосложненном цистите не показано. Лечение, помимо уролога, могут проводить врач общей практики и терапевт.

Консультация уролога и исследование мочи на предмет выявления патогенного возбудителя являются обязательными при осложненном, рецидивирующем цистите или неэффективности назначенной терапии. Необходимо помнить, что культуральное исследование мочи должно проводиться до начала антибактериальной терапии.

В таблице 1 представлены обновленные критерии лабораторной диагностики ИМП, предложенные Американским обществом инфекционных болезней (Guidelines IDSA), опубликованные в рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU, 2019) [4].

В большинстве случаев острый спорадический цистит легко купируется антимикробными препаратами в сочетании с растительными диуретиками или комплексными противовоспалительными препаратами. При определении тактики лечения осложненных и рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний ИМП необходимо определить причину их развития и провести комплексное обследование пациента. Так, например, у женщин в постменопаузе причиной развития урогенитальных расстройств часто является дефицит эстрогенов, ведущий к атрофии слизистой мочеполовых органов, снижению концентрации лактобактерий во влагалище, повышению значений pH вагинального секрета. Это обуславливает преобладание факультативно-анаэробных микроорганизмов, развитие предрасположенности к ИМП [11]. Кроме того, необходимо помнить, что острый цистит может быть связан с вульвовагинитом бактериальной природы и инфекциями, передающимися половым путем (ИППП). Обильные гнойные выделения из уретры или влагалища, жжение при мочеиспускании, неприятный запах, зуд, диспареуния, дизурия, гиперемия половых губ, преддверия влагалища, болезненность при пальпации, гнойный цервицит или бартолинит — все это симптомы и предрасполагающие факторы для возникновения острого инфекционно-воспалительного процесса ИМП. Частыми причинами вульвовагинита служат также грибковая инфекция (кандидоз) и генитальный герпес. Выявление перечисленных выше состояний требует проведения дополнительного обследования пациентки у гинеколога. Ультразвуковое исследование мочеполовых органов применяется довольно широко как скрининговая методика для исключения объемных образований и камней мочевого пузыря [12].

Таблица 1. Лабораторные критерии диагностики инфекций мочевыводящих путей (ИМП) (EAU, 2019)

ИМП	Наличие симптомов	Культуральное исследование
Асимптомная бактериурия	Симптомов нет	$>10^5$ – 10^8 КОЕ/мл одного или нескольких видов бактерий, независимо от лейкоцитурии
Острая неосложненная ИМП (острый неосложненный цистит) у женщин	Частые, болезненные мочеиспускания, боль внизу живота, возможна примесь измененной крови в моче; либо в сочетании с болями в поясничной области и повышением температуры тела до 38°C и выше	$>10^3$ КОЕ/мл; посев мочи рекомендован пациентам с атипичными симптомами и при отсутствии эффекта от терапии
Осложненная ИМП	Комбинация симптомов заболевания нижних и верхних мочевыводящих путей	$>10^3$ КОЕ/мл $>10^5$ КОЕ/мл у женщин $>10^4$ КОЕ/мл у мужчин или в моче при катетеризации мочевого пузыря у женщин
Рецидивирующая ИМП	3 и более эпизодов обострения ИМП в течение года или 2 за 6 мес.	$>10^3$ КОЕ/мл только по посеву мочи

Перед назначением антибактериальной терапии необходимо:

- ♦ собрать анамнез;
- ♦ провести физикальный осмотр, включая осмотр на гинекологическом кресле;
- ♦ при необходимости провести забор биоматериала из влагалища на ИППП, бактериальную флору;
- ♦ выполнить ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря до и после мочеиспускания;
- ♦ исследование мочи — общий анализ мочи с подсчетом форменных элементов, микробиологический посев мочи с определением возбудителя и его чувствительности к антибактериальным препаратам.

Лечение

Рост резистентности возбудителей ИМП в мире привел к кардинальным ограничениям и запрету применения ряда антибактериальных препаратов (АБП). Так, Комитет по оценке риска лекарственных препаратов фармаконадзора Европейского медицинского агентства (PRAC EMA), Американская администрация по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами (FDA), Американское общество инфекционных болезней (Guidelines IDSA) опубликовали в 2019 г. новые рекомендации по критериям диагностики и лечению ИМП, в частности воспалительных заболеваний мочевого пузыря [3].

Цель лечения острого и рецидивирующего цистита: купирование клинических проявлений заболевания, эрадикация возбудителя, профилактика рецидивов.

При назначении эмпирической антибактериальной терапии необходимо соблюдать: терапевтическую дозу; кратность приема; пути введения препарата; учитывать особенности фармакокинетики и фармакодинамики препарата,

чувствительность возбудителя в регионе, стационаре; переносимость и возможные побочные эффекты; сочетание с другими лекарственными препаратами.

При остром неосложненном цистите лечение назначается эмпирически, в соответствии с рекомендациями EAU. Рекомендованы пероральные препараты, эффективные в отношении основного возбудителя острого цистита — *E. coli*: фосфомицин (чувствительность — 98,4%), фуразидин (95,7%), нитрофурантоин (94,1%) и пероральные цефалоспорины (цефадроксил) (табл. 2).

Пациентам, у которых симптомы не купировались или повторились в течение 2 нед. после окончания лечения, показаны полное урологическое обследование и культуральное исследование мочи с определением чувствительности возбудителя к АБП. Лечение рецидивирующей ИМП крайне сложно и связано с наличием факторов риска и образованием биопленок, в которых расположены скопления патогенных микроорганизмов. Длительность терапии должна составлять не менее 7 дней с учетом чувствительности возбудителя к АБП.

Профилактика

Профилактика воспалительного процесса в мочевом пузыре включает следующие меры:

- ♦ предупреждение переохлаждения;
- ♦ питьевой режим — 2,5 л жидкости;
- ♦ соблюдение правил личной гигиены и сексуальной жизни;
- ♦ лечение хронических заболеваний;
- ♦ регулярное опорожнение мочевого пузыря в течение дня, а также до и после полового акта;
- ♦ диетотерапию.

Профилактика рецидивирующих ИМП направлена на изменение образа жизни и питьевого режима, устранение урологических факторов риска и коррекцию сопутствующих заболеваний. EAU и Российским обществом урологов АБП рекомендовано назначать в случае неэффективности поведенческой терапии и мер неантимикробной профилактики, которые рекомендуются после полового контакта [13].

Посткоитальная антибактериальная профилактика должна применяться только после консультирования урологом и проведения курса поведенческой терапии и в тех случаях, когда другие методы лечения неэффективны. Режимы включают нитрофурантоин 50 мг или 100 мг 1 р./сут, фосфомицина трометамол 3 г каждые 10 дней, а во время беременности — цефалексин 125 или 250 мг или цефалор 250 мг 1 р./сут.

С целью лечения и профилактики ИМП также применяются альтернативные препараты. В постменопаузальном периоде показана местная терапия эстрогенами. Европейской и Российской ассоциацией урологов рекомендовано много различных растительных, комплексных препаратов — это лиофилизированный бактериальный лизат 18 штаммов *E. coli*, гиалуроновая кислота, инстилляции гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата в мочевой пузырь для восстановления гликозамингликанового слоя слизистой мочевого пузыря, препараты, содержащие проантоцианидины, D-маннозу, пробиотики, витамин D₃, дефицит которого характерен для регионов с коротким световым днем, и др. Метаанализ по неантибактериальной профилактике рецидивирующих ИМП показал, что пероральный прием лиофилизированного бактериального ли-

Таблица 2. Антибактериальная терапия при неосложненном цистите (EAU, 2019)

АБП	Доза в сутки	Длительность	Комментарии
Первая линия терапии			
Фосфомицина трометамол	3 г однократно	1 день	Рекомендовано женщинам с острым неосложненным циститом
Нитрофурантоин макрокристаллический	50–100 мг 4 р./сут	5 дней	
Нитрофурантоин микрокристаллический	100 мг 2 р./сут	5 дней	
Пивмециллин	400 мг 3 р./сут	3–5 дней	
Альтернативная терапия			
Цефалоспорины (цефадроксил)	500 мг 2 р./сут	3 дня	Или аналогичный
Если локальная резистентность <i>E. coli</i> < 20%			
Триметоприм	200 мг 2 р./сут	5 дней	Противопоказано в I триместре беременности
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг 2 р./сут	3 дня	Противопоказано в III триместре беременности
Лечение мужчин			
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг 2 р./сут	7 дней	Только для мужчин, фторхинолоны могут быть назначены только при наличии чувствительных патогенов

зата 18 штаммов *E. coli*, проантицианидинов и вагинальных эстрогенов увеличивал безрецидивный период ИМП [14].

Функции витамина D многообразны — это контроль кальций-фосфорного обмена, влияние на физиологические процессы в организме, включающие пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, клеточный рост, нервно-мышечную проводимость, иммунитет, экспрессию генов и воспаление как защитную реакцию организма [15].

Впервые на связь между рецидивирующим циститом у женщин в пременопаузе и дефицитом витамина D указали W. Nseir et al. [16]. Исследование, проведенное в Нидерландах van der Starre et al. [17], показало, что у большинства взрослых пациентов с ИМП имелся дефицит витамина D и его уровень был ниже у респондентов, чем в контрольной группе. S. Javadi Nia et al. [18] в перекрестном исследовании сравнили уровень витамина D у 25 детей с ИМП и 40 здоровых. Уровень витамина D был ниже у детей с ИМП, чем в контрольной группе, но разница не была статистически значимой. Авторы пришли к выводу, что дефицит витамина D может играть роль в предрасположенности детей к ИМП, но для более точных результатов необходимо проведение хорошо спланированных исследований на больших когортах.

M. Tekin et al. [19] в обсервационном исследовании сравнивали уровень концентрации витамина D в сыроворотке у детей с и без ИМП и показали, что частота

появления ИМП у детей с уровнем витамина D ниже 20 нг/мл в 3,5 раза выше, чем у детей с нормальным уровнем витамина D.

Исследования *in vitro* показали, что эпителий мочевого пузыря у женщин, проходивших лечение с использованием витамина D₃, обладает способностью вырабатывать большее количество кателицидина и β-дефензинов, которые являются антимикробными пептидами и оказывают защитное иммунопротективное действие, предотвращая развитие ИМП [20, 21].

Таким образом, в клинических исследованиях подтверждена обоснованность назначения витамина D₃ в лечении и профилактике воспалительных заболеваний НМП. Более эффективная профилактика ИМП возможна при использовании сочетания нескольких компонентов, каждый из которых показал в клинических исследованиях свою эффективность.

D-манноза представляет собой сахар, выполняющий важную функцию в метаболизме человека, в особенности в процессе гликозилирования белков протеома человека, а также поддержки функции иммунной, сердечно-сосудистой, мочевой системы организма. В то же время, являясь природным антибактериальным агентом, D-манноза препятствует бактериальной адгезии к клеткам эпителия мочевыводящих путей основных возбудителей инфекционно-воспалительного процесса, таких как *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *P. aeruginosa* и др. Эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что D-манноза связывается с фимбриями типа I энтеробактерий, препятствуя их адгезии к клеткам эпителия мочевыводящих путей, а снижение уровней бактериурии было подтверждено результатами исследований *in vivo* на моделях животных [22–26].

В рандомизированном клиническом исследовании показано влияние регулярного приема порошка D-маннозы в дозировке 2000 мг на сокращение в 4 раза частоты рецидивов ИМП в сравнении со стандартной профилактикой нитрофурантоином [27]. После первоначальной антибиотикотерапии острого цистита 308 женщин с рецидивирующими ИМП были случайным образом распределены по трем группам и включены в сравнительное исследование. Первая группа (n=103) в качестве профилактики получала 2000 мг порошка D-маннозы в 200 мл воды ежедневно в течение 6 мес., вторая группа (n=103) — 50 мг нитрофурантоина ежедневно, а третья группа (n=102) не получала профилактического лечения. Частота рецидива ИМП в группе приема D-маннозы составила 14,6%, в группе приема нитрофурантоина — 20,4%, в группе без профилактического лечения — 60,8% (рис. 2). Продолжительность безрецидивного периода в группах нитрофурантоина и без профилактического лечения составила 24 и 28 дней соответственно, а в группе D-маннозы увеличилась до 43 дней. Таким образом, полученные результаты позволяют рекомендовать D-маннозу как средство профилактики ИМП [27].

Хотелось бы отметить, что D-манноза 2000 мг вызывает интерес у европейского урологического сообщества и, как отмечено выше, была упомянута в последних руководствах и рекомендациях как перспективное вещество при лечении и профилактике ИМП.

Способность клюквы (*Vaccinium macrocarpon*, дикая североамериканская голубика) ингибировать адгезию *E. coli* к эпителию мочевыводящих путей впервые была продемонстрирована в 1984 г. в рандомизированном клиническом исследовании, проведенном А.Е. Sobota [28]. Это

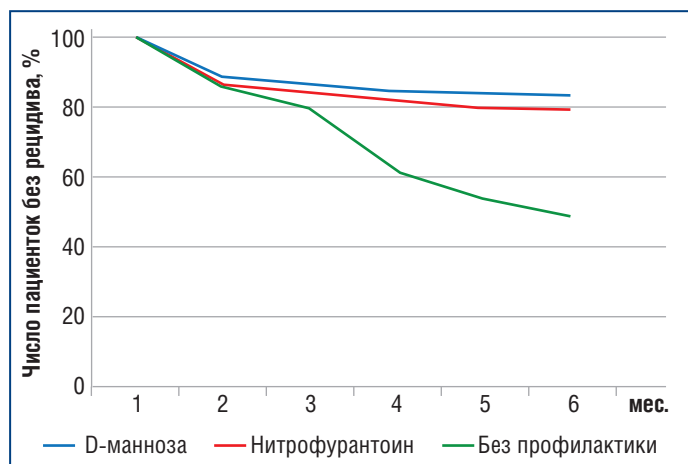


Рис. 2. График Каплана – Майера, отражающий процентную долю пациенток без рецидивов острого цистита в течение 6-месячного периода наблюдения (цит. по [27])

действие связано с присутствием танинов (проантоцианидинов и антоцианидинов), которые обладают выраженными антиоксидантными свойствами, ингибируют синтез фимбрий *E. coli* и снижают выброс медиаторов воспаления, оказывая противовоспалительное действие, тем самым улучшая трофику слизистой оболочки уретры и мочевого пузыря [29–32].

В 2004 г. в журнале Кокрейновской библиотеки был опубликован обзор нескольких клинических исследований, которые подтвердили роль проантоцианидинов в профилактике рецидивирующих ИМП [33].

Опираясь на результаты исследований, проведенных J. Avorn et al. [34] и T. Kontiokari et al. [35] в 2004 г., Французское агентство по безопасности продуктов питания (Afssa-Agence française de sécurité sanitaire des aliments) определило терапевтическую дозировку проантоцианидина — 36 мг.

Для профилактики ИМП целесообразнее всего использовать комбинации веществ, обладающие иммунопротективным действием, улучшающие трофику слизистой мочевого пузыря и оказывающие бактерицидное и бактериостатическое действие. Так, например, биологически активная добавка Уронекст (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) содержит D-маннозу 2000 мг, проантоцианидины 36 мг (или 500 мг брендированного концентрата экстракта клюквы Cran-Max), витамин D₃ 1 мкг. Рекомендовано принимать 1 саше 1 р./сут, предварительно растворив в стакане воды (100 мл) комнатной температуры. Длительность приема, согласно инструкции по применению и опыту использования в других странах, составляет 7 дней. Такой короткий курс приема обоснован вышеуказанным составом в правильных и эффективных дозировках и его комплексным действием. Имея в составе необходимую стандартизированную дозировку проантоцианидинов (36 мг), Уронекст отличается повышенной биодоступностью экстракта клюквы за счет запатентованной формулы высвобождения: лигнин-целлюлозные волокна защищают активные молекулы клюквы от деградации в тонком кишечнике, действуя как естественная система доставки.

Применение комбинации активных компонентов, D-маннозы, проантоцианидина и витамина D₃, подтвердило свою эффективность и отличный профиль безопасности в рамках международных клинических исследований и показало снижение частоты рецидивов цистита в 4 раза [36].

В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании продолжительностью 45 дней приняло участие 120 пациенток, имевших в анамнезе более 6 эпизодов ИМП за последние 12 мес., развивавшихся после полового контакта. Пациенток случайным образом распределили в три группы. В течение 6 ч после полового акта каждой пациентке 1-й группы требовалось принять 1 капсулу с порошком клюквы, полученным в соответствии с методикой Bioshield (Cran-Max); пациенткам 2-й группы — 1 капсулу сухого экстракта клюквы с содержанием проантоцианидинов А в количестве 36 мг; 3-й группы — 1 капсулу плацебо (магния стеарат и красный оксид железа). В течение периода исследования в 1-й группе рецидив ИМП наблюдали у 10,8% пациенток, во 2-й и 3-й — у 18,9% и 43,2% пациенток соответственно [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема инфекционно-воспалительного процесса в НМП остается актуальной в связи с большим количеством пациенток и ростом резистентности возбудителей, а также изменением антибактериальной политики в мире. Для повышения эффективности антибактериальной терапии и профилактики рецидивов острого и рецидивирующего цистита рекомендовано применение в комплексной терапии комбинаций активных компонентов, имеющих патогенетическую направленность, таких как Уронекст.

Благодарность

Редакция благодарит ООО «НПО Петровакс Фарм» за помощь в обеспечении взаимодействия между авторами настоящей публикации.

Литература

1. Foxman B., Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17:227–241. DOI: 10.1016/S0891-5520 (03) 00005-9.
2. Griebing T.L. Urologic diseases in America project: trends in resource use for urinary tract infections in women. *J Urol.* 2005;173:1281–1287. DOI: 10.1097/01.ju.0000155596.98780.82.
3. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. 2020. [Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. Federal clinical guidelines. 2020].
4. European Association of Urology. Guidelines on Urological Infections. 2019. (Electronic resource) URL: www.uroweb.org. (access date: 28.08.2020).
5. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO. SENS study. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;22(Suppl 2):49–52. DOI: 10.1016/S0924-8579 (03) 00229-2.
6. Strachounski L.S., Rafalski V.V. Antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from adult patients with uncomplicated community-acquired urinary tract infections in the Russian Federation: two multicenter studies, UTIAP-1 and UTIAP-2. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;28(Suppl 1):4–9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.05.015.
7. Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Бабкин П.А. и др. Резистентность возбудителей неосложненных инфекций мочевых путей в России. *PMЖ.* 2006;14(4):341. [Rafalsky V.V., Strachunsky L.S., Babkin P.A. et al. Resistance of causative agents of uncomplicated urinary tract infections in Russia. *RMJ.* 2006;14(4):341 (in Russ.)].
8. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др.; исследовательская группа «ДАРМИС-2018». Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(2):134–146. [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnic A.V. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study "DARMIS-2018". *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2019;21(2):134–146 (in Russ.)]. DOI: 10.36488/cmasc.2019.2.134-146.
9. Балан В.Е., Ковалева Л.А. Урогенитальные расстройства в климактерии: особенности лечения. *Гинекология.* 2014;16(1):81–84. [Balan V.E., Kovaleva L.A. Urogenital disorders in menopause: treatment features. *Gynecology.* 2014;16(1):81–84].
10. Stamm W.E., McKevitt M., Roberts P.L., White N.J. Natural history of recurrent urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis.* 1991;13(1):77–84. DOI: 10.1093/clindis/13.1.77.

11. Серов В.Н. Терапия урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов. *Акушерство, гинекология, репродукция.* 2010;4(1):21–35. [Serov V.N. Treatment for the urogenital disorders, caused by the estrogen deficiency. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2010;4(1):21–35 (in Russ.)].
12. Общая ультразвуковая диагностика: практическое руководство. Под ред. В.В. Миткова. М.: Видар-М; 2019. [General ultrasound diagnostics: a practical guide. V.V. Mitkov, ed. M.: Vidar-M; 2019 (in Russ.)].
13. Зайцев А.В., Перепанова Т.С., Гвоздев М.Ю., Арефьева О.А. Инфекции мочевыводящих путей: методические рекомендации. М.; 2017. [Zaitsev A.V., Perepanova T.S., Gvozdev M. Yu., Arefieva O.A. Urinary tract infections: guidelines. M.; 2017 (in Russ.)].
14. Beerepoot M.A., Geerlings S.E., van Haarst E.P. et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol.* 2013;190(6):1981–1989. DOI: 10.1016/j.juro.2013.04.142.
15. Рылова Н.В., Мальцев С.В., Жолинский А.В. Роль витамина D в регуляции иммунной системы. *Практическая медицина.* 2019;17(2):10–14. [Rulova N.V., Maltsev S.V., Zholinskiy A.V. Role of vitamin D in regulation of the immune system. *Practical medicine.* 2017;5(106):10–14 (in Russ.)].
16. Nseir W., Taha M., Nemarny H., Mograbi J. The association between serum levels of Vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Int J Infect Dis.* 2013;17: e1121–1124. DOI: 10.1016/j.ijid.2013.06.007.
17. Van der Starre W.E., van Nieuwkoop C., Thomson U. et al. Urinary proteins, Vitamin D and genetic polymorphisms as risk factors for febrile urinary tract infection and relation with bacteremia: A case control study. *PLoS One.* 2015;10: e0121302. DOI: 10.1371/journal.pone.0121302.
18. Javadi Nia S., Noorbakhsh S., Izadi A. et al. Comparison of Vitamin A, D & zinc serum levels between children with urinary tract infection and control group in two university hospital. *Tehran Univ Med J.* 2013;71:244–249.
19. Tekin M., Konca C., Celik V.A. et al. The association between Vitamin D levels and urinary tract infection in children. *Horm Res Paediatr.* 2015;83:198–203. DOI: 10.1159/000370046.
20. Hertting O., Holm Å., Luthje P. et al. Vitamin D induction of the human antimicrobial peptide cathelicidin in the urinary bladder. *PLoS One.* 2010;5: e15580. DOI: 10.1371/journal.pone.0015580.
21. Perret J.L., Lodge C.J. Seasonality and total 25-hydroxyvitamin D levels as sources of potential misclassification of Vitamin D deficiency. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11:1336–1337. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201406-282LE.
22. Schaeffer A.J., Amundsen S.K., Jones J.M. Effect of carbo-hydrates on adherence of *Escherichia coli* to human urinary tract epithelial cells. *Infect Immun.* 1980;30:531–537.
23. Schaeffer A.J., Chmiel J.S., Duncan J.L., Falkowski W.S. Mannose-sensitive adherence of *Escherichia coli* to epithelial cells from women with recurrent urinary tract infections. *J Urol.* 1984;131:906–910. DOI: 10.1016/S0022-5347 (17) 50706-5.
24. Bouckaert J., Berglund J., Schembri M. et al. Receptor binding studies disclose a novel class of high-affinity inhibitors of the *Escherichia coli* FimH adhesin. *Mol Microbiol.* 2005;55:441–455. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2004.04415.x.
25. Michaels E.K., Chmiel J.S., Plotkin B.J., Schaeffer A.J. Effect of D-mannose and D-glucose on *Escherichia coli* bacteriuria in rats. *Urol Res.* 1983;11:97–102. DOI: 10.1007/BF00256954.
26. Gouin S.G., Wellens A., Bouckaert J., Kovensky J. Synthetic multimeric heptyl mannoses as potent antiadhesives of uropathogenic *Escherichia coli*. *Chem Med Chem.* 2009;4:749–755. DOI: 10.1002/cmcd.200900034.
27. Kranjčec B., Papeš D., Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol.* 2014;32:79–84. DOI: 10.1007/s00345-013-1091-6.
28. Sobota A.E. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Urol.* 1984;131(5):1013–1016. DOI: 10.1016/S0022-5347 (17) 50751-X.
29. Howell A.B. Cranberry proanthocyanidins and the maintenance of urinary tract health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2002;42(Suppl. 3):273–278. DOI: 10.1080/10408390209351915.
30. Ahuja S., Kaack B., Roberts J. Loss of fimbrial adhesion with the addition of Vaccinium macrocarpon to the growth medium of P-fimbriated *Escherichia coli*. *J Urol.* 1988;159(2):559–562. DOI: 10.1016/S0022-5347 (01) 63983-1.
31. Youdim K.A., Mcdonald J., Kalt W., Joseph J.A. Potential role of dietary flavonoids in reducing microvascular endothelium vulnerability to oxidative and inflammatory insults. *J Nutr Biochem.* 2002;13(5):282–288. DOI: 10.1016/S0955-2863 (01) 00221-2.
32. Kowalczyk E., Krzesiński P., Kura M. et al. Anthocyanins in medicine *Pol J Pharmacol.* 2003;55:699–702. DOI: 10.1016/S0169-409X (03) 00075-9.
33. Jepson R.G., Mihaljevic L., Graig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1): CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.
34. Avorn J., Monane M., Gurwitz J.H. et al. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA.* 1994;271(10):751–754. DOI: 10.1001/jama.1994.03510340041031.
35. Kontiokari T., Sundqvist K., Nuutinen M. et al. Randomised trial of cranberry juice and lactobacillus drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ.* 2001;322(7302):1571. DOI: 10.1136/bmj.322.7302.1571.
36. Bohbot J.-M. Results of a randomised, double-blind study on the prevention of recurrent cystitis with GynDelta®. *The Gynaecologist's and Obstetrician's Journal.* Special issue from the C.C.D. Laboratory. 2007.

Бактериальный вагиноз. Возможные пути решения проблемы

Д.м.н. И.Ю. Ильина, Д.м.н. Ю.Э. Доброхотова

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена проблеме бактериального вагиноза (БВ), который является основной причиной дисбактериоза влагалища у женщин репродуктивного возраста. В статье освещены особенности диагностики и лечения БВ. В связи с тем, что при БВ приходится сталкиваться с полимикробными ассоциациями, сам факт обнаружения условно-патогенной микрофлоры не информативен при диагностике вагинальных инфекций. Принципиальное значение имеет соотношение лактобацилл и условно-патогенных микроорганизмов. Несмотря на существующие алгоритмы лечения, представленные в клинических рекомендациях и подтвержденные многими исследованиями, остается много нерешенных вопросов. Это связано с разнообразием микроорганизмов, приводящим к развитию БВ, и трудностями его лечения. Особое внимание уделено возможности использования в амбулаторной гинекологической практике комбинированного препарата для интравагинального введения, содержащего метронидазол 100 мг и миконазола нитрат 100 мг (Гинокапс), который можно рекомендовать при лечении БВ в сочетании с приемом метронидазола внутрь. Кроме того, данный препарат может быть рекомендован при лечении смешанной инфекции и при наличии патологических выделений у женщин, особенно рецидивирующего характера, а также при отсутствии возможности диагностики с целью определения возбудителя, т. к. он является эффективным в отношении анаэробов и дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, патологические выделения, критерии Амсея, критерии Ньюджента, метронидазол, Гинокапс.

Для цитирования: Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Бактериальный вагиноз. Возможные пути решения проблемы. РМЖ. 2020;11:75–78.

ABSTRACT

Bacterial vaginosis. Possible solutions to the problem

I.Yu. Ilina, Yu.E. Dobrokhotova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The article is devoted to the problem of bacterial vaginosis (BV) which is the main cause of vaginal dysbiosis in women of the reproductive period. The article highlights the features of diagnosis and treatment. Due to the fact that in BV one has to deal with polymicrobial associations, the sheer fact of detecting opportunistic microflora is not informative in the diagnosis of vaginal infections. The ratio of lactobacilli and opportunistic microorganisms is of fundamental importance. Despite the existing treatment algorithms presented in the clinical guidelines and confirmed by many studies, there are still many unresolved issues. This is due to the variety of microorganisms, leading to the BV development, and difficulties in treatment. Special attention is paid to the possibility of using a combined drug for intravaginal administration containing metronidazole 100 mg and miconazole nitrate 100 mg (Ginocaps) in outpatient gynecological practice. This combined drug is recommended for BV treatment in combination with metronidazole intake. Besides, this drug can be recommended for the treatment of co-infection and in the presence of pathological vaginal discharge in women, especially of a recurrent nature, as well as in the absence of diagnostics to determine the pathogen, since it is effective against anaerobes and yeast-like fungi of the *Candida* genus.

Keywords: bacterial vaginosis, pathological vaginal discharge, Amsel's criteria, Nugent's criteria, metronidazole, miconazole.

For citation: Ilina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E. Bacterial vaginosis. Possible solutions to the problem. RMJ. 2020;11:75–78.

ВВЕДЕНИЕ

Бактериальный вагиноз (БВ) является основной причиной нарушения нормального биотопа влагалища у женщин репродуктивного возраста [1–3]. Данное заболевание возникает вследствие дисбаланса вагинальной микробиоты с замещением симбионтных *Lactobacillus spp.* на различные виды условно-патогенных облигатных анаэробов при отсутствии локальной воспалительной реакции [4, 5]. Эта тема и в настоящее время остается актуальной, т. к., несмотря на существующие алгоритмы лечения, представленные в клинических рекомендациях и подтвержденные многими исследованиями, остается много нерешенных

вопросов [6–10]. Это связано с разнообразием микроорганизмов, приводящим к развитию БВ, и трудностями его лечения.

Сложности обусловлены тем, что, несмотря на наличие ряда эффективных и доступных методов терапии с использованием пероральных и интравагинальных форм метронидазола, клиндамицина, перорального тинидазола, у 50% женщин с БВ отмечаются рецидивы заболевания в течение 1 года после лечения [11, 12].

БВ — результат колонизации влагалища сложными бактериальными сообществами, многие из которых являются некультивируемыми и имеют взаимозависимый мета-

болизм, и анаэробные популяции, скорее всего, играют важную роль в его патогенезе [1]. При БВ в биоценозе влагалища чаще всего преобладают *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella*, *Leptotrichia amnionii* [13]. Дисбаланс влагалищного биоценоза связан с изменениями кислотности влагалища (смещение pH в щелочную сторону более 4,5) и образованием биопленок бактерий в виде биопленок, что может приводить к рецидивированию БВ [13]. Кроме того, причинами рецидива могут служить персистенция остаточной инфекции, резистентность, а также реинфекция от половых партнеров. Персистенция может возникать из-за образования биопленки, которая защищает бактерии, вызывающие БВ, от воздействия антимикробных препаратов [11, 14]. Низкая приверженность лечению также может способствовать формированию резистентности микроорганизмов. Однако основные механизмы рецидивирующей этиологии БВ неизвестны.

Эпидемиология БВ

БВ является наиболее распространенной причиной вагинальных выделений у женщин репродуктивного возраста [15]. Считается, что БВ не передается половым путем, хотя связь данного процесса с сексуальными контактами очевидна [16]. На сегодняшний день проведение скрининга, а также лечение партнера при отсутствии симптомов не требуется [16]. Хотя в литературе все чаще встречаются данные, свидетельствующие о том, что БВ может передаваться половым путем, что указывает на потенциальную положительную роль лечения сексуальных партнеров [17].

По некоторым данным, насчитывается около 21,2 млн (29,2%) человек с БВ во всем мире (Javed A.), БВ поражает до трети женщин в США [18]. У женщин с аномальными влагалищными выделениями БВ диагностируется в 40% случаев [4, 19]. Полного излечения достигают только в 65–85% случаев. У большинства женщин это состояние рецидивирует в течение нескольких недель или месяцев после лечения [20].

Факторами риска развития БВ являются: большое число половых партнеров, смена полового партнера, раннее начало половой жизни, спринцевания влагалища, ограниченное использование презерватива, применение внутриматочных контрацептивов и спермицидов, дефицит или функциональная несостоятельность вагинальных лактобактерий (иногда по причине персистирующей вирусной инфекции) [16, 21, 22].

Недавние исследования показали, что у женщин с избыточным весом и ожирением отмечается большая частота БВ, чем у худощавых женщин [23]. Также в ходе исследования были получены результаты, указывающие на то, что среди представительниц негроидной расы отмечается большая распространенность БВ, причем независимо от их индекса массы тела, по сравнению с представительницами европеоидной расы [23].

Клинические проявления БВ

Основными жалобами, которые предъявляют пациентки с БВ, являются увеличение количества выделений из влагалища и неприятный запах от них. Данное состояние увеличивает риск заражения инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус простого герпеса 1 и 2 типа.

Так, отсутствие лактобактерий в микрофлоре влагалища увеличивает риск заражения ВИЧ-инфекцией в 2–3,7 раза, гонореей — в 1,7 раза, восприимчивость к вирусу герпеса 2 типа повышается в 2,1 раза [24]. Кроме того, БВ может приводить к осложнениям во время беременности, преждевременным родам, абортam [1, 15, 18 25–27]. Наличие БВ повышает риск послеоперационных хирургических инфекций у женщин после акушерских и гинекологических процедур [28].

Диагностические критерии БВ

В норме около 95% влагалищной микрофлоры представлено бактериями нескольких видов. При БВ наблюдаются полимикробные ассоциации, поэтому сам факт обнаружения условно-патогенной микрофлоры абсолютно незначителен при диагностике вагинальных инфекций. Принципиальное значение имеет соотношение лактобацилл и условно-патогенных микроорганизмов. Так, например, при БВ количество лактобактерий существенно снижается [29].

Основным способом клинической диагностики является метод Амсея. Диагноз БВ может быть поставлен на основании 3 из 4 критериев, предложенных R. Amsel, включающих повышение pH влагалищного отделяемого более 4,5; патологический характер влагалищных выделений; положительный аминный тест (появление или усиление «рыбного» запаха при смешивании одной капли влагалищного содержимого и такого же количества 10% гидроксида калия); выявление «ключевых клеток» (эпителиоцитов влагалища с плотно прикрепленными (адгезированными) по их поверхности грамвариабельными микроорганизмами) при микроскопическом исследовании неокрашенных и окрашенных по Граму мазков.

Для определения этих критериев существуют различные экспресс-тесты, помогающие в быстрой диагностике БВ [16, 24, 30, 31]. Так, например, возможно определение pH среды влагалища с помощью тест-полосок. При отсутствии патологического роста факультативной флоры pH влагалища варьирует в границах 3,8–4,5. Ощелачивание среды с показателями pH более 4,5 подтверждает наличие дисбиотического состояния и способствует активации условно-патогенной флоры [32].

Микробиологическая диагностика основана на окрашивании мазков по Граму и оценивается по шкале Nugent, которая отражает преобладающую флору. Количество крупных грамположительных палочек (морфотип *Lactobacillus spp.* и снижение их количества) оцениваются в интервале от 0 до 4 баллов. Количество мелких грамвариабельных палочек (морфотип *G. vaginalis* и *Bacteroides spp.*) также оценивается от 0 до 4 баллов. Наличие изогнутых грамвариабельных мелких палочек (морфотип *Mobiluncus spp.*) оценивается от 0 до 2 баллов. Таким образом, микрофлора вагинальных выделений может быть оценена в интервале от 0 до 10 баллов. При нормальной микрофлоре оценка составляет 0–3 балла, промежуточной — 4–6 баллов, для БВ характерно 7–10 баллов [16].

К лабораторным методам относятся также метод Айсона — Хэя, основанный на критериях ВОЗ, и метод с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР). Метод, основанный на ПЦР, дает возможность определения качественного и количественного состава микрофлоры в реальном времени и обладает высокой чувствительно-

стью и специфичностью [24]. Однако надо отметить, что качественное обнаружение *G. vaginalis*, *A. vaginae* и/или *Mobiluncus spp.* методом молекулярно-генетического анализа не дает оснований для подтверждения диагноза БВ [16, 29].

Лечение БВ

Целью лечения БВ является устранение симптомов заболевания, а также профилактика инфекционно-воспалительных заболеваний после гинекологических операций (манипуляций) и родов [16, 33, 34]. Кроме того, восстановление нормальной микрофлоры является конечной целью любой терапии, назначаемой при патологических выделениях из влагалища [35].

Многие исследования показали неэффективность применения большинства антибактериальных препаратов для лечения БВ. В то же время использование метронидазола внутрь 2 р./сут в течение 7 дней демонстрирует эффективность, которая достигается за короткий период в 99% случаев, в 84% — в долгосрочной перспективе. Сопоставимую эффективность показывает клиндамицин при приеме внутрь. Для лечения БВ активно применяются препараты местного действия [24]. Эффективность лечения после интравагинального введения метронидазола или клиндамицина примерно сопоставима и достигает 90% по окончании курса [4, 16, 36].

Многие авторы при терапии рецидивирующего БВ рекомендуют проведение длительного курса лечения метронидазолом. Имеются сведения о том, что использование пробиотиков и пребиотиков приводит к разрушению биопленки, реколонизации микроорганизмами, составляющими нормальную флору, и может быть перспективным в лечении БВ. Однако данные выводы неоднозначны из-за большого разнообразия исследований и используемых пробиотиков и требуют дальнейшего подтверждения [11, 12, 18, 37, 38].

Anstey Watkins et al. приводят результаты исследования, указывающие на эффективность использования молочной кислоты при лечении БВ. Это британское рандомизированное контролируемое исследование, оценивающее клиническую и экономическую эффективность геля мо-

лочной кислоты для местного применения по сравнению с пероральным антибиотиком метронидазолом для лечения второго и последующих эпизодов БВ [39]. Интересно, что хотя женщины отмечали, что антибактериальные препараты эффективнее при лечении БВ, т. к. они способствовали более продолжительным периодам ремиссии между эпизодами обострения заболевания, они все же отдавали предпочтение гелю молочной кислоты из-за простоты использования, однократного ежедневного применения и меньшего количества побочных эффектов [18, 39, 40]. Также в литературе можно встретить рекомендации по использованию перекиси водорода в качестве альтернативы традиционным методам лечения рецидивирующего БВ [18, 41].

Альтернативные методы лечения БВ (деквалиний хлорид, витамин С, молочная кислота, пробиотики и т. д.) могут использоваться для долгосрочной профилактики и предотвращения развития рецидивов заболевания [35, 42, 43], однако маловероятно, что они заменят антибиотикотерапию. Поэтому на сегодняшний день клиндамицин и метронидазол остаются стандартными препаратами для лечения данного патологического состояния [20, 40].

Таким образом, все чаще при лечении БВ применяется двухэтапный способ, включающий:

- 1-й этап — эрадикацию БВ-ассоциированных микроорганизмов из влагалища и восстановление оптимальной биохимической среды вагинального биотопа с достижением уровня pH <4,5;
- 2-й этап — восстановление достаточного количества лактобактерий путем использования пробиотиков [16].

При устранении симптомов контроль излеченности следует провести через 14–30 дней после окончания лечения [16]. В отсутствие рецидивов наблюдение не рекомендовано.

Заключение

Таким образом, одним из возможных вариантов лечения БВ в амбулаторной гинекологической практике может быть применение комбинированного препарата для интравагинального использования, содержащего метронидазол 100 мг, рекомендованный международными и рос-

Гинокапс



метронидазол 100 мг + миконазол 100 мг







ООО «ИННОЛЕК»
тел.: +7 (495) 653 81 49 www.innolek.ru

ПОВОД сказать



ИННОЛЕК
ЭКСКЛЮЗИВНЫЙ
ДИСТРИБЬЮТОР В РФ

 препарат широкого спектра действия для лечения:
 смешанных вагинальных инфекций;
 бактериального вагиноза в сочетании с кандидозом.
 вагинальные капсулы не требуют хранения в холодильнике.



сийскими клиническими протоколами в качестве первой линии терапии, и миконазола нитрат 100 мг (Гинокапс) (нельзя забывать об участии других микроорганизмов, в т. ч. грибов, в ухудшении прогноза лечения БВ ввиду известного факта нарушения вагинального микробиома при этом состоянии) [21, 44, 45]. Данный препарат может быть рекомендован при лечении смешанной инфекции и наличии патологических выделений, особенно рецидивирующего характера, а также при отсутствии возможности диагностики с целью определения возбудителя, т. к. он является эффективным в отношении анаэробов и дрожжеподобных грибов рода *Candida* [35]. Рекомендуемая схема использования — 1 р./сут вагинально в течение 10 дней, в сочетании с приемом метронидазола внутрь.

Благодарность

Редакция благодарит ООО «Иннолек» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература

1. Romero Herrero D., Andreu Domingo A. Bacterial vaginosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(Suppl 3):14–18.
2. Reid G. Is bacterial vaginosis a disease? *Appl Microbiol Biotechnol.* 2018;102(2):553–558.
3. Hakimi S., Farhan F., Farshbaf-Khalili A. et al. The effect of probiotic vaginal gel with adjuvant oral metronidazole tablets on treatment and recurrence of bacterial vaginosis: a triple-blind randomized controlled study. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(1):109–116.
4. Бондаренко К.Р., Доброхотова Ю.Э. Современные аспекты лечения отдельных урогенитальных инфекций при беременности. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019;2(3):168–172. [Bondarenko K.R., Dobrokhotova Yu.E. Modern aspects of treatment of certain urogenital infections during pregnancy. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019;2(3):168–172 (in Russ.).]
5. Schwebke J.R., Muzny C.A., Josey W.E. Role of *Gardnerella vaginalis* in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model. *J Infect Dis.* 2014;210:338–343.
6. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю. Лечение инфекционных заболеваний влагалища. *РМЖ. Мать и дитя.* 2017;15:1108–1110. [Dobrokhotova Yu.E., Ilyina I. Yu. The effectiveness of conservative treatment of genital prolapse after childbirth with the use of a vaginal training device. *RMJ.* 2017;15:1108–1110 (in Russ.).]
7. Боровиков И.О., Куценко И.И., Рубинина Э.Р. и др. Препреконцепционная подготовка пациенток со смешанным вагинальным дисбиозом. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019;2(2):113–119. [Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Rubinina E.R. et al. Prepregnancy preparation of women with mixed vaginal dysbiosis. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019;2(2):113–119 (in Russ.).]
8. Гаспарян С.А., Хажбиев А.А., Деревянко Т.И. Новые парадигмы ведения беременных с урогенитальными инфекциями. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019;2(4):296–300. [Gasparyan S.A., Khazhbiev A.A., Derevyanko T.I. Novel management paradigms for urogenital infections in pregnancy. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019;2(4):296–300 (in Russ.).]
9. Чилова Р.А., Проклова Г.Ф., Гончаренко Н.В. Проблемы дифференциальной диагностики и лечения бактериального вагиноза. *РМЖ. Мать и дитя.* 2020;3(1):39–43. [Chilova R.A., Proklova G.F., Goncharenko N.V. Differential diagnosis and treatment for bacterial vaginosis. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2020;3(1):39–43 (in Russ.).] DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-39-43.
10. Боровиков И.О., Куценко И.И., Рубинина Э.Р. Опыт клинического менеджмента смешанных инфекций урогенитального тракта у женщин. *РМЖ. Мать и дитя.* 2018;1:26–32. [Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Rubinina E.R. Experience of clinical management of mixed urogenital tract infections in women. *Russian journal of Woman and Child Health.* 2018;1(1):26–32 (in Russ.).]
11. Faught B.M., Reyes S. Characterization and Treatment of Recurrent Bacterial Vaginosis. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(9):1218–1226.
12. Ma D., Chen Y., Chen T. Vaginal microbiota transplantation for the treatment of bacterial vaginosis: a conceptual analysis. *FEMS Microbiol Lett.* 2019;366(4):fnz025.
13. Улитин И.Б., Бовыкина Г.А., Улитина Е.П. Бактериальный вагиноз как кофактор развития интраэпителиальных неоплазий. Исследования и практика в медицине. 2018;5(1):83–84. [Ulitin I.B., Bovykina G.A., Ulitina E.P. Bacterial vaginosis as a cofactor in the development of intraepithelial neoplasia. *Research and practice in medicine.* 2018;5(1):83–84 (in Russ.).]

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

Разработка методики количественного определения дубильных веществ в корнях ревеня лекарственного

К.Н. Семенюта, профессор В.А. Куркин, д.ф.н. А.А. Шмыгарева, к.м.н. А.Н. Саньков

ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, Оренбург

РЕЗЮМЕ

Ревень лекарственный (Rheum officinale V.) — лекарственное растение, широко используемое в традиционной медицине стран Европейского союза, Великобритании, Японии и в китайской медицине, является перспективным для применения в отечественной фармации. Ревень лекарственный (Rheum officinale V.) и ревень тангутский (Rheum palmatum L.) — близкородственные виды растений, содержащие в составе две доминирующие группы биологически активных веществ: антраценпроизводные и дубильные вещества. Целью исследования было определение оптимальных условий экстракции дубильных веществ из корней ревеня лекарственного и разработка методики количественного анализа. Объектами исследования служили корни ревеня лекарственного (Rheum officinale V.). Электронные спектры измерялись на УФ-спектрофотометре UNICO 2800. Были изучены УФ-спектры растворов водных извлечений из сырья. В качестве стандарта использован катехин, дающий максимум поглощения при длине волны 282±2 нм. Оптимальные условия экстракции дубильных веществ из корней ревеня лекарственного: экстрагент — вода; соотношение сырья и экстрагента — 1:50; время экстракции — 15 мин на кипящей водяной бане. Была разработана методика количественного определения дубильных веществ в корнях ревеня лекарственного методом спектрофотометрии в пересчете на катехин при аналитической длине волны 282±2 нм. Содержание дубильных веществ в корнях ревеня лекарственного — 25,35%.

Ключевые слова: ревень тангутский, ревень лекарственный *Rheum palmatum L.*, *Rheum officinale V.*, корни, дубильные вещества, катехин, стандартизация, спектрофотометрия.

Для цитирования: Семенюта К.Н., Куркин В.А., Шмыгарева А.А., Саньков А.Н. Разработка методики количественного определения дубильных веществ в корнях ревеня лекарственного. *РМЖ.* 2020;11:78–80.

ABSTRACT**Development of assay methods for tannins content in *Rheum officinale* B.**

K.N. Semenyuta, V.A. Kurkin, A.A. Shmygareva, A.N. Sankov

Orenburg State Medical University, Orenburg

Rheum officinale B. is a medicinal plant widely used in the traditional medicine of the European Union, United Kingdom, Japan and China and is promising for use in national pharmacy. *Rheum officinale* B. and *Rheum palmatum* L. are closely related plant species that contain two dominant groups of biologically active substances — anthracene derivatives and tannins. The aim of the study was to determine the optimal conditions for extracting tannins from the *Rheum officinale* B. and develop an assay technique. The study objects were the roots of *Rheum officinale* B. Electronic spectra were measured using Unico 2800 UV spectrophotometer. Solutions UV spectra of water extracts from raw materials were studied. Catechin was used as a reference standard, which had a maximum absorption at a wavelength of 282 ± 2 nm. Optimal conditions for extracting tannins from the *Rheum officinale* B.: extraction solvent — water; raw material/extraction solvent ratio — 1:50; extraction time — 15 minutes in a boiling water bath. Assay method for tannins content in *Rheum officinale* B. by spectrophotometry on the basis of catechin at the analytical wavelength of 282 ± 2 nm has been developed. The content of tannins in the *Rheum officinale* B. was 25.35%.

Keywords: *Rheum palmatum* L., *Rheum officinale* B., roots, tannins, catechin, standardization, spectrophotometry.**For citation:** Semenyuta K.N., Kurkin V.A., Shmygareva A.A., Sankov A.N. Development of assay methods for tannins content in *Rheum officinale* B. *RMJ*. 2020;11:78–80.**ВВЕДЕНИЕ**

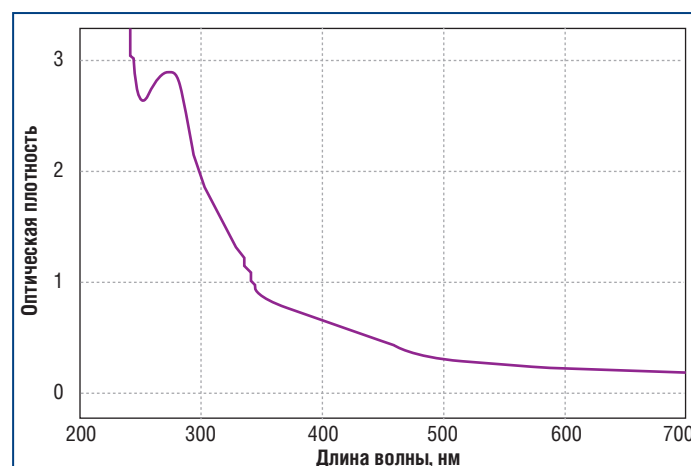
Ревень лекарственный (*Rheum officinale* B.) — лекарственное растение, широко используемое в традиционной медицине стран Европейского союза, Великобритании, Японии и в китайской медицине, является перспективным для применения в отечественной фармации. Ревень лекарственный (*Rheum officinale* B.) и ревень тангутский (*Rheum palmatum* L.) — близкородственные виды растений, содержащие в своем составе две доминирующие группы биологически активных веществ: антраценпроизводные и дубильные вещества [1–3]. Ревень в минимальных дозах оказывает вяжущее действие, а также уменьшает перистальтику кишечника [2]. Это объясняется действием гидролизующих дубильных веществ (танин). Дубильные вещества оказывают выраженное вяжущее, противовоспалительное, антигеморрагическое действие, а также незначительное антимикробное, анальгезирующее и антидиарейное действие. В случае приема больших доз действуют антраценпроизводные, при этом увеличивается перистальтика и повышается тонус кишечника. Небольшие дозы ревеня стимулируют аппетит, нормализуют деятельность желудочно-кишечного тракта; средние дозировки обладают желчегонным действием; большие дозировки действуют как слабительное средство при атонии кишечника, запорах, для размягчения каловых масс при геморрое и трещинах прямой кишки. Препараты на основе корней ревеня применяются для лечения псориаза. Препараты ревеня лекарственного, обладающие слабительным эффектом, за рубежом представлены в форме таблеток, капсул и раствора для приема внутрь. Для получения оптимального фармакологического эффекта сырье ревеня сочетают с лекарственными растениями (подорожник, алоэ, сенна, фенхель), а также с курагой и черносливом. Для количественного анализа дубильных веществ в корнях ревеня лекарственного была предложена методика спектрофотометрического определения в пересчете на катехин. Экспериментальным путем были подобраны оптимальные условия для экстракции дубильных веществ из сырья. Поскольку извлечение дубильных веществ проводится водой, то экстракция антраценпроизводных сводится к минимуму, поэтому данный способ извлечения в перспективе может быть использован как основа для получения лекарственных препаратов, обладающих вяжущим действием.

Таким образом, целью данного исследования является определение оптимальных условий экстракции дубильных веществ из корней ревеня лекарственного и разработка методики количественного анализа. Объектом исследования служили корни ревеня лекарственного. Электронные спектры измерялись на УФ-спектрофотометре UNICO 2800 (United Products and Instruments, США).

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одной из доминирующих групп биологически активных соединений корней ревеня являются дубильные вещества, среди которых преобладают ратанин, катехин, глюкогаллин и галловая кислота [1, 3, 4]. С помощью спектрофотометра UNICO 2800 изучены электронные спектры водных извлечений из сырья. В качестве стандарта был использован катехин, дающий максимум поглощения при 282 ± 2 нм (рис. 1), поскольку он является одним из доминирующих веществ корней ревеня лекарственного, а также достаточно распространен в других лекарственных растениях, что позволит унифицировать данную методику.

Извлечение дубильных веществ проводилось водой, поскольку дубильные вещества хорошо растворяются в воде, при этом другие фенольные соединения не будут пере-

**Рис. 1.** Электронный спектр исходного раствора катехина

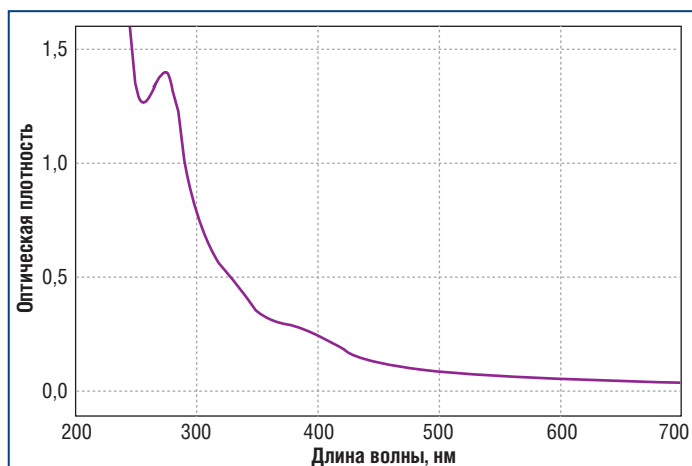


Рис. 2. Электронный спектр водного извлечения из корней ревеня лекарственного

дуть в раствор и мешать определению танинов. При разработке методики количественного анализа дубильных веществ в корнях ревеня лекарственного выявлены оптимальные условия экстракции дубильных веществ: экстрагент — вода, соотношение сырья и экстрагента — 1:50, время экстракции — 15 мин на водяной бане (рис. 2).

Методика определения

Пробу корней ревеня лекарственного размалывают до частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями 1 мм. 1 г размельченного сырья засыпают в колбу объемом 250 мл, добавляют 50 мл воды. Колбу закрывают, взвешивают, присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на водяной бане 15 мин с момента закипания экстрагента. После этого содержимое колбы охлаждают, взвешивают и при необходимости доводят до первоначальной массы водой. Полученный экстракт фильтруют (бумажный фильтр), удаляя первые 10 мл фильтрата (раствор А). 1 мл раствора А переносят в мерную колбу объемом 50 мл и доводят до метки дистиллированной водой. Оптическую плотность определяют спектрофотометром при 282 нм. Сумму дубильных веществ (X) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{A \times 50 \times 50 \times 100}{E_{1\text{ см}}^{1\%} \times 1 \times a \times (100 - W)},$$

где: A — оптическая плотность испытуемого раствора; $E_{1\text{ см}}^{1\%}$ — удельный показатель поглощения стандартного образца катехина при 282 нм, равный 144; 50 — объем экстрагента, мл; 50 — объем испытуемого раствора, мл; 1 — объем аликвоты раствора А, мл; a — навеска сырья, г; W — влажность сырья, %.

Были получены следующие метрологические характеристики методики количественного определения дубильных веществ в корнях ревеня лекарственного:

- число степеней свободы (f) 10;
- средние выборки (\bar{X}) 25,35;
- стандартное отклонение (S) 0,60731;
- доверительная вероятность (P, %) 95;
- критерий Стьюдента (t (P,f)) 2,23;
- полуширина доверительного интервала величины (ΔX) 1,3543;
- относительная ошибка среднего результата (E, %) 5,8.

Итоговые данные статистической обработки исследований указывают на то, что ошибка единичного определения суммы дубильных веществ в корнях ревеня лекарственного — ±5,80%.

Выводы

Разработана методика количественного анализа дубильных веществ в корнях ревеня лекарственного методом спектрофотометрии в пересчете на катехин. Содержание дубильных веществ в сырье ревеня лекарственного составляет 25,35%, что достигается подобными оптимальными условиями экстракции дубильных веществ из корней ревеня лекарственного (экстрагент — вода, соотношение сырья и экстрагента — 1:50, время экстракции — 15 мин на водяной бане). Данная методика позволяет получить высокое содержание дубильных веществ, проста и не требует использования реактивов, поэтому может быть использована для извлечения дубильных веществ из другого лекарственного растительного сырья в качестве основы для последующей разработки новых лекарственных препаратов, что призвано повысить доступность лечения для пациентов, страдающих заболеваниями пищеварительной системы.

Литература

1. Куркин В.А. Фармакогнозия. Учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов). 3-е изд., перераб. и доп. Самара: ООО «Офорт». ФБГОУ ВО СамГМУ Минздрава России; 2016. [Kurkin V.A. Pharmacognosy. Textbook for students of pharmaceutical universities (faculties). 3rd ed., Revised. and add. Samara: Ofort LLC, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education, Samara State Medical University; 2016 (in Russ.).]
2. Куркин В.А. Основы фитотерапии. Учебное пособие для студентов фармацевтических вузов. Самара: ООО «Офорт». ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава»; 2009. [Kurkin V.A. The basics of herbal medicine. Textbook for students of pharmaceutical universities. Samara: Ofort LLC GOU VPO SamGMU of Roszdrav; 2009 (in Russ.).]
3. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия. М.: Медицина; 2002. [Muravyova D.A., Samylina I.A., Yakovlev G.P. Pharmacognosy. M.: Medicine; 2002 (in Russ.).]
4. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Том II. М.: Медицина; 2018. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV Edition. Volume II. M.: Medicine; 2018 (in Russ.).]

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!

ПЕРЕВОРОТ В ЦИСТИТЕ ЗА 7 ДНЕЙ



Реклама.



3 КОМПОНЕНТА В ЭФФЕКТИВНЫХ ДОЗИРОВКАХ (D-МАННОЗА - 2г, CRAN-MAX - 0,5г, D₃ - 0,1мкг)



В 4 РАЗА СПОСОБСТВУЕТ СНИЖЕНИЮ ЧИСЛА ОБОСТРЕНИЙ ЦИСТИТА^{1,2}



5 СВОЙСТВ, ВКЛЮЧАЯ ПРЯМОЕ ДЕЙСТВИЕ НА E.COLI³

Petrovax

1. Краньчец Б., Папеш Д., Альтарац С. "Порошок D-маннозы для профилактики рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у женщин: рандомизированное клиническое исследование". Всемирный журнал урологии 2014; 32 (1):79-84. 2. Жан-Марк Бобо. "Результаты двойного слепого рандомизированного исследования по профилактике рецидивирующего цистита с помощью препарата GynDelta®. Журнал для гинекологов и акушеров - Январь 2007 г. - специальный выпуск от лаборатории С.С.Д. 3. Инструкция по применению Уронекст®. Реклама. Материал для специалистов. Уронекст_Рекламный модуль_Урология_113-20 Телефон: +7 495 730-75-45 Факс: +7 495 730-75-60 E-mail: info@petrovax.ru, www.petrovax.ru, www.uronext.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ