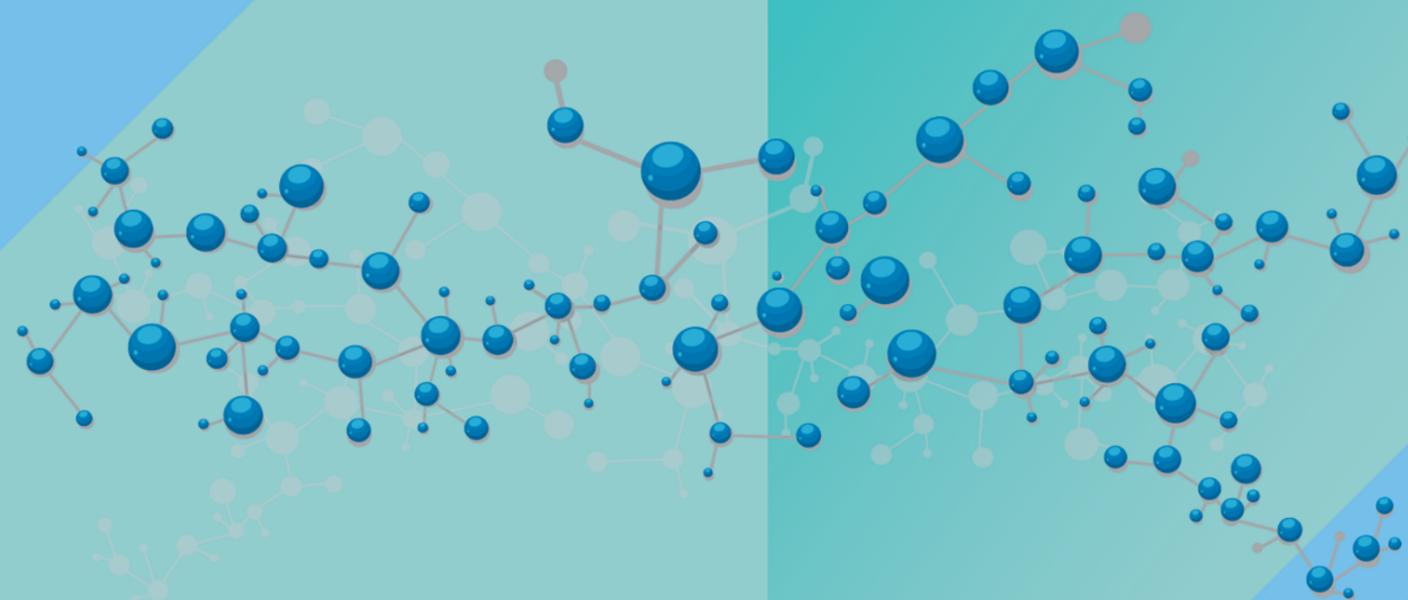


Южно-Российский журнал
терапевтической практики

South Russian Journal
of Therapeutic Practice

№ 3 / 2023

Том
Vol. 4



ROSTOV РОСТОВСКИЙ
STATE ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
MEDICAL МЕДИЦИНСКИЙ
UNIVERSITY УНИВЕРСИТЕТ

Ростов-на-Дону

Южно-Российский журнал терапевтической практики

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал



Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Издание выходит ежеквартально

T.4, №3, 2023

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Чесникова Анна Ивановна, д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Сафроненко Андрей Владимирович, д.м.н., доцент (Ростов-на-Дону, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабаева А.Р., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)
Балязин В.А., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Батюшин М.М., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Брижак З.И., д.псих.н., доц. (Ростов-на-Дону, Россия)
Волкова Н.И., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Воробьев С.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Гончарова З.А., д.м.н., доц. (Ростов-на-Дону, Россия)
Горбань В.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Горблянский Ю.Ю., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Досаева Г.С., д.ю.н., доц. (Ростов-на-Дону, Россия)
Дробота Н.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Елисеева Л.Н., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Канорский С.Г., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Кастанаян А.А., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Кляритская И.Л., д.м.н., проф. (Симферополь, Россия)
Корочанская Н.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Космачева Е.Д., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)

Крутиков Е.С., д.м.н., проф. (Симферополь, Россия)
Крючкова О.Н., д.м.н., проф. (Симферополь, Россия)
Левитан Б.Н., д.м.н., проф. (Астрахань, Россия)
Лопатин Ю.М., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)
Недогода С.В., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)
Скибицкий В.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Стаценко М.Е., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)
Тарасова Г.Н., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Терентьев В.П., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Ткачев А.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Улезько С.И., д.ю.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Шавкута Г.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Шатохин Ю.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Шлык И.Ф., д.м.н., доцент (Ростов-на-Дону, Россия)
Шульженко Л.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Яковлев А.А., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Беленков Ю.Н., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Бойцов С.А., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Васюк Ю.А., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Воевода М.И., академик РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, Россия)
Гиляревский С.Р., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Глезер М.Г., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Драпкина О.М., член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Иванова Н.Е., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)
Каркищенко В.Н., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Конради А.О., член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)
Мареев В.Ю., д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Мартынов А.И., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Марцевич С.Ю., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Петров В.И., академик РАН, д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)
Скоромец А.А., академик РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)
Сычев Д.А., член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Ткачева О.Н., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Шальнова С.А., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Ших Е.В., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Шлык С.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Яхно Н.Н., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Lovic Dragan, MD, PhD, Professor (Belgrade, Serbia)
Ieva Ruza, MD, PhD (Riga, Latvia)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Хаишева Лариса Анатольевна, д.м.н., доцент (Ростов-на-Дону, Россия)

Адрес редакции и издателя:

344022, г. Ростов-на-Дону,
пер. Нахичеванский, 29.
E-mail: therapeuticjour@gmail.com
Тел. +7 918 571 0558

Отпечатано: ИП Ютишев А.А.
344082, г. Ростов-на-Дону,
пер. Доломановский, 45А,
тел. (863) 263-05-56

Дата выхода в свет: 27.09.2023 Зак. 591
Тираж: 100 экз. Цена свободная

Зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи, информацион-
ных технологий и массовых коммуника-
ций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС 77 – 77773 от 29 января 2020 г.

Все права защищены. Ни одна часть этого
издания не может быть преобразована в
электронный вид либо воспроизведена
любым способом без предварительного
согласования с издателем.

Материалы представленных статей рецен-
зируются согласно требованиям к публика-
циям, регламентированным ВАК.

Ответственный секретарь:
Богданова Д.П.

Технический редактор:
Соколова А.В.

Верстка – ИП Ютишев А.С.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных результатов диссертаций на соискание учёной степени доктора и кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.18 – Внутренние болезни; 3.1.20 – Кардиология; 3.1.24 – Неврология; 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология. Все статьи публикуются бесплатно.

South Russian Journal of Therapeutic Practice

Scientific peer-reviewed medical journal



Founder – Rostov State Medical University

Publication Frequency: Quarterly

Vol.4, №3, 2023

EDITOR-IN-CHIEF:

Anna I. Chesnikova, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR:

Andrei V. Safronenko, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)

EDITORIAL BOARD

Babaeva A.R., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)
Balyazin V.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Batyushin M.M., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Brizhak Z.I., Dr. Sci. (Psychology), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Volkova N.I., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Vorobyev S.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Goncharova Z.A., Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Gorban V.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)
Gorbljansky Yu.Yu., Dr. Sci. (Medicine), Prof. (Rostov-on-Don, Russia)
Dosaeva G.S., Dr. Sci. (Juridical), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Drobotya N.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Eliseeva L.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)
Kanorskii S.G., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)
Kastanayan A.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Klyaritskaya I.L., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Simferopol, Russia)

Korochanskaya N.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)
Kosmacheva E.D., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)
Krutikov E.S., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Simferopol, Russia)
Kryuchkova O.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Simferopol, Russia)
Levitan B.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Astrakhan, Russia)
Lopatin Yu.M., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)
Nedogoda S.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)
Skibitsky V.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)
Statsenko M. E., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)
Tarasova G.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Terentyev V.P., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Tkachev A.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Ulezko S.I., Dr. Sci. (Juridical), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Shavkuta G.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Shatokhin Yu.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Shlyk I.F., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Shulzhenko L.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)
Iakovlev A.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Arutyunov G.P., Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Belenkov Yu.N., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Boytsov S.A., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Vasyuk Yu.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Voevoda M.I., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Novosibirsk, Russia)
Gilyarevsky S.R., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Glezer M.G., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Drapkina O.M., Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Ivanova N.E., Dr. Sci. (Medicine), Professor (St.Petersburg, Russia)
Karkishchenko V.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Konradi A.O., Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (St.Petersburg, Russia)
Mareev V.Yu., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Martynov A.I., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Martsevich S. Yu., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Petrov V.I., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)
Skoromets A.A., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (St.Petersburg, Russia)
Syhyov D.A., Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Tkacheva O.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Shalnova S.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Shikh E.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Shlyk S.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Yakhno N.N., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Lovic Dragan, MD. PhD, Professor (Belgrade, Serbia)
Ieva Ruza, MD. PhD (Riga, Latvia)

SCIENCE EDITOR:

Larisa A. Khaisheva, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Postal address:

29, Nakhichevansky Lane,
Rostov-on-Don 344022 Russia
E-mail: therapeuticjour@gmail.com
Tel.: +7 918 571 0558

Registered by the Federal service for supervision of communications, information technology and mass communications (Roskomnadzor)

ПИ № ФС 77 – 77773 from January 29, 2020.

All rights reserved. No part of this publication may be converted to electronic form or reproduced in any way without the prior approval of the publisher.

The materials of the submitted articles are reviewed in accordance with the requirements for publications regulated by the HAC.

Executive Secretary:
Dina P. Bogdanova

Technical editor:
Anastasia V. Sokolova

Release date: 27.09.2023 Order 591
Circulation: 100. Price is free

The journal is included in the List of peer-reviewed scientific publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation for the publication of the main results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences.

СОДЕРЖАНИЕ:

Обзоры

| | |
|--|-------|
| <i>Канорский С.Г., Павловец В.П.</i> КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ АНТРАЦИКЛИНОВ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ | 7-14 |
| <i>Чулков В.С., Панкова Е.Д., Краснопева Н.Д., Чулков Вл.С.</i> НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА И СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА | 15-21 |
| <i>Тарасова Г.Н., Зубова А.Д.</i> ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА НА БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ | 22-26 |
| <i>Сафроненко А.В., Саенко Н.Ю., Землякова В.П., Кварацхелия С.К., Дольникова М.В.</i> ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАННАБИНОИДОВ | 27-35 |
| <i>Кокушкин К.А., Журавлева М.В., Бяхов М.Ю., Лучинин Е.А., Лучинина Е.В.</i> ОБЗОР ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМЫ ЗА ПЕРИОД 2017-2023 ГГ. | 36-44 |

Оригинальные исследования

| | |
|--|-------|
| <i>Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Васильев В.Ю.</i> СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ И ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИЕЙ НА СОЛЕВУЮ НАГРУЗКУ В НОЧНОЕ ВРЕМЯ | 45-51 |
| <i>Микова Е.В., Гапон Л.И., Курмангулов А.А., Криночкин Д.В., Колунин Г.В., Абуева Е.У., Похоренко С.Д.</i> ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОМ ЭФФЕКТЕ ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ | 52-61 |
| <i>Пугина М.Ю., Гареев Д.А., Коржова М.А., Антонова И.В., Шадрина У.М., Бабакехян М.В., Воронкина И.В., Успенский В.Е., Гордеев М.Л., Митрофанова Л.Б., Иртыга О.Б.</i> ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С БИКУСПИДАЛЬНЫМ АОРТАЛЬНЫМ КЛАПАНОМ | 62-69 |
| <i>Алхусейн-Кулягинова М.С., Додохова М.А., Власова Н.Д., Антонян Б.Г., Алашева М.Х., Гречина Д.А., Васильев И.В., Гулян М.В., Котиева И.М.</i> ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ МАРКЕРОВ ПРО/АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ ТКАНИ ПЕЧЕНИ ЖИВОТНЫХ-НОСИТЕЛЕЙ МЕЛАНОМЫ В16 ПРИ ВВЕДЕНИИ БИС-(3,5-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛ-4-ГИДРОКСИФЕНИЛ)ТИОЛАТА ДИМЕТИЛОЛОВА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА | 70-75 |
| <i>Милованов С.С.</i> НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ И КЛАССИФИКАЦИИ ПАРАМЕТРОВ НАБОРА ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ II-III ФАЗ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ..... | 76-86 |

Клинические случаи

| | |
|---|---------|
| <i>Невзорова В.А., Шестакова Н.В., Мокшина М.В., Самойленко Е.В., Чернышенко А.В.</i> СЛОЖНЫЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СЛУЧАЙ ПОРАЖЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ГРАНУЛЕМАТОЗЕ С ПОЛИАНГИИТОМ (ВЕГЕНЕРА) | 87-93 |
| <i>Елисеева Л.Н., Куринная В.П., Неустроева О.С., Максимовских О.В., Малахова Д.Н.</i> СЛУЧАЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ СИНДРОМА ГУДПАСЧЕРА..... | 94-100 |
| <i>Хайло Н.В., Целуйко О.В., Калмыкова Д.А., Морозова Л.В., Янковская Г.В., Фомин Д.В.</i> КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА В ПРАКТИКЕ ИНТЕРНИСТА | 101-107 |
| <i>Хрипун А.В., Багаева И.А., Годунко Е.С., Бухтин О.В., Терентьев А.А., Чесникова А.И.</i> КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНОЙ С СИНДРОМОМ ВЕРНЕРА..... | 108-113 |

Лекции

| | |
|---|---------|
| <i>Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Бурнашева Е.В., Мацуга А.А., Рябикина Е.В., Дегтерева Е.В.</i> ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТРОМБОЦИТОЗОВ (ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ) | 114-123 |
|---|---------|

Обмен опытом

| | |
|---|---------|
| <i>Пономарева Е.Ю., Богдалова Л.Р., Ребров А.П.</i> ФАКТОРЫ МОТИВАЦИИ СТУДЕНТОВ И ОРДИНАТОРОВ К ИЗУЧЕНИЮ ТЕРАПИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИ ОРГАНИЗАЦИИ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА..... | 124-128 |
|---|---------|

CONTENTS:

Review

Kanorskii S.G., Pavlovets V.P.

CODIOTOXICITY OF ANTHRACICLINES AND THE POSSIBILITIES OF ITS CORRECTION7-14

Chulkov V.S., Pankova E.D., Krasnopeeva N.D., Chulkov V.I.S.

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE, CARDIOVASCULAR SYSTEM AND KIDNEY FUNCTION IN YOUNG ADULTS 15-21

Tarasova G.N., Zubova A.D.

IMPACT OF ULCERATIVE COLITIS THERAPY ON THE BACTERIAL PROFILE OF THE INTESTINAL MICROBIOTA 22-26

Safronko A.V., Saenko N.Yu., Zemliakova V.P., Kvaratskheliia S.K., Dolnikova M.V.

PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF CANNABINOIDS 27-35

Kokushkin K.A., Zhuravleva M.V., Byakhov M.Y., Luchinin E.A., Luchinina E.V.

REVIEW OF PHARMACOECONOMIC STUDIES OF MELANOMA TREATMENT FOR THE PERIOD 2018–2023 36-44

Origins

Skibitskiy V.V., Fendrikova A.V., Vasilyev V.Y.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH POSITIVE AND NEGATIVE REACTIONS TO SALT LOAD AT NIGHT TIME 45-51

Mikova E.V., Gapon L.I., Kurmangulov A.A., Krinochkin D.V., Kolunin G.V., Abueva E.U., Pochorenko S.D.

GENDER DIFFERENCES IN THE ANTIHYPERTENSIVE EFFECT AFTER RADIOFREQUENCY DENERVATION OF THE RENAL ARTERIES IN RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION 52-61

Pugina M.Y., Gareev D.A., Korzhova M.A., Antonova I.V., Shadrina U.M., Babakekhyan M.V., Voronkina I.V., Uspensky V.E., Gordeev M.L., Mitrofanova L.B., Irtyuga O.B.

PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF COMPLICATIONS INPATIENTS WITH BICUSPID AORTIC VALVE 62-69

Alkhusein-Kulyaginova M.S., Dodokhova M.A., Vlasova N.D., Antonyan B.G., Alisheva M.H., Grechina D.A., Vasiliev I.V., Gulyan M.V., Kotieva I.M.

CHANGES IN THE ACTIVITY OF MARKERS OF PRO/ANTIOXIDANT SYSTEMS OF LIVER TISSUE OF ANIMALS CARRYING MELANOMA B16 WITH THE INTRODUCTION OF DIMETHYLTIN BIS(3,5-DI-TERT-BUTYL-4-HYDROXYPHENYLTHIOLATE) (ME-3) AT DIFFERENT STAGES OF THE DEVELOPMENT OF THE TUMOR PROCESS 70-75

Milovanov S.S.

NEW APPROACHES TO THE ASSESSMENT AND CLASSIFICATION OF PATIENT'S SELECTION PARAMETERS FOR PHASE II-III

CLINICAL TRIALS 76-86

Clinical cases

Nevzorova V.A., Shestakova N.V., Mokshina M.V., Samoilenko E.V., Chernyshenko A.V.

A DIFFICULT TO DIAGNOSE CASE OF RESPIRATORY TRACT INJURY IN GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS 87-93

Eliseyeva L.N., Kurinnaya V.P., Neustroev O.S., Maksimovskikh O.V., Malakhova D.N.

AN INTENSIVE CARE CASE OF GOODPASTURE'S SYNDROME 94-100

Khailo N.V., Tseluiko O.V., Kalmykova D.A., Morozova L.V., Yankovskaya G.V., Fomin D.V.

CLINICAL CASE OF SEVERE COURSE OF PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS IN THE PRACTICE OF AN INTERNIST 101-107

Khripun A.V., Bagaeva I.A., Godunko E.S., Bukhtin O.V., Terentyev A.A., Chesnikova A.I.

A CLINICAL CASE OF AN ISCHEMIC HEART DISEASE WITH WERNER SYNDROME 108-113

Lectures

Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Burnasheva E.V., Matsuga A.A., Ryabikina E.V., Degtereva E.V.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THROMBOCYTOSIS (LECTURE FOR PRACTITIONERS) 114-123

Experience exchange

Ponomareva E.Yu., Bogdalova L.R., Rebrov A.P.

FACTORS OF MOTIVATION OF STUDENTS AND RESIDENTS TO STUDY THERAPY AND THE POSSIBILITY OF THEIR USE IN

ORGANIZING THE EDUCATIONAL PROCESS 124-128

Глубокоуважаемые коллеги!

Перед Вами очередной номер Южно-Российского журнала терапевтической практики, в котором Вашему вниманию предлагаются обзоры, результаты оригинальных исследований, разборы клинических случаев, лекция для практикующих врачей и материал по обмену опытом.

Надеемся, что большой интерес у читателей вызовут обзоры, в которых представлены современные взгляды на актуальные проблемы клинической практики. В обзоре, подготовленном проф. Канорским С.Г. и Павловец В.П., на основе анализа часто цитируемых статей российских и зарубежных авторов изложены современные представления о кардиотоксичности антрациклинов, ее механизмах и возможностях коррекции. Заслуживает внимания обзор проф.

Чулкова В.С. с соавт., в котором проведен подробный анализ основных факторов риска неалкогольной жировой болезни печени в ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями и поражением почек у лиц молодого возраста. Статья проф. Парасовой Г.Н. с соавт. посвящена изучению данных о влиянии терапии язвенного колита на бактериальный профиль микробиоты толстой кишки. В статье проф. Сафроненко А.В. с соавт. представлена подробная информация о свойствах эндогенных и экзогенных каннабиноидов, возможных механизмах их действия и эффектах, отражен зарубежный опыт использования препаратов. Учитывая рост распространенности онкологических заболеваний, в том числе, меланомы, важность выявления наиболее экономически эффективного лечения различных вариантов течения заболевания, представляется интересным обзор фармакоэкономических исследований лечения меланомы за 7-летний период (2017-2023 годы), подготовленный Кокушкиным К.А. с соавторами.

Оригинальные исследования, представленные в номере, посвящены вопросам ведения пациентов с артериальной гипертензией, оценке антигипертензивной эффективности у мужчин и женщин после радиочастотной денервации почечных артерий при резистентной артериальной гипертензии, анализу особенностей развития осложнений у пациентов с бикуспидальным аортальным клапаном на основании результатов патоморфологического исследования. Заслуживают внимания результаты работы, в которой оценивались изменения активности маркеров про/антиоксидантной систем ткани печени животных-носителей меланомы B16 при введении гибридных оловоорганических соединений (бис-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)тиолат диметилолова) на разных этапах развития опухолевого процесса. И для клиницистов, и для ученых будет интересна статья, посвященная изучению факторов, влияющих на скорость набора пациентов в клинические исследования, что важно для повышения качества исследований в нашей стране.



В этом номере вниманию читателей предлагаются 4 статьи с разборами клинических случаев, представляющих интерес в связи со сложностями диагностики и выбора терапии.

В клинической практике врачи нередко сталкиваются с проблемой дифференциальной диагностики при наличии тромбоцитоза. В лекции для практикующих врачей авторы подробно описали диагностические критерии заболеваний, сопровождающихся тромбоцитозом, что позволит врачу провести необходимый объем обследования для определения причины увеличения содержания в крови тромбоцитов.

Надеемся на внимание читателей к статье авторов из Саратовского государственного медицинского университета (Тономарева Е.Ю., Богдалова Л.Р., Ребров А.П.), представленной в разделе «Обмен опытом», в которой изучаются различные аспекты мотивации к обучению у студентов старших курсов, ординаторов и аспирантов медицинского университета.

Желаем приятного чтения и успехов в работе!

*С уважением, доктор медицинских наук,
профессор, главный редактор журнала
А.И. Чесникова*

© Коллектив авторов, 2023
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-7-14

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ АНТРАЦИКЛИНОВ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЁ КОРРЕКЦИИ

С.Г. Канорский¹, В.П. Павловец²

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

²Многопрофильная клиника «МАММЭ», Краснодар, Россия

Благодаря возросшей эффективности методов лечения в онкологии сердечно-сосудистая патология, в том числе хроническая сердечная недостаточность, является основной причиной заболеваемости и смертности пациентов, перенёсших рак, что ограничивает продолжительность их жизни. Проведён скрининг 4700 литературных источников из баз данных «Scopus», «Web of Science», «PubMed/MedLine», «The CochraneLibrary» по ключевым словам «anthracycline-induced cardiotoxicity», «cardiooncology», «cancer therapy-related cardiac dysfunction», «sacubitril/valsartan» за последние 10 лет. В обзоре на основе анализа высоко цитируемых статей изложены современные представления о кардиотоксичности антрациклинов, её механизмах и возможностях коррекции, в том числе с использованием сакубитрила/валсартана.

Ключевые слова: обзор; кардиотоксичность, индуцированная антрациклином, кардиоонкология; дисфункция сердца, связанная с терапией рака; сакубитрил/валсартан.

Для цитирования: Канорский С.Г., Павловец В.П. Кардиотоксичность антрациклинов и возможности ее коррекции. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023;4(3):7-14. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-7-14

Контактное лицо: Сергей Григорьевич Канорский, kanorskysg@mail.ru.

CODIOTOXICITY OF ANTHRACICLINES AND THE POSSIBILITIES OF ITS CORRECTION

S.G. Kanorskii¹, V.P. Pavlovets²

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²MAMMAE Multidisciplinary Clinic, Krasnodar, Russia

Due to the increased effectiveness of oncology treatments, cardiovascular disease, including chronic heart failure, is a major cause of morbidity and mortality in cancer survivors, limiting their life expectancy. Screening of 4700 literary sources from the databases "Scopus", "Web of Science", "PubMed / MedLine", "The CochraneLibrary" was carried out for the keywords "anthracycline-induced cardiotoxicity", "cardiooncology", "cancer therapy-related cardiac dysfunction", "sacubitril/valsartan" for the last 10 years. The review, based on the analysis of highly cited articles, outlines the current understanding of the cardiotoxicity of anthracyclines, its mechanisms and possibilities for correction, including the use of sacubitril/valsartan.

Keywords: review, anthracycline-induced cardiotoxicity, cardiooncology, cancer therapy-related cardiac dysfunction, sacubitril/valsartan.

For citation: Kanorskii S.G., Pavlovets V.P. Codiotoxicity of anthraciclines and the possibilities of its correction. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2023;4(3):7-14. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-7-14

Corresponding author: Sergey G. Kanorskii, kanorskysg@mail.ru.

Введение

Благодаря более раннему выявлению рака и повышению эффективности его лечения увеличивается продолжительность жизни онкологических больных. По мере роста их популяции у всё большего числа пациентов диагностируются негативные последствия лечения рака,

чаще всего со стороны сердечно-сосудистой системы, — систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), артериальная гипертензия, аритмии сердца, перикардальный выпот и преждевременная ишемическая болезнь сердца. Причём риск остается повышенным в течение десятилетий после завершения терапии рака [1]. Среди наиболее распростра-

нённых методов лечения в онкологии, которые могут вызывать неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты, чаще других упоминаются химиотерапия антрациклинами, таргетными препаратами и лучевая терапия. Новая область научных исследований, кардиоонкология, занимается изучением, диагностикой и коррекцией этого все возрастающего риска [2].

Антрациклины представляют собой класс цитотоксических препаратов, которые были введены в клиническую практику еще в 60-х гг. XX в. и продолжают широко использоваться в современной химиотерапии рака. Группа антрациклинов включает несколько молекул (доксорубин, даунорубин, эпирубин, идарубин), которые часто включаются в схемы химиотерапии для лечения гематологических злокачественных новообразований (лейкозы, лимфомы), широкого спектра солидных опухолей (рак молочной железы, яичников, мочевого пузыря, легких) и сарком мягких тканей, включая детскую онкологическую патологию. Однако химиотерапия на основе антрациклинов имеет ряд серьезных побочных эффектов, ограничивающих пожизненную дозировку этих препаратов [3]. Именно с антрациклинами традиционно связывают кардиотоксичность, которая приводит к прогрессирующей систолической дисфункции ЛЖ, развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сокращением продолжительности жизни [4].

Проблема кардиотоксичности, обусловленной антрациклинами (КОА), потребовала проведения исследований, задачами которых являлись раскрытие патофизиологии и молекулярных механизмов этого явления, разработка результативных способов прогнозирования и предотвращения КОА. Соответственно, кардиопротекторные эффекты совместного применения антрациклинов и многочисленных препаратов, используемых при стандартном лечении ХСН, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) II, бета-адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, изучались в доклинических и клинических исследованиях [5, 6]. После завершения крупного рандомизированного исследования PARADIGM-HF [7] представитель нового класса препаратов (ингибиторов рецепторов ангиотензина/неприлизина) сакубитрил/валсартан рекомендуется для лечения ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ [8-10]. В этом проекте показано превосходство сакубитрила/валсартана в сравнении с эналаприлом в отношении риска смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ <40% [7]. Имеются единичные сообщения

об использовании сакубитрила/валсартана в лечении ХСН у пациенток с проявлениями кардиотоксичности химиотерапии рака молочной железы [11].

Целью данного обзора является обобщение современного понимания патофизиологии КОА и возможностей кардиопротекции, в том числе с использованием сакубитрила/валсартана.

Проведён скрининг 4700 литературных источников из баз данных «Scopus», «Web of Science», «PubMed/MedLine», «The CochraneLibrary» по ключевым словам «anthracycline-induced cardiotoxicity», «cardiooncology», «cancer therapy-related cardiac dysfunction», «sacubitril/valsartan» за последние 10 лет. В обзоре на основе анализа высоко цитируемых статей изложены современные представления о кардиотоксичности антрациклинов, её механизмах и возможностях коррекции.

Характеристики кардиотоксичности, обусловленной антрациклинами

До недавнего времени позиции отдельных клинических обществ в отношении определения и классификации КОА существенно различались. Не было универсального определения порога клинически значимой дисфункции ЛЖ, что затрудняло возможность прямого сравнения показателей кардиотоксичности между исследованиями [12]. С целью решения этой проблемы Международное кардио-онкологическое общество в 2022 г. опубликовало консенсусное заявление, единообразно определяющее сердечно-сосудистую токсичность терапии рака [13]. Представленный в нём термин «дисфункция сердца, связанная с терапией рака» (ДССТР) охватывает симптомную ХСН и бессимптомную дисфункцию сердца, связанную с химиотерапией [13]. Последняя дополнительно определяется на основании изменений ФВ ЛЖ и классифицируется на тяжёлую (<40%), умеренную (40–49%) и лёгкую (≥50%) при снижении глобальной продольной деформации ЛЖ >15% относительно исходного уровня или новом повышении уровня сердечных тропонинов и/или натрийуретических пептидов [13]. Согласно рекомендациям по кардиоонкологии Европейского общества кардиологов 2022 г., предпочтительным методом визуализации для диагностики и мониторинга ДССТР является трёхмерная (а при её недоступности — двухмерная) трансторакальная эхокардиография или магнитно-резонансная томография сердца [2]. В соответствии с этими рекомендациями КОА может быть определена как ДССТР или другие формы сердечно-сосудистой токсичности (миокардит, нарушения сердечного

ритма), связанные с химиотерапией антрациклинами, которые могут проявляться клинически или обнаруживаться во время визуализирующих исследований [2].

КОА нередко развивается уже в начале применения антрациклинов, но её симптомы могут проявляться спустя десятилетия после прекращения лечения [14]. В зависимости от времени появления первых симптомов КОА подразделяют на острую и хроническую. Острая форма КОА возникает в течение нескольких дней после использования антрациклинов и обычно считается обратимой [4]. Для неё типичны развитие миоперикардита или поражение проводящей системы сердца, сопровождающиеся болью в груди и нарушениями ритма [4]. Хроническая форма КОА возникает позже, часто после прекращения лечения, в виде ДССТР, проявляющейся как ХСН со сниженной ФВ ЛЖ или обнаруживаемой при визуализации сердца у бессимптомных пациентов [4]. Хроническая КОА обычно становится клинически очевидной в течение первого года после завершения лечения рака (хроническая кардиотоксичность с ранним началом), но может развиваться и через много лет после завершения химиотерапии (хроническая кардиотоксичность с поздним началом) [4]. Однако в настоящее время острую и хроническую КОА рассматривают не как отдельные явления, а в качестве проявлений непрерывного кардиотоксического процесса в разные моменты времени [4].

Важнейшим фактором риска развития хронической КОА является кумулятивная доза полученных антрациклинов. Так, частота развития ХСН составляла 5% при кумулятивной дозе доксорубина 400 мг/м², повышалась до 16% при дозе 500 мг/м², до 26% — при дозе 550 мг/м² и до 48% — при дозе 700 мг/м² [15]. Другие факторы риска хронической КОА включают ранее существовавшие заболевания сердца, пожилой возраст, женский пол, артериальную гипертензию, дислипидемию, воздействие радиации и одновременное применение других кардиотоксических средств, в частности трастузумаба [14]. В настоящее время внедрение сложных технологий визуализации сердца, таких как магнитно-резонансная томография сердца, показало, что частота КОА ещё выше, чем представлялось ранее при использовании трансторакальной эхокардиографии [16].

Механизмы кардиотоксичности, обусловленной антрациклинами

На клеточном уровне КОА ассоциируется с дегенеративными изменениями в кардиомиоцитах,

приводящими к их вакуолизации, с частичной или полной потерей миофибрилл, сопутствующим расширением Т-каналцев и саркоплазматического ретикулула, дезорганизацией ядер клеток миокарда, неоднородным интерстициальным фиброзом, пролиферацией фибробластов и инфильтрацией гистиоцитов [17]. При этом субклеточные изменения и значительная дегенерация митохондрий отмечаются даже после первой дозы доксорубина, за которой следует нейтрофильная и лимфоплазмоцитарная инфильтрация миокарда, а при последующих введениях препарата происходит дегенерация кардиомиоцитов с гипертрофией и обширной вакуолизацией. В результате наблюдается прогрессирующее снижение функции миокарда; после нескольких недель лечения доксорубином развивается обширный замещающий фиброз [18].

Цитотоксические эффекты антрациклинов обусловлены их способностью повреждать клеточную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) посредством нескольких механизмов [19]. Антрациклины способны непосредственно внедряться в ДНК, вмешиваясь в процессы репликации и транскрипции. Кроме того, они нацелены на топоизомеразу II (Т II), внутриядерный фермент, который одновременно разрезает обе нити спирали ДНК, чтобы управлять клубками ДНК и суперспиралями, преимущественно экспрессирующимися в клетках, подвергающихся быстрому делению. Вмешательство в активность Т II приводит к прогрессивной дегенерации с возникновением поперечных связей и двухпочечных разрывов, которые запускают клеточный апоптоз. Однако одна из изоформ Т II – Т IIβ экспрессируется в покоящихся тканях, таких как миокард, что приводит к нежелательному повреждению антрациклинами ДНК кардиомиоцитов [20].

Противоопухолевая активность антрациклинов также связана с их способностью индуцировать цитотоксические уровни окислительного стресса, достигаемые за счёт образования в митохондриях большого количества активных форм кислорода и свободных радикалов [21]. В результате происходят существенное повреждение мембран митохондрий, снижение эндогенной антиоксидантной активности каталазы и глутатиона с дальнейшим усилением окислительного стресса, который является признанным фактором, участвующим в патогенезе кардиальной патологии. Это приводит к повреждению ДНК, структурным модификациям белка и внутриклеточному перекисному окислению липидов, что сопровождается дисфункцией кардиомиоцитов и их гибелью в результате апоптоза. Активные формы кислорода также могут вызывать нарушение регуляции активности

матриксных металлопротеиназ с активацией фиброза в миокарде [22]. Доксорубин ухудшает функцию митохондрий, способствуя разрушению их ДНК и неправильному делению, приводя к уменьшению пула здоровых митохондрий в кардиомиоцитах [23]. Среди других механизмов КОА в литературе упоминаются стресс эндоплазматического ретикула [24], нарушение кальциевого гомеостаза в сердце [25], активация протеолиза, опосредуемого убиквитин-протеасомной системой и аутофагия [26], а также ускоренное старение кардиомиоцитов [27].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система в значительной степени вовлечена в патофизиологию КОА, поскольку лечение антрациклинами нарушает экспрессию генов данной системы, стимулирует передачу негативных сигналов ангиотензина II (Анг II) через рецептор ангиотензина II типа 1 (Анг II-1) и подавляет кардиопротекторные пути, связанные с рецептором ангиотензина II типа 2 (Анг II-2) [5]. Обнаружено, что введение доксорубина снижает уровни циркулирующего ангиотензина 1-7 (Анг 1-7) и снижает экспрессию Mas-рецепторов в миокарде, которые составляют кардиопротекторное звено системы ренин-ангиотензин-альдостерон [5].

Кроме прямого повреждения кардиомиоцитов, КОА связана с дисфункцией других типов клеток, присутствующих в миокарде. Установлено, что введение доксорубина вызывает истощение пула стволовых клеток сердца, нарушение связи между кардиомиоцитами и эндотелиальными клетками путем изменения профиля выделяемых ими цитокинов, а также пролиферацию фибробластов [28, 29].

Показано, что КОА ассоциируется с гиперактивацией воспалительной реакции в миокарде, связанной с передачей сигналов ядерного фактора каппа-усилителя легкой цепи активированных В-клеток, с увеличением количества макрофагов M1, инфильтрирующих миокард [30]. Кроме того, toll-подобные рецепторы 2 и 4, участвующие во врожденном иммунитете, активируются в миокарде экспериментальных животных и сыворотке крови пациентов, получающих схемы химиотерапии, включающие доксорубин, что также индуцирует воспалительную реакцию в миокарде [31].

Профилактика кардиотоксичности, обусловленной антрациклинами

Профилактика КОА включает как первичные меры, которые применяются до или во время лечения рака и должны предотвращать развитие КОА, так и вторичные меры, которые направлены на предотвращение прогрессирования ХСН у

выживших после рака, у которых была обнаружена ДССТР [32]. Эксперты Европейского общества кардиологов в качестве вторичных мер рекомендуют оценку ФВ ЛЖ до и в течение 12 месяцев после применения антрациклинов с дополнительными оценками пациентов высокого риска на протяжении всего лечения [2]. Ведение пациентов с ДССТР должно основываться на клинических рекомендациях по лечению ХСН [2].

Особый интерес представляют первичные профилактические меры, направленные на патофизиологические процессы, лежащие в основе развития КОА. Профилактика КОА, согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, включает коррекцию факторов сердечно-сосудистого риска, таких как ожирение, курение сигарет, артериальная гипертензия, низкая физическая активность и употребление алкоголя [33] до, во время и после химиотерапии [2]. Снижению риска развития КОА способствуют использование липосомальной формы доксорубина и тщательное рассмотрение назначения дексразоксана, ИАПФ, БРА II, бета-адреноблокаторов и статинов у пациентов с высоким риском [2].

Единственным средством, одобренным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США и Европейским агентством по лекарственным средствам для первичной профилактики КОА, является дексразоксан. Одновременное применение дексразоксана с антрациклинами предполагает несколько потенциальных механизмов кардиопротекторных эффектов, наблюдавшихся в доклинических и клинических исследованиях [34]. Дексразоксан связывается с T II β , изменяя её конфигурацию, лишая циркулирующие антрациклины их молекулярной мишени и предупреждая повреждение ДНК в кардиомиоцитах [35]. Являясь хелатором железа, дексразоксан предотвращает взаимодействие между антрациклинами и ионами железа, снижая уровни окислительного стресса [36]. Клинические исследования и их метаанализы подтвердили статистически значимую пользу применения дексразоксана во время терапии антрациклинами по сравнению с отсутствием профилактических мер, показав относительный риск возникновения ХСН от 0,21 до 0,31 [34]. Между тем, в одном из рандомизированных клинических исследований дексразоксана в сравнении с плацебо у женщин с раком молочной железы, получавших химиотерапию на основе антрациклина, снижался ответ опухоли на лечение в группе, получавшей дексразоксан (46,8% — для дексразоксана, 60,5% — для плацебо; $p=0,019$) [37]. Хотя этот вывод не был подтверждён метаанализами и заключениями

экспертов, в практике отмечалось снижение энтузиазма по поводу использования дексразоксана у взрослых онкологических пациентов.

ИАПФ (эналаприл, периндоприл, рамиприл), БРА II (валсартан, телмисартан, кандесартан), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон) и бета-адреноблокаторы (карведилол, небиволол) активно изучались в исследованиях профилактики КОА. Сообщалось об их эффективности в предотвращении или уменьшении тяжести КОА по данным эхокардиографии [5, 38]. В исследовании PRADA оценивалась эффективность применения кандесартана или метопролола у женщин с раком молочной железы, получавших адъювантную противоопухолевую терапию, включавшую антрациклин [39]. Лечение кандесартаном уменьшало снижение ФВ ЛЖ по сравнению с плацебо, чего не наблюдалось в группе, получавшей метопролол. Однако в исследовании OVERCOME, оценивавшем лечение комбинацией эналаприла и карведилола у пациентов, получавших химиотерапию на основе антрациклина по поводу гематологических злокачественных новообразований, были получены смешанные результаты в подгруппах пациентов [40]. Остается неясным, обеспечивают ли нейрогормональные блокаторы кардиопротекцию против КОА или для её подтверждения требуются дополнительные клинические исследования.

Другие препараты, в том числе метформин, статины и фитохимические вещества (ресвератрол, аллицин, ликопин, куркумин, полифенолы), продемонстрировали кардиопротекторные и противовоспалительные эффекты в доклинических моделях КОА, однако данные об их эффективности в исследованиях на людях ограничены [41]. Опасения в отношении риска развития рака молочной железы и мочевого пузыря при приёме ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа [42] сменились предположением о возможном уменьшении КОА этими препаратами, но убедительного клинического подтверждения этой гипотезы ещё не получено.

Качество данных по первичной профилактике КОА остается низким, так как большинство из них получено в небольших исследованиях с короткими периодами наблюдения [38]. Оптимальная стратегия профилактики КОА остаётся неизвестной, поскольку различные фармакологические средства профилактики не сравнивались в отношении эффективности, частоты побочного действия и влияния на качество жизни выживших после рака [38]. Проблема КОА в растущей популяции пациентов, подвергавшихся воздействию антрациклинов, всё ещё не решена, требует дальнейшей разработки эффективных и безопасных профилактических мер.

Ингибирование неприлизина как возможный вариант эффективной кардиопротекции при лечении антрациклинами

Сердце, особенно ЛЖ при ХСН, является основным источником растворимого циркулирующего неприлизина, и его уровни прямо коррелируют с повышенным риском госпитализации или смерти от сердечно-сосудистых причин у таких пациентов [43]. Неприлизин расщепляет натрийуретические пептиды, оказывающие натрийуретическое, вазодилатирующее, антипролиферативное, антифибротическое и антигипертрофическое действие на кардиомиоциты, обладающие антагонистическим действием в отношении минералокортикоидных рецепторов и прямо ингибирующие ренин [44]. Кроме того, неприлизин расщепляет Анг II до неактивных пептидов, ингибируя передачу сигналов Анг II/рецептор Анг II-1, а также участвует в расщеплении Анг I до Анг 1-7, способствуя активации кардиопротекторной оси Анг 1-7/Mas-рецепторы [45]. Поэтому использование только ингибиторов неприлизина приводит к беспрепятственной активации передачи сигналов Анг II/рецептор Анг II-1. Идея одновременного ингибирования неприлизина и рецептора Анг II-1 была успешно реализована после внедрения в практику лечения ХСН комбинированного препарата сакубитрила/валасартана, оказывающего желаемое сбалансированное влияние [7].

Проводились немногочисленные экспериментальные исследования сакубитрила/валасартана на моделях КОА. В первой такой работе отмечалось значительное ограничение снижения ФВ ЛЖ, уменьшение гипертрофии, апоптоза кардиомиоцитов и фиброза миокарда. По данным электронной микроскопии, патологические изменения формы митохондрий, связанные со снижением активности дыхательных ферментов, смягчались при одновременном применении доксорубина и сакубитрила/валасартана [46]. Другие авторы наблюдали аналогичную эффективность сакубитрила/валасартана и валсартана в предотвращении гистологических признаков повреждения клеток (изменения вариабельности миофибрилл, вакуолизация) на модели КОА у крыс. Однако только применение сакубитрила/валасартана предотвращало снижение ФВ ЛЖ в сочетании с более низкой активностью матриксных металлопротеиназ в миокарде [47]. В двух исследованиях на животных оценивалось влияние сакубитрила/валасартана на изменения электрокардиограммы, вызываемые доксорубицином [48, 49]. Проаритмогенные сдвиги (увеличение продолжительности QRS и интервала QT) ограничивались приёмом сакубитрила/ва-

ласартана, демонстрируя потенциал препарата в предотвращении желудочковых аритмий. Применение сакубитрила/валсартана было связано с повышенной активностью антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы и каталазы), снижением перекисного окисления липидов и сывороточных уровней воспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1 β и интерлейкин-6) по сравнению с плацебо.

Предпринимались попытки перевода с приёма эналаприла или валсартана на сакубитрил/валсартан 28 пациенток с ДССТР вследствие предшествующей химиотерапии рака молочной железы, указывавшие на безопасность и эффективность такой тактики [11]. Опубликован отчёт об одном случае успешного применения сакубитрила/валсартана в качестве лечения первой линии при ДССТР после химиотерапии лимфомы антрациклинами [50]. Также имеется короткое письмо редактору журнала с сообщением об улучшении ФВ ЛЖ, по данным магнитно-резонансной томографии, после приёма сакубитрила/валсартана 10 пациентами с ДССТР [51]. В доступной литературе мы не встречали данных завершённых рандомизированных исследований сакубитрила/валсартана в качестве первичной профилактики КОА. В этой связи считаем возможным кратко представить основные результаты собственного рандомизированного исследования такой направленности, впервые опубликованные в 2019 г. [52, 53]. В нём проводилось сравнение кардиопротекторной эффективности сакубитрила/валсартана и кандесартана у 127 женщин с ХСН и исходно сниженной ФВ ЛЖ, получавших 6 циклов адъювантной полихимиотерапии (фторурацил + доксорубин + циклофосфамид) после оперативного лечения рака молочной железы. В обеих группах наблюдалась тенденция к повышению уровня тропонина I и значительное снижение концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида. Однако только в группе сакубитрила/валсартана отмечались статистически значимые увеличение дистанции 6-минутной ходьбы,

подавление желудочковых нарушений ритма сердца, улучшение показателей систолической функции ЛЖ и качества жизни при оценке с помощью Миннесотского опросника.

В настоящее время проводится многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы 2 PRADAII с целью оценки эффективности сакубитрила/валсартана при химиотерапии рака молочной железы, включающей антрациклин, в первичной профилактике ДССТР [54]. Его результаты планируется получить к концу 2025 г.

Заключение

Благодаря возросшей эффективности методов лечения в онкологии сердечно-сосудистая патология, в том числе ХСН, является основной причиной заболеваемости и смертности пациентов, перенёсших рак, что ограничивает продолжительность их жизни. Несмотря на недавнюю публикацию рекомендаций по кардиоонкологии Европейского общества кардиологов [2], ряд представленных в них положений формировался в условиях существенных пробелов в доказательствах. Для пациентов, получающих сохраняющие свою актуальность антрациклины, кардиопротекторная терапия играет ключевую роль, но её эффективность остается недостаточно изученной. Существует явная потребность в новых методах первичной профилактики и лечения КОА, но данные о представляющемся перспективным в этом отношении КОА сакубитриле/валсартане остаются ограниченными. Продолжающееся исследование PRADAII поможет оценить его эффективность и безопасность при химиотерапии на основе антрациклина по поводу рака молочной железы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bychowski J, Sobiczewski W. Current perspectives of cardio-oncology: Epidemiology, adverse effects, pre-treatment screening and prevention strategies. *Cancer Med.* 2023;12(13):14545-14555. doi: 10.1002/cam4.5980
2. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244
3. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31(2):171-190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023
4. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:26. doi: 10.3389/fcvm.2020.00026
5. Sobczuk P, Czerwińska M, Kleibert M, Cudnoch-Jędrzejewska A. Anthracycline-induced cardiotoxicity and renin-angiotensin-aldosterone system-from molecular mechanisms to thera-

- peutic applications. *Heart Fail Rev.* 2022;27(1):295-319. doi: 10.1007/s10741-020-09977-1
6. Attar A, Behnagh AK, Hosseini M, Amanollahi F, Shafiekhani P, Kabir A. Beta-Blockers for Primary Prevention of Anthracycline-Induced Cardiac Toxicity: An Updated Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Cardiovasc Ther.* 2022;2022:8367444. doi: 10.1155/2022/8367444
 7. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077
 8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
 9. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(18):e876-e894. doi: 10.1161/CIR.0000000000001062
 10. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. 2020. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
 11. Gregorietti V, Fernandez TL, Costa D, Chahla EO, Daniele AJ. Use of Sacubitril/valsartan in patients with cardio toxicity and heart failure due to chemotherapy. *Cardiooncology.* 2020;6(1):24. doi: 10.1186/s40959-020-00078-4
 12. Perez IE, Taveras Alam S, Hernandez GA, Sancassani R. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction: An Overview for the Clinician. *Clin Med Insights Cardiol.* 2019;13:1179546819866445. doi: 10.1177/1179546819866445
 13. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;43(4):280-299. doi: 10.1093/eurheartj/ehab674
 14. Al-Malky HS, Al Harthi SE, Osman AM. Major obstacles to doxorubicin therapy: Cardiotoxicity and drug resistance. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26(2):434-444. doi: 10.1177/1078155219877931
 15. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003;97(11):2869-79. doi: 10.1002/cncr.11407
 16. Mauro C, Capone V, Cocchia R, Cademartiri F, Riccardi F, Arcopinto M, et al. Exploring the Cardiotoxicity Spectrum of Anti-Cancer Treatments: Definition, Classification, and Diagnostic Pathways. *J Clin Med.* 2023;12(4):1612. doi: 10.3390/jcm12041612
 17. Sobiborowicz-Sadowska AM, Kamińska K, Cudnoch-Jędrzejewska A. Neprilysin Inhibition in the Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Cancers (Basel).* 2023;15(1):312. doi: 10.3390/cancers15010312
 18. Oikawa M, Ishida T, Takeishi Y. Cancer therapeutics-related cardiovascular dysfunction: Basic mechanisms and clinical manifestation. *J Cardiol.* 2023;81(3):253-259. doi: 10.1016/j.jjcc.2022.04.006
 19. Kciuk M, Gielecińska A, Mujwar S, Kołat D, Kałużńska-Kołat Ż, Celik I, et al. Doxorubicin-An Agent with Multiple Mechanisms of Anticancer Activity. *Cells.* 2023;12(4):659. doi: 10.3390/cells12040659
 20. Uusküla-Reimand L, Wilson MD. Untangling the roles of TOP2A and TOP2B in transcription and cancer. *Sci Adv.* 2022;8(44):eadd4920. doi: 10.1126/sciadv.add4920
 21. Kong CY, Guo Z, Song P, Zhang X, Yuan YP, Teng T, et al. Underlying the Mechanisms of Doxorubicin-Induced Acute Cardiotoxicity: Oxidative Stress and Cell Death. *Int J Biol Sci.* 2022;18(2):760-770. doi: 10.7150/ijbs.65258
 22. D'Oria R, Schipani R, Leonardini A, Natalicchio A, Perrini S, Cignarelli A, et al. The Role of Oxidative Stress in Cardiac Disease: From Physiological Response to Injury Factor. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:5732956. doi: 10.1155/2020/5732956
 23. Wu L, Wang L, Du Y, Zhang Y, Ren J. Mitochondrial quality control mechanisms as therapeutic targets in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Trends Pharmacol Sci.* 2023;44(1):34-49. doi: 10.1016/j.tips.2022.10.003
 24. Bagchi AK, Malik A, Akolkar G, Zimmer A, Belló-Klein A, De Angelis K, et al. Study of ER stress and apoptotic proteins in the heart and tumor exposed to doxorubicin. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2021;1868(7):119039. doi: 10.1016/j.bbamcr.2021.119039
 25. Shinlapawittayatorn K, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. The effects of doxorubicin on cardiac calcium homeostasis and contractile function. *J Cardiol.* 2022;80(2):125-132. doi: 10.1016/j.jjcc.2022.01.001
 26. Bartlett JJ, Trivedi PC, Puliniikunil T. Autophagic dysregulation in doxorubicin cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 2017;104:1-8. doi: 10.1016/j.yjmcc.2017.01.007
 27. Mitry MA, Laurent D, Keith BL, Sira E, Eisenberg CA, Eisenberg LM, et al. Accelerated cardiomyocyte senescence contributes to late-onset doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2020;318(2):C380-C391. doi: 10.1152/ajpcell.00073.2019
 28. Feng J, Wu Y. Endothelial-to-Mesenchymal Transition: Potential Target of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2023;23(3):231-246. doi: 10.1007/s40256-023-00573-w
 29. Xie S, Ran Y, Wang X, Zhang Y, Fu Q, Ren Y, et al. Diagnostic potential of routine brain MRI and high-resolution, multi-contrast vessel wall imaging in the detection of internal carotid artery dissection. *Front Neurol.* 2023;14:1165453. doi: 10.3389/fneur.2023.1165453
 30. Reis-Mendes A, Padrão AI, Duarte JA, Gonçalves-Monteiro S, Duarte-Araújo M, Remião F, et al. Role of Inflammation and Redox Status on Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Infant and Adult CD-1 Male Mice. *Biomolecules.* 2021;11(11):1725. doi: 10.3390/biom11111725
 31. Trofenciu NM, Bordejevic AD, Tomescu MC, Petrescu L, Crisan S, Geavlete O, et al. Toll-like receptor 4 (TLR4) expression is correlated with T2* iron deposition in response to doxorubicin treatment: cardiotoxicity risk assessment. *Sci Rep.* 2020;10(1):17013. doi: 10.1038/s41598-020-73946-9
 32. Dos Santos Arruda F, Tomé FD, Miguel MP, de Menezes LB, Nagib PRA, Campos EC, et al. Doxorubicin-induced Cardiotoxicity and Cardioprotective Agents: Classic and New Players in the Game. *Curr Pharm Des.* 2019;25(2):109-118. doi: 10.2174/1381612825666190312110836
 33. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
 34. de Baat EC, Mulder RL, Armenian S, Feijen EA, Grotenhuis H, Hudson MM, et al. Dexrazoxane for preventing or reducing cardiotoxicity in adults and children with cancer receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;9(9):CD014638. doi: 10.1002/14651858.CD014638.pub2
 35. Hasinoff BB, Patel D, Wu X. The Role of Topoisomerase IIβ in the Mechanisms of Action of the Doxorubicin Cardioprotective Agent Dexrazoxane. *Cardiovasc Toxicol.* 2020;20(3):312-320. doi: 10.1007/s12012-019-09554-5
 36. Kourek C, Touloupaki M, Rempakos A, Loritis K, Tsoungkos E, Paraskevaidis I, et al. Cardioprotective Strategies from Cardiotoxicity in Cancer Patients: A Comprehensive Review. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(8):259. doi: 10.3390/jcdd9080259
 37. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-

- containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(4):1318-32. doi: 10.1200/JCO.1997.15.4.1318
38. Bansal N, Adams MJ, Ganatra S, Colan SD, Aggarwal S, Steiner R, et al. Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors. *Cardiooncology*. 2019;5:18. doi: 10.1186/s40959-019-0054-5
39. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1671-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehw022
40. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, de Caralt TM, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2355-62. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.072
41. Rawat PS, Jaiswal A, Khurana A, Bhatti JS, Navik U. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management. *Biomed Pharmacother*. 2021;139:111708. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111708
42. Spiazzi BF, Naibo RA, Wayerbacher LF, Piccoli GF, Farenzena LP, Londero TM, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and cancer outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;198:110621. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110621
43. Bozkurt B, Nair AP, Misra A, Scott CZ, Mahar JH, Fedson S. Nephilysin Inhibitors in Heart Failure: The Science, Mechanism of Action, Clinical Studies, and Unanswered Questions. *JACC Basic Transl Sci*. 2022;8(1):88-105. doi: 10.1016/j.jacbs.2022.05.010
44. Fu S, Chang Z, Luo L, Deng J. Therapeutic Progress and Knowledge Basis on the Natriuretic Peptide System in Heart Failure. *Curr Top Med Chem*. 2019;19(20):1850-1866. doi: 10.2174/1568026619666190826163536
45. Martyniak A, Tomasik PJ. A New Perspective on the Renin-Angiotensin System. *Diagnostics (Basel)*. 2022;13(1):16. doi: 10.3390/diagnostics13010016
46. Xia Y, Chen Z, Chen A, Fu M, Dong Z, Hu K, et al. LCZ696 improves cardiac function via alleviating Drp1-mediated mitochondrial dysfunction in mice with doxorubicin-induced dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 2017;108:138-148. doi: 10.1016/j.yjmcc.2017.06.003
47. Boutagy NE, Feher A, Pfau D, Liu Z, Guerrero NM, Freiburg LA, et al. Dual Angiotensin Receptor-Nephilysin Inhibition With Sacubitril/Valsartan Attenuates Systolic Dysfunction in Experimental Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *JACC CardioOncol*. 2020;2(5):774-787. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.007
48. Dindaş F, Güngör H, Ekici M, Akokay P, Erhan F, Doğduş M, et al. Angiotensin receptor-nephilysin inhibition by sacubitril/valsartan attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity in a pretreatment mice model by interfering with oxidative stress, inflammation, and Caspase 3 apoptotic pathway. *Anatol J Cardiol*. 2021;25(11):821-828. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2021.356
49. Yu C, Li D, Li Z, Yu D, Zhai G. Effect of sacubitril/valsartan on inflammation and oxidative stress in doxorubicin-induced heart failure model in rabbits. *Acta Pharm*. 2021;71(3):473-484. doi: 10.2478/acph-2021-0030
50. Dankowski R, Sacharczuk W, Łojko-Dankowska A, Nowicka A, Szafek-Goralewska A, Szyszka A. Sacubitril/valsartan as first-line therapy in anthracycline-induced cardiotoxicity. *Kardiologia Pol*. 2021;79(9):1040-1041. doi: 10.33963/KP.a2021.0052
51. Martín-García A, Díaz-Peláez E, Martín-García AC, Sánchez-González J, Ibáñez B, Sánchez PL. Myocardial function and structure improvement with sacubitril/valsartan in cancer therapy-induced cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73(3):268-269. doi: 10.1016/j.rec.2019.07.006
52. Канорский С.Г., Павловец В.П. Первый опыт применения валсартана/сакубитрила у женщин с сердечной недостаточностью и раком молочной железы, получающих адъювантную химиотерапию антрациклинами. *Медицинский совет*. 2019;(16):42-48. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-42-48
53. Канорский С.Г., Павловец В.П. Сакубитрил/валсартан против кандесартана у женщин с сердечной недостаточностью, получающих адъювантную химиотерапию рака молочной железы, – можно ли констатировать антиаритмический эффект? *Вестник аритмологии*. 2020;27(3):34-41. doi: 10.35336/VA-2020-3-34-41
54. Mecinaj A, Gulati G, Heck SL, Holte E, Fagerland MW, Larsen AI, et al. Rationale and design of the PRevention of cArCardiac Dysfunction during Adjuvant breast cancer therapy (PRADA II) trial: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Cardiooncology*. 2021;7(1):33. doi: 10.1186/s40959-021-00115-w

Информация об авторах

Канорский Сергей Григорьевич, д.м.н., проф., заведующий кафедрой терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; ORCID 0000-0003-1510-9204, kanorskysg@mail.ru.

Павловец Вадим Петрович, врач-кардиолог, Многопрофильная клиника «МАММЭ»; Краснодар, Россия, pavlovec@mail.ru.

Information about the authors

Kanorskii Sergey G., Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy No. 2, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0003-1510-9204, kanorskysg@mail.ru.

Pavlovets Vadim P., cardiologist, MAMMAE Multidisciplinary Clinic, Krasnodar, Russia, pavlovec@mail.ru.

Получено / Received: 06.06.2023

Принято к печати / Accepted: 10.07.2023

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА И СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

В.С. Чулков¹, Е.Д. Панкова², Н.Д. Краснопеева², Вл.С. Чулков²

¹ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», Великий Новгород, Россия

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

В течение последних четырёх десятилетий неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала наиболее распространённым хроническим заболеванием печени, которым, как полагают, страдают более 25% взрослых во всем мире. Если не проводится специальное тестирование для выявления НАЖБП, заболевание обычно протекает незаметно до тех пор, пока не возникнет прогрессирующее и потенциально необратимое нарушение функции печени. НАЖБП связана с более высоким риском поражений со стороны сердечно-сосудистой системы и почек, независимо от ожирения, сахарного диабета 2 типа и других распространённых факторов риска. Однако механизмы, лежащие в основе этой ассоциации, остаются в значительной степени неизученными. На сегодняшний день подчёркивается рост заболеваемости НАЖБП среди молодых людей. Однако, несмотря на глобальную распространённость НАЖБП во всем мире, распространённость среди молодых до конца остается неизученной. Целью данного обзора является анализ основных факторов кардиометаболического риска и НАЖБП в ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями и поражением почек у лиц молодого возраста.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, молодые, кардиометаболические факторы риска, почки, сердечно-сосудистые заболевания, обзор.

Для цитирования: Чулков В.С., Панкова Е.Д., Краснопеева Н.Д., Чулков Вл.С. Неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистая система и состояние почек у лиц молодого возраста. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(3):15-21. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-15-21

Контактное лицо: Сергеевич Чулков Василий, vschulkov@rambler.ru.

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE, CARDIOVASCULAR SYSTEM AND KIDNEY FUNCTION IN YOUNG ADULTS

V.S. Chulkov¹, E.D. Pankova², N.D. Krasnopeeva², Vl.S. Chulkov²

¹Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia

²South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Over the past four decades, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the most common chronic liver disease, believed to affect more than 25% of adults worldwide. Unless specific testing is done to detect NAFLD, the disease is typically silent until advanced and potentially irreversible liver impairment occurs. NAFLD is associated with a higher risk of cardiovascular and kidney dysfunction, independent of obesity, type 2 diabetes, and other common risk factors. However, the mechanisms underlying this association remain largely unexplored. An increase in the incidence of NAFLD among young individuals is emphasized. However, despite the global prevalence of NAFLD throughout the world, prevalence among young remains unclear. The purpose of this review is to analyze the main cardiometabolic risk factors and NAFLD and association with cardiovascular disease and kidney dysfunction in young adults.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, young adults, cardiometabolic risk factors, kidney, cardiovascular disease, review

For citation: Chulkov V.S., Pankova E.D., Krasnopeeva N.D., Chulkov Vl.S. Non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular system and kidney function in young adults. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(3):15-21. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-15-21

Corresponding author: Vasilii S. Chulkov, vschulkov@rambler.ru.

Определение, факторы кардиометаболического риска у молодых лиц с неалкогольной жировой болезнью печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) охватывает широкий спектр поражений — от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), выраженного фиброза и цирроза печени. Во всём мире с ростом эпидемии ожирения распространённость НАЖБП увеличилась [1]. У пациентов с морбидным ожирением распространённость НАЖБП достигает 80% [2]. В нашей стране, по данным исследования DIREG 1 (2007), распространённость НАЖБП составляла 27% среди пациентов амбулаторного звена, а спустя 7 лет в исследовании DIREG 2 (2015) было показано увеличение распространённости почти на 10%, что составило уже 37,3% [3].

Несмотря на накопление обширных научных данных о распространённости факторов риска НАЖБП, фактических данных, изучающих различия, связанные с полом и возрастом, недостаточно. Так, в ходе поперечного исследования, направленного на изучение возможных половых различий в распространённости НАЖБП, определяемой с помощью валидированного индекса жировой дистрофии печени (FLI) с пороговым значением ≥ 60 , а также в её связи с общими факторами риска (возраст и социальный класс, рост, вес и окружность талии, артериальное давление и показатели сыворотки крови) в разных возрастных группах (18–65 лет) испанской популяции было выявлено, что у мужчин кардиометаболический профиль хуже и отмечен более высокий сердечно-сосудистый риск по сравнению с женщинами. Модель многофакторного анализа показала, что стеатоз печени, оценённый с помощью индекса FLI, был тесно связан с возрастом, уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (Хс-ЛПВП), социальным классом, предиабетом, сахарным диабетом (СД), прегипертензией, артериальной гипертензией (АГ) и курением как у мужчин, так и у женщин. Тем не менее, более выраженная связь между СД 2 типа, АГ и НАЖБП была выявлена чаще у женщин, чем у мужчин, как при однофакторном, так и при многофакторном анализе. Авторы акцентируют внимание на том, что наличие метаболических нарушений может больше оказывать влияние на состояние печени у женщин, чем у мужчин [4].

НАЖБП тесно связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), и эти две группы заболеваний имеют ряд общих кардиометаболических факторов риска, объединённых общими патофизиологическими механизмами [5].

Состояние сердечно-сосудистой системы у молодых с НАЖБП

За последнее десятилетие стало очевидным, что НАЖБП является «мультисистемным» заболеванием, которое не только способствует развитию ССЗ, СД 2 типа и хронической болезни почек (ХБП), но и приводит к более высокому риску сердечно-сосудистых осложнений. НАЖБП связана с повышенным риском развития кардиальных осложнений (ремоделирование и гипертрофия левого желудочка, кальцификация клапанов, аритмии) независимо от общих факторов риска ССЗ. В основе развития этих осложнений лежат такие механизмы, как инсулинорезистентность, атерогенная дислипидемия, хроническое воспаление и дисбаланс адипокинов [6]. Следует отметить, что риск сердечно-сосудистых осложнений прямо коррелирует со степенью тяжести НАЖБП [7].

В ходе исследования DIREG-2 было показано, что НАЖБП является фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и риска смерти больше, чем от заболеваний печени. Пациенты с НАЖБП наиболее часто умирают от ССЗ, что подтверждает важность ранней диагностики и своевременной модификации факторов риска ССЗ.

Влияние НАЖБП и выраженного фиброза печени на риск сердечно-сосудистых заболеваний с помощью измерения толщины комплекса интима-медиа, а также путём оценки риска атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (АССЗ) у лиц старше 18 лет оценивали в ходе продольного обсервационного одноцентрового исследования в соответствии с рекомендациями Американской коллегии кардиологов (АСС) и Американской кардиологической ассоциации (АНА). Оценивались такие факторы, как возраст, пол, раса, липидный профиль, артериальное давление, терапия АГ и СД 2 типа, а также курение. Согласно рекомендациям АНА, 10-летний риск сердечно-сосудистых заболеваний рассчитывался исключительно у пациентов в возрасте от 40 до 75 лет и классифицировался как низкий (<5%), пограничный (5–7,4%), промежуточный (7,5–19,9%) и высокий ($\geq 20\%$). В ходе исследования пациенты со стеатозом имели более высокий сердечно-сосудистый риск АССЗ по сравнению с таковыми без стеатоза. Большая толщина комплекса интима-медиа была обнаружена у пациентов с высоким или промежуточным риском тяжелого фиброза по сравнению с пациентами с низким риском. Таким образом, наличие НАЖБП и тяжелого фиброза связано с более высоким профилем сердечно-сосудистого риска [8].

По данным метаанализа (2021), НАЖБП связана с повышенным долгосрочным риском фа-

тальных или нефатальных сердечно-сосудистых событий. Риск сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается при более позднем заболевании печени, особенно при высокой стадии фиброза. Эти результаты свидетельствуют о том, что НАЖБП может быть независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности.

Люди с началом заболевания в молодом возрасте имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений и других коморбидных заболеваний, связанных с патологией печени [9]. Возникновение фатальных событий, вероятно, связано с кардиометаболическими факторами риска, которые являются общими как для НАЖБП, так и для ССЗ [10].

Остаются недостаточно изученными точные патофизиологические механизмы, объединяющие НАЖБП и ССЗ. До сих пор существует большая гетерогенность данных в отношении роли адипокинов в возникновении НАЖБП и ССЗ. Адипонектин считается ключевым биомаркером, который играет важную роль в регуляции метаболических и воспалительных процессов. Появляется всё больше свидетельств того, что дисбаланс адипонектина способствует началу и прогрессированию НАЖБП [11]. Лептин является регулятором энергетического гомеостаза, регулирует чувства насыщения/голода и контроль массы тела. Уровень лептина в крови напрямую зависит от ИМТ, соотношения ОТ/ОБ, показателей ХС ЛПНП и триглицеридов. Гиперлептинемия, за которой следует лептинорезистентность, может быть важной причиной дисфункции адипоцитов и эктопического отложения липидов в периферических тканях, что способствует резистентности к инсулину. Выявленные ассоциации подтверждают связь гиперлептинемии с ожирением и гиперлипидемией, что может быть причиной липотоксичности при НАЖБП [12].

С учётом высокого бремени сердечно-сосудистых заболеваний и известными ассоциациями между НАЖБП и ССЗ особый интерес представляют вопросы первичной профилактики ССЗ [13].

Показатели артериальной жёсткости у молодых с НАЖБП

Все больше данных свидетельствует о том, что НАЖБП может быть связана с атеросклеротическим заболеванием сосудов независимо от других установленных кардиометаболических факторов риска. Артериальная жёсткость была признана маркером сердечно-сосудистого риска, а измерение распространения скорости пульсовой волны считается золотым стандар-

том оценки жесткости сосудов. Было показано, что повышенная аортальная жесткость связана с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью при СД 2 типа — заболеванием, тесно связанным с НАЖБП. Кроме того, сообщалось о сильной связи между НАЖБП и повышенной жесткостью артерий, что предполагает потенциальную роль в патогенезе атеросклероза при НАЖБП [14,15].

В ходе анализа 12 исследований с участием 9351 пациентов с НАЖБП и 17 684 пациентов группы контроля было выявлена значительная ассоциация между НАЖБП и повышенной жесткостью артерий с использованием каротидно-бедренной скорости пульсовой волны, лодыжечно-плечевого индекса и индекса аугментации по сравнению со здоровой группой контроля. Авторы пришли к выводу, что эта ассоциация может быть связана с более высокой распространённостью кардиометаболических факторов риска у пациентов с НАЖБП, что требует проведения дальнейших исследований для определения независимой связи между НАЖБП и жёсткостью артерий с учётом кардиометаболических рисков, особенно среди лиц молодого возраста [16].

Состояние почек у молодых лиц с НАЖБП

Данные, накопленные за последние несколько лет, указывают на прямую связь между НАЖБП и ХБП [17]. Распространённость ХБП у пациентов с НАЖБП колеблется примерно от 20% до 55% по сравнению с 5–30% у пациентов без НАЖБП [18].

На сегодняшний день причинно-следственная связь НАЖБП с развитием и прогрессированием ХБП до сих пор остаётся недостаточно изученной. Избыток липидов может привести к поражению печени и почек различными механизмами [19]. Авторы подчёркивают важность того, что дислипидемия и высвобождение провоспалительных цитокинов при НАЖБП играют важную роль в патологическом прогрессировании ХБП. Нарушение регуляции поглощения липидов, окисления или липогенез *de novo* способствует токсическому эффекту эктопических липидов, что способствует развитию и прогрессированию НАЖБП и ХБП через запуск окислительного стресса, апоптоза, провоспалительных и профибротических механизмов [20].

Принимая во внимание то, что альбуминурия ассоциирована с микроваскулярным поражением при ХБП, а макроваскулярное поражение тесно связано с факторами риска ССЗ, такими как АГ и атерогенная дислипидемия, авторы приш-

ли к выводу, что кластер кардиометаболических факторов риска, наблюдаемый при НАЖБП и МС и является потенциальной причиной ХБП именно посредством микро- и макроvasкулярного повреждения [21]. В последние годы активно обсуждается роль скелетных мышц в патофизиологии НАЖБП и ХБП как при здоровом, так при патологическом состоянии организма [22].

Роль неинвазивных маркеров в диагностике НАЖБП у лиц молодого возраста

На сегодняшний день огромная роль принадлежит неинвазивной диагностике НАЖБП. Неинвазивные методы могут быть использованы для оценки наличия как стеатоза печени, так и фиброза. Одним из неинвазивных способов оценки стеатоза является индекс стеатоза печени (fatty liver index, FLI). Для его расчёта используются данные индекса массы тела, окружности талии, триглицериды и концентрация гамма-глутаматтранспептидазы (ГГТП). Наличие и тяжесть фиброза могут быть оценены с помощью комбинированных неинвазивных тестов с целью дальнейшего обследования. Выбор теста будет зависеть от доступности. Такие тесты, как Fibrosis-4 score (FIB4), NAFLD fibrosis score (NFS), могут быть выполнены и неспециалистами. NFS и Fibrosis-4 score — высокочувствительные инструменты для исключения пациентов с выраженным фиброзом [23].

Новые данные доказывают, что NAFLD fibrosis score является предиктором развития бляшек в сонных артериях. В результате ретроспективного когортного исследования лиц старше 18 лет было выявлено, что НАЖБП и фиброз печени могут быть независимыми предикторами развития бляшек в сонных артериях независимо от метаболических нарушений. Артериальная гипертензия оказалась основным фактором риска развития бляшек у пациентов с НАЖБП с высоким индексом NAFLD fibrosis score [24].

Диагностика НАЖБП может быть выполнена с использованием ультразвукового исследования (УЗИ), а также при помощи ультразвуковой эластографии. УЗИ позволяет точно диагностировать стеатоз печени, хотя имеется ограниченная чувствительность для людей с низкой степенью стеатоза (<20%) и для людей с индексом массы тела (ИМТ) > 40 кг/м². Важную диагностическую ценность представляет метод по измерению жесткости печени — транзиентная эластография. Измеренная жесткость печени коррелирует с будущим риском развития гепатоцеллюлярной карциномы и осложнениями вследствие цирроза печени. Кроме того, комбинация транзиентной эластографии (FibroScan) с

неинвазивными тестами, такими как FIB4/NFS, показывает хорошие результаты в определении выраженного фиброза [25].

В ходе выборки участников в Великобритании в рамках популяционного когортного исследования (ALSPAC), в котором проводилась оценка с помощью транзиентной эластографии, было выявлено, что около 20% молодых людей имели стеатоз степени S1 или выше в возрасте 24 лет. Каждый 40-й пациент также имел признаки фиброза печени, причём наибольшему риску фиброза подвергались участники с вредными привычками употребления алкоголя и признаками стеатоза. ИМТ был положительно связан с увеличением степени стеатоза, причём медиана ИМТ находилась в диапазоне избыточного веса (от 25 до <30 кг/м²) для стеатоза степени S1 и S2 и ожирения (≥30 кг/м²) для S3 [26].

Генетические полиморфизмы, ассоциированные с сахарным диабетом и ожирением, у молодых с НАЖБП

НАЖБП определяется множеством сложных взаимодействий между генетическими факторами и факторами окружающей среды [27]. При НАЖБП патологические перекрёстные механизмы возникают между печенью и почками и могут вовлекать другие органы, такие как сердце, сосуды, жировую ткань, скелетные мышцы и микробиоту кишечника [28].

Среди генов-кандидатов, однонуклеотидные замены которых ассоциированы с риском развития заболеваний, можно выделить PPAR (рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом). В семейство ядерных рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом, входят три гена — PPARA, PPARD, PPARG. Из-за особенности регулировать транскрипцию генов их можно отнести к транскрипционным факторам [29]. Наиболее изученным полиморфизмом гена PPARG является Pro12Ala-полиморфизм, который связан с более высокой чувствительностью к инсулину, более низким индексом массы тела, сниженным риском развития СД 2 типа и диабетической нефропатии [30].

В ряде исследований была показана ассоциация между мутацией Pro12Ala гена PPAR и НАЖБП [31]. В ходе одного из исследований авторы оценили связь полиморфизмов Pro12Ala PPAR с НАЖБП в китайской популяции в возрасте от 20–70 лет. Принимая во внимание корреляцию между НАЖБП и ожирением, авторы проанализировали полиморфизмы Pro12Ala PPAR с НАЖБП у людей с ожирением. Однофакторный логистический регрессионный анализ показал, что Pro/Ala и Ala/Ala генотип были защитными

факторами для НАЖБП у пациентов с ожирением. Полученные авторами данные свидетельствуют о протективной роли вариантов аллеля Ala гена PPAR, которые снижают риск НАЖБП у лиц с ожирением [32].

Полиморфизм LEPR Gln223Arg может быть ассоциирован с риском развития НАЖБП и коронарного атеросклероза. В китайской популяции частота аллеля A полиморфизма K109R можно рассматриваться как независимый фактор риска коронарного атеросклероза у пациентов с НАЖБП [33].

Представленные данные позволяют определить роль хорошо изученных молекулярных и клеточных механизмов в развитии и прогрессировании НАЖБП. Представляется актуальным дальнейшее изучение вклада генетических факторов в реализацию изменений со стороны других органов и систем, включая сердце, сосуды, мышцы и почки.

Заключение

НАЖБП является системным заболеванием, которое способствует развитию и прогрессиро-

ванию внепеченочных заболеваний, таких как ССЗ, СД 2 типа, ХБП, атеросклероза, АГ и аритмии [34].

Большинство молодых пациентов с НАЖБП бессимптомны либо имеют некоторые неспецифические жалобы. В большинстве случаев диагноз НАЖБП ставится случайно [35]. В связи с этим ранний скрининг пациентов с НАЖБП и коррекция кардиометаболических факторов риска является неотъемлемой стратегией первичной профилактики ССЗ и прогрессирования печеночной патологии [36]. Важным аспектом остаются вопросы своевременной диагностики, включая активное применение неинвазивных тестов. Отсутствие стандартизированных диагностических методов при НАЖБП определяет сложности в изучении взаимосвязи между НАЖБП и кардиометаболическими нарушениями [37]. Основным направлением в ведении молодых пациентов с НАЖБП должно быть изменение образа жизни с целью предотвращения развития заболевания.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):4-52. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
2. Mendoza-Herrera K., Florio A.A., Moore M., Marrero A., Tamez M., Bhupathiraju S.N., et al. The Leptin System and Diet: A Mini Review of the Current Evidence. *Front Endocrinol*. 2021;12:749050. doi: 10.3389/fendo.2021.749050
3. Еганиян Р.А. Роль неалкогольной жировой болезни печени в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *КардиоСоматика*. 2018;9(1):47-53. eLIBRARY ID: 32848187 EDN: YWYHYG
4. Fresneda S., Abbate M., Busquets-Cortés C., López-González A., Fuster-Parra P., Bennasar-Veny M., et al. Sex and age differences in the association of fatty liver index-defined non-alcoholic fatty liver disease with cardiometabolic risk factors: a cross-sectional study. *Biol Sex Differ*. 2022;13(1):64. doi: 10.1186/s13293-022-00475-7
5. Pennisi G., Di Marco V., Buscemi C., Mazzola G., Randazzo C., Spatola F., et al. Interplay between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk in an asymptomatic general population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(9):2389-2396. doi: 10.1111/jgh.15523
6. Sharma N., Sircar A., Anders H-J., Gaikwad A.B. Cross-talk between kidney and liver in non-alcoholic fatty liver disease: mechanisms and therapeutic approaches. *Arch Physiol Biochem*. 2022;128(4):1024-1038. doi: 10.1080/13813455.2020.1745851
7. Paik J., Golabi P., Younoszai Z., Mishra A., Trimble G., M. Younoszai Z. Chronic kidney disease is independently associated with increased mortality in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2019;39(2):342-352. doi: 10.1111/liv.13992.
8. Francisco V., Sanz M.J., Real J.T., Marques P., Capuozzo M., Ait Eldjoudi D., et al. Adipokines in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Are We on the Road toward New Biomarkers and Therapeutic Targets? *Biology (Basel)*. 2022;11(8):1237. doi: 10.3390/biology110812372.
9. Zhang X, Wu M, Liu Z, Yuan H, Wu X, Shi T, et al. Increasing prevalence of NAFLD/NASH among children, adolescents and young adults from 1990 to 2017: a population-based observational study. *BMJ Open*. 2021;11(5):e042843. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042843.
10. Чулков В.С., Сумеркина В.А., Абрамовских О.С., Чулков В.С. Частота неалкогольной жировой болезни печени у молодых пациентов с абдоминальным ожирением на фоне артериальной гипертензии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;11(111):42-45. eLIBRARY ID: 22565533 EDN: SZUVRD
11. Boutari C., Mantzoros C.S. Adiponectin and leptin in the diagnosis and therapy of NAFLD. *Metabolism*. 2020;103:154028. doi: 10.1016/j.metabol.2019.154028
12. Ягода А.В., Гейвандова Т.В., Рогова С.Ш., Гейвандова Н.И. Полиморфизм гена рецептора лептина и лептинорезистентность при неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с ожирением. *Эффективная Фармакотерапия*. 2019;15(18): 82-87. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-18-82-87
13. Канорский С.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные подходы к диагностике и лечению. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(3):18-29. doi: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-18-29.

14. Mantovani A., Csermely A., Petracca G., Beatrice G., Corey K.E., Simon T.G., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(11):903-913. doi: 15.1016/S2468-1253(21)00308-3
15. Villela-Nogueira C., Leite N., Cardoso C., Salles G. NAFLD and Increased Aortic Stiffness: Parallel or Common Physiopathological Mechanisms? *IJMS.* 2016;17(4):460. doi: 10.3390/ijms17040460
16. Jaruvongvanich V., Chenbhanich J., Sanguankeo A., Rattanawong P., Wijarnpreecha K., Upala S. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(9):28-35. doi: 10.1097/MEG.0000000000000909
17. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., Hirst J.A., O'Callaghan C.A., Lasserson D.S., et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765
18. Bugianesi E. Fatty liver disease: putting the spotlight on a silent menace for young adults. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(3):236-238. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30420-0
19. Okur G., Karacaer Z. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in healthy young persons. *North Clin Istanbul.* 2016;3(2):111-117. doi: 10.14744/nci.2016.28199
20. Yang M., Geng C.A., Liu X., Guan M. Lipid Disorders in NAFLD and Chronic Kidney Disease. *Biomedicines.* 2021;9(10):1405. doi: 10.3390/biomedicines9101405
21. Byrne C.D., Targher G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. *J Hepatol.* 2020;72(4):785-801. doi: 10.1016/j.jhep.2020.01.013
22. Lonardo A., Mantovani A., Targher G., Baffy G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Chronic Kidney Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical and Research Implications. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022; 23(21):13320. doi: 10.3390/ijms232113320
23. Byrne C.D., Patel J., Scorletti E., Targher G. Tests for diagnosing and monitoring non-alcoholic fatty liver disease in adults. *BMJ.* 2018;k2734. doi: 10.1136/bmj.k2734
24. Yu X., Chen C., Guo Y., Tong Y., Zhao Y., Wu L., et al. High NAFLD fibrosis score in non-alcoholic fatty liver disease as a predictor of carotid plaque development: a retrospective cohort study based on regular health check-up data in China. *Annals of Medicine.* 2021;53(1):1621-1631. doi: 10.1080/07853890.2021.1974081
25. Ábel T. *Nonalcoholic Fatty Liver Disease.* Bentham Science Publishers; 2017.
26. Abeyssekera K.W.M., Fernandes G.S., Hammerton G., Portal A.J., Gordon F.H., Heron J., et al. Prevalence of steatosis and fibrosis in young adults in the UK: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(3):295-305. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30419-4
27. Saki S., Saki N., Poustchi H., Malekzadeh R. Assessment of Genetic Aspects of Non-alcoholic Fatty Liver and Premature Cardiovascular Events. *Middle East J Dig Dis.* 2020;12(2):65-88. doi: 10.34172/mejdd.2020.166
28. Shabalala S.C. The effect of adiponectin in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the potential role of polyphenols in the modulation of adiponectin signaling. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110785. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110785
29. Costa-Urrutia P., Abud C., Franco-Trecu V., Colistro V., Rodríguez-Arellano M.E., Granados J., et al. Genetic susceptibility to pre diabetes mellitus and related association with obesity and physical fitness components in Mexican-Mestizos. *Prim Care Diabetes.* 2018;12(5):416-424. doi: 10.1016/j.pcd.2018.07.005
30. Targher G., Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(5):297-310. doi: 10.1038/nrneph.2017.16
31. Saremi L., Lotfipanah S., Mohammadi M., Hosseinzadeh H., Fathi-Kazerooni M., Johari B., et al. The Pro12Ala polymorphism in the PPAR- γ 2 gene is not associated with an increased risk of NAFLD in Iranian patients with type 2 diabetes mellitus. *Cell Mol Biol Lett.* 2019;24:12. doi: 10.1186/s11658-019-0138-0
32. Su.Y., Liu Z., Yang L., Li Y., Jiang S., Yao H., et al. PPAR γ gene Pro12Ala variants reduce the risk of obese individuals to non-alcoholic fatty liver: A study in Uyghur Chinese population residing in Northwestern China. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020;44(6):894-904. doi: 10.1016/j.clinre.2020.02.005
33. An B.Q., Lu L.L., Yuan C., Xin Y.N., Xuan S.Y. Leptin Receptor Gene Polymorphisms and the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Coronary Atherosclerosis in the Chinese Han Population. *Hepat Mon.* 2016;16(4):e35055. doi: 10.5812/hepatmon.35055
34. Stahl E.P., Dhindsa D.S., Lee S.K., Sandesara P.B., Chalasani N.P., Sperling L.S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019;73(8):948-963. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.050
35. Shafi K.M., Misra A. From non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) to metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD): A journey over 40 years. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):695-696. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.019
36. Чулков В.С., Гаврилова Е.С., Чулков В.С., Панкова Е.Д., Ленец Е.А., Ткаченко Е.А. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: акцент на коррекцию поведенческих факторов риска. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26(S3): 67-72. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4278
37. El Hadi H., Di Vincenzo A., Vettor R., Rossato M. Cardio-Metabolic Disorders in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *IJMS.* 2019;20(9):2215. doi: 10.3390/ijms20092215

Информация об авторах

Чулков Василий Сергеевич, д.м.н., доцент, и.о. Директора института медицинского образования, ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», Великий Новгород, Россия; ORCID: 0000-0002-0952-6856. e-mail: vschulkov@rambler.ru

Панкова Екатерина Дмитриевна, аспирант 2-го года обучения кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0002-6301-7630. e-mail: katerinachelsma@yandex.ru

Краснопева Наталья Дмитриевна, старший лаборант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский

Information about the authors

Chulkov Vasilii S., Dr. Sci. (Med), Associated Professor, Yaroslavlthe-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia. ORCID: 0000-0002-0952-6856. e-mail: vschulkov@rambler.ru

Pankova Ekaterina D., post-graduate student of the 2nd year of study of the Department of Faculty Therapy, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6301-7630. e-mail: katerinachelsma@yandex.ru

Krasnopeeva Natalya D., Senior Laboratory Assistant, Department of Faculty Therapy, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 00009-0009-4379-5695. e-mail: 22natali88@mail.ru

государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0009-0009-4379-5695. e-mail: 22natali88@mail.ru

Чулков Владислав Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0002-1948-8523. e-mail: vlad.chulkov.1989@mail.ru

Chulkov Vladislav S., Cand. Sci. (Med), Associate professor of the Department of Faculty Therapy, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1948-8523. e-mail: vlad.chulkov.1989@mail.ru

Получено / Received: 12.06.2023

Принято к печати / Accepted: 05.07.2023

© Коллектив авторов, 2023
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-22-26

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА НА БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Г.Н. Тарасова¹, А.Д. Зубова²

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

²Медико-санитарная часть МВД России по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

Воспалительные заболевания кишечника представляют гетерогенную группу хронических заболеваний, возникающих в результате нарушения процессов взаимодействия иммунной системы слизистой оболочки и комменсальной экосистемы толстой кишки. Ключевая роль микробиоты кишечника в патогенезе язвенного колита, а также определение её как фактора, детерминистически влияющего на статус иммунной активации и тяжесть заболевания, подтверждается многими исследованиями. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что неантибактериальные препараты способны модулировать состав кишечной микробиоты, что в свою очередь может определять эффективность фармакологической терапии и клинический исход. В статье представлен обзор литературы по теме влияния на бактериальное сообщество толстой кишки препаратов, используемых в терапии язвенного колита.

Ключевые слова: обзор, микробиота, язвенный колит.

Для цитирования: Тарасова Г.Н., Зубова А.Д. Влияние терапии язвенного колита на бактериальный профиль микробиоты толстой кишки. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023;4(3):22-26. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-22-26

Контактное лицо: Анна Дмитриевна Зубова, anna-d-zubova@yandex.ru.

IMPACT OF ULCERATIVE COLITIS THERAPY ON THE BACTERIAL PROFILE OF THE INTESTINAL MICROBIOTA

G.N. Tarasova¹, A.D. Zubova²

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia for the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia

Inflammatory bowel diseases represent a heterogeneous group of chronic diseases occurring as a result of disruption of interaction processes between the mucosal immune system and the colon commensal ecosystem. The key role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of ulcerative colitis, as well as its definition as a deterministic factor influencing the status of immune activation and the severity of the disease, is confirmed in many studies. Accumulating evidence suggests that non-antibacterial drugs are able to modulate the composition of the intestinal microbiota, which in turn may determine the effectiveness of pharmacological therapy and the clinical outcome. The article presents a review of literature on the impact of drugs used in the treatment of ulcerative colitis on the bacterial community of the colon.

Keywords: review, microbiota, ulcerative colitis.

For citation: Tarasova G.N., Zubova A.D. Impact of ulcerative colitis therapy on the bacterial profile of the intestinal microbiota. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2023;4(3):22-26. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-22-26

Corresponding author: Anna D. Zubova, anna-d-zubova@yandex.ru.

Современный взгляд на воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) — был сформирован в результате последних достижений в области генетики, иммунологии и активного изучения микробиома кишечника. ЯК представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание,

опосредованное скоординированным взаимодействием иммунной системы, генетических и экологических факторов, а также комменсальной экосистемы толстой кишки [1]. Концепция патогенеза ЯК иллюстрирует обусловленные дисбиозом (патологическими изменениями в кишечном микробиоме) дефектные микробные

функции, вызывающие у генетически предрасположенных лиц атипичный иммунный ответ и развитие хронического воспаления [2].

Толстокишечный микробиом формирует сложное и динамичное сообщество простейших, грибов, вирусов и преимущественно бактерий, включающее, по оценкам, более 5 млн уникальных генов и более 100 трлн клеток [3]. Количество бактериальных видов варьируется от 500 до нескольких тысяч. Технология изучения кишечной микробиоты путём секвенирования бактериального гена 16S рибосомальной РНК позволила выяснить, что около 90% представителей относятся к двум основным типам — *Firmicutes* (51%) и *Bacteroidetes* (48%), — а остальные 10% распределены среди *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia* [4, 5].

В настоящее время активно изучается роль кишечной микробиоты в развитии ВЗК, а также дисбиотические вариации бактериального сообщества у пациентов с ЯК. По данным литературы, у таких пациентов в микробиотическом составе наблюдается снижение общего микробного разнообразия и изменение количества определенных бактериальных таксономических единиц по сравнению со здоровыми людьми [6, 7]. При этом отмеченные закономерности являются общими в большинстве исследований: наблюдается снижение количества потенциально защитных *Firmicutes* (особенно *Faecalibacterium prausnitzii*), группы *Ruminococci* и *Clostridium* кластеров IV, XIVa, XVIII, а также увеличение *Proteobacteria* (*Escherichia coli*), *Fusobacteria* (*Fusobacterium varium*) [7, 8].

Х. Х. He et al. (2021) продемонстрировали спектр изменений в бактериальной флоре в зависимости от активности патологического процесса в толстой кишке. Так, у пациентов с рецидивом ЯК количество *Proteobacteria* значительно увеличивалось, а в стадии ремиссии — уменьшалось; *Firmicutes*, напротив, демонстрировали противоположную закономерность. Кроме того, с увеличением тяжести воспаления кишки относительное количество некоторых семейств, таких как *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, а также α -разнообразие кишечных бактерий снижались, в то время как у представителей *Escherichia* и *Shigella* был зафиксирован рост [9]. Поскольку изменения в структуре микробиоты при ЯК могут формироваться как вследствие заболевания, так и после воздействия терапии, вопрос об их причинно-следственной связи остается открытым [10].

Накапливаются данные о том, что измененная кишечная микробиота участвует в инициации воспалительного ответа, индуцируя Т-хелперы (Th) 1, 2, 9, 17 и врожденные лимфоидные клетки для производства провоспалительных цитоки-

нов, таких как интерферон- γ , интерлейкин-17 и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) [11]. G. J. Britton et al. (2019) охарактеризовали иммунные реакции, индуцированные колонизацией кишечной микробиотой человека, стерильных мышей. На гнотобиотической модели колита они показали, что перенос микробиоты пациентов с ВЗК стерильным мышам по сравнению с микробиотой от здоровых доноров увеличивал количество кишечных клеток Th17 и Th2 и уменьшал количество клеток ROR γ t (RAR-related orphan receptor gamma) и Treg, что опосредовало восприимчивость к колиту у мышей [12].

Анализ исследований последних лет позволяет утверждать, что регуляция воспалительного статуса у пациентов с ЯК имеет связь с изменением структуры бактериального сообщества толстой кишки, а таксономический и функциональный состав кишечного микробиома играет роль в формировании ответа на терапию заболевания [13].

Основными группами препаратов, обладающих терапевтическим потенциалом в лечении ЯК, являются 5-аминосалицилаты (5-АСК), глюкокортикостероиды (ГКС), иммуномодуляторы и биологические препараты. Их лечебное действие основано на системной иммуномодуляции или воздействии на специфические цитокины в воспалительном каскаде [14]. Обзор недавних исследований показал, что профиль толстокишечной микробиоты может иллюстрировать множество возможных изменений, опосредованных применением этих лекарственных средств.

Производные 5-АСК являются первой линией препаратов для индукции ремиссии и поддерживающей терапии у пациентов с ЯК легкой и средней степени тяжести. Модельные доклинические исследования демонстрируют изменения структуры бактериального сообщества толстой кишки при использовании 5-АСК. Так, в работе S.A. Cevallos et al. (2021) у мышей с колитом, вызванным декстрансульфатом натрия (DSS), применение 5-АСК привело к уменьшению проявлений воспалительной реакции и снижению количества *Escherichia coli* [15].

У пациентов с ЯК при приёме месалазина в исследовании L. Dai et al. (2020) отмечено снижение количества представителей родов *Escherichia-Shigella*, *Enterococcus* и *Citrobacter* и увеличение *Megamonas* (*Eubacterium*), *Roseburia*, *Parabacteroides*, *Butyricoccus*. Интересным представляется тот факт, что относительное количество *Bacillus*, *Enterococcus* и *Streptococcus*, сниженное применением 5-АСК, показало значительную положительную корреляцию с оценкой Мейо и течением заболевания, а количество *Butyricoccus*, *Parabacteroides* и *Pseudomonas* увеличивалось под действием месалазина и, напротив, имело отрицательную корреляцию с индек-

сом активности заболевания [16].

Препаратами выбора для пациентов, не отвечающих на терапию 5-АСК, являются ГКС [17]. Данные об их влиянии на бактериальный профиль толстой кишки ограничены и отображены в немногочисленных исследованиях. Так, в экспериментальной работе T. Atherly et al. (2019) продемонстрировано влияние преднизона, пролекарства преднизолона на бактериальную популяцию кишечника у собак. Авторами было отмечено увеличение количества *Bifidobacteria (Actinobacteria)*, *Streptococci (Firmicutes)* и *Faecalibacterium species (Firmicutes)* [18]. Интегративный анализ кишечной микробиоты мышей в исследовании J. Zhang et al. (2021) показал снижение относительной численности родов *Eisenbergiella* и *Clostridium XIVb* (относятся к *Firmicutes*) и *Alistipes (Bacteroidetes)* после 6-недельного лечения преднизолоном [19].

В крупном исследовании M. Schimer et al. (2018) проводили наблюдение за педиатрическими пациентами с ЯК в течение одного года после начала лечения (терапия проводилась 5-АСК (месалазин) или кортикостероидами (КС), а затем месалазином) и анализировали микробный профиль. Явный сдвиг в таксономическом составе сопровождался изменением активности заболевания и уровня кальпротектина в кале после начала терапии. У пациентов, получавших КС и достигших ремиссии на 4-й неделе, увеличилась численность актиномицетов (но снизилась у пациентов с устойчивым заболеванием), а несколько видов показали значительные различия в их средней численности между этими группами (Wilcoxon, $p < 0,05$): *Bifidobacterium*, *Fusobacterium*, *Dialister*, *Blautia*, *Ruminococcaceae*, *Eikenella* [20].

Иммуномодуляторы, применяющиеся в лечении ЯК, включают тиопурины (азатиоприн и меркаптопурин), метотрексат и ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А и такролимус) [21]. В исследовании F. Liu et al. (2017) изучалось влияние азатиоприна и меркаптопурина на рост культивированных бактерий, ассоциированных с ВЗК — 15 штаммов 5 видов бактерий (*Campylobacter concisus*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli*). Согласно полученным данным, оба препарата подавляли рост *Bacteroides fragilis* и *Bacteroides vulgatus*, азатиоприн показал более высокую эффективность в ингибировании роста *Campylobacter concisus* и *Escherichia coli*, при этом значительного влияния на *Enterococcus faecalis* препараты не оказали [22].

Малочисленные исследования описывают влияние применения метотрексата на бактериальное сообщество толстой кишки. В. Zhou et al. (2018) характеризуют индуцированные метотрексатом изменения в микробиоте мы-

шей в виде снижения α -разнообразия, резко сокращения семейства *Ruminococcaceae* и *Bacteroidetes*, а также увеличение представителей *Lachnospiraceae* [23]. Другое исследование M. P. M. Letertre et al. (2020) на здоровых самцах крыс показало, что лечение низкими дозами метотрексата повышает концентрацию *Firmicutes* по сравнению с *Bacteroidetes*, а высокие дозы увеличивают количество *Peptostreptococcaceae (Firmicutes)*, *Porphyromonadaceae (Bacteroidetes)* и снижают уровни *Clostridium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus (Firmicutes)* и *Bifidobacterium (Actinobacteria)* [24].

Ингибиторы кальциневрина — циклоспорин А и такролимус — являются иммунодепрессантами, используемыми в терапии резистентного к стероидам острого тяжелого ЯК [25]. Интересные результаты получены С. O'Reilly et al. (2020), которые оценивали влияние циклоспорина А, инкапсулированного в минисферы, на разнообразие и относительную численность кишечной микробиоты в модели толстой кишки и у здоровых добровольцев. Было установлено, что циклоспорин А не влиял на α - и β -разнообразие фекальной микробиоты как *in vivo* у здоровых людей, который препарат вводили в течение 7 дней, так и в условиях ферментации *ex vivo* [26].

Значительные изменения в микробиоте кишечника мышей под влиянием такролимуса наблюдались в исследовании Z. Zhang et al. (2018). На уровне родов количество *Allobaculum (Firmicutes)*, *Bacteroides (Bacteroidetes)* и *Lactobacillus (Firmicutes)* было значительно выше в группе такролимуса по сравнению с контролем. Согласно полученным результатам, только в группе лечения высокими дозами препарата наблюдались значительные изменения в микробиоте кишечника, из чего авторы делают вывод, что такролимус оказывает на неё дозозависимое действие [27].

Применение биологических агентов, включающих ингибиторы провоспалительных цитокинов и антагонисты интегрин, позволило повысить эффективность терапии ЯК у пациентов, резистентных к традиционным терапевтическим подходам. Инфликсимаб, адалимумаб и голимумаб представляют собой антитела к ФНО- α , тофациитиниб — ингибитор янус-киназ (JAK), ведолизумаб — является антагонистом интегрин [28]. Обзор немногочисленных исследований по теме влияния биологических препаратов на состав кишечной микробиоты показал, что индуцированные изменения бактериального сообщества имеют общие закономерности и существенно не различаются среди биологических агентов. Все они опосредовали уменьшение относительной численности *Escherichia* и *Enterococcus*, а также увеличение представителей родов, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs) [29].

В проспективном исследовании G. Seong et al. (2020) в результате 8 недель применения инфликсимаба кишечная микробиота пациентов, ответивших на лечение и имеющих заживление слизистой оболочки, характеризовалась повышенным видовым α - и β -разнообразием и увеличением таксономического состава типов *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, в частности, представителей *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Blautia* и низкой численностью *Prevotella*. Авторы делают вывод, что состав микробиоты кишечника связан с реакцией на применение анти-ФНО- α и рассматривают потенциал фекальной микробиоты в качестве индикатора ответа на лечение [30]. В исследовании Y. Zhou et al. (2018) у пациентов, ответивших на лечение инфликсимабом, наблюдалось восстановление α -разнообразия кишечной микробиоты и значительное увеличение относительной численности *Clostridiales* по сравнению с группой пациентов, у которых произошел рецидив заболевания [31].

Первичное отсутствие ответа после завершения индукционного периода терапии адалимумабом или инфликсимабом у пациентов с ВЗК в исследовании H. Alatawi et al. (2022) характеризовалось снижением биоразнообразия, увеличением условно-патогенной микробиоты и снижением численности бактерий, продуцирующих SCFA (*Anaerostipes*, *Coprococcus*, *Lachnospira*, *Roseburia* и *Ruminococcus*). Биомаркеры, которые были идентифицированы авторами как предикторы отсутствия клинического ответа, включали *Klebsiella*, *Eubacteriaceae*, *Bifidobacterium animalis* и *Muribaculaceae* [32].

Изучение влияния на микробиоту антител, нацеленных на интегрин, проводилось в исследова-

нии A.N. Ananthakrishnan et al. (2017). Значительных дифференциальных изменений в таксонах не отмечено, однако у пациентов с ЯК, не достигших ремиссии при применении ведолизумаба, наблюдалось увеличение *Streptococcus salivarium* [33].

M. Effenberger et al. (2020) предположили, что показатели разнообразия кишечного микробиома функционально не отражают основные метаболические изменения, которые могут свидетельствовать о терапевтическом результате. Авторами было показано, что применение как азатиоприна, так и анти-ФНО агентов у пациентов с ЯК, достигших клинико-эндоскопической ремиссии, сопровождается восстановлением микробного разнообразия кишечника, а также повышенной продукцией бутирата, по сравнению с пациентами без ремиссии [34].

На сегодняшний день формируется понимание микробиома кишечника как влиятельного динамического сообщества и инструктора иммунитета слизистой оболочки, который можно использовать в диагностических и терапевтических целях. Взаимодействие микробиоты кишечника и лекарственных препаратов при ЯК всё ещё остается сложным и открытым вопросом. Обзор литературы по данной теме продемонстрировал многообещающие перспективные направления в изучении опосредованной неантибиотическими препаратами модуляции микробиоты, необходимые для улучшения терапевтических эффектов и клинических результатов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Graham D.B., Xavier R.J. Pathway Paradigms Revealed from the Genetics of Inflammatory Bowel Disease. *Nature*. 2020;578(7796):527-539. doi: 10.1038/s41586-020-2025-2.
- Lane E.R., Zisman T.L., Suskind D.L. The microbiota in inflammatory bowel disease: current and therapeutic insights. *Journal of Inflammation Research*. 2017;10:63-73. doi: 10.2147/JIR.S116088.
- Crouwel F., Buijter H.J., Boer N.K. Gut microbiota-driven drug metabolism in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;15(2):307-315. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa143.
- Mentella M.C., Scaldaferrri F., Pizzoferrato M., Gasbarrini A., Miggiano G.A. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. *Nutrients*. 2020;12(4):944. doi: 10.3390/nu12040944.
- Sultan S., El-Mowafy M., Elgaml A., Ahmed T., Hassan H., Motawea W. Metabolic Influences of Gut Microbiota Dysbiosis on Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:715506. doi: 10.3389/fphys.2021.715506.
- Ni J., Wu G.D., Albenberg L., Tomov V.T. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2017;14(10):573-584. doi: 10.1038/nrgastro.2017.88.
- Lee M., Chang E.B. Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and the Microbiome-Searching the Crime Scene for Clues. *Gastroenterology*. 2021;160(2):524-537. doi: 10.1053/j.gastro.2020.09.056.
- Oka A., Sartor B. Microbial-Based and Microbial-Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020;65(3): 757-788. doi: 10.1007/s10620-020-06090-z.
- He X.X., Li H.H., Yan P.G., Meng X.C., Chen C.Y., Li K.M. et al. Relationship between clinical features and intestinal microbiota in Chinese patients with ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(28):4722-4737. doi: 10.3748/wjg.v27.i28.4722.
- López R.L., Burgos M.J., Gálvez A., Pulido R.P. The human gastrointestinal tract and oral microbiota in inflammatory bowel disease: a state of the science review. *APMIS*. 2017;125(1):3-10. doi: 10.1111/apm.12609.
- Xu J., Chen N., Wu Z., Song Y., Zhang Y., Wu N., et al. 5-Aminosalicylic Acid Alters the Gut Bacterial Microbiota in Patients With Ulcerative Colitis. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9:1274. doi: 10.3389/fmicb.2018.01274.

12. Britton G.J., Contijoch E.J., Mogno I., Vennaro O.H., Llewellyn S.R., Ng R., et al. Microbiotas from Humans with Inflammatory Bowel Disease Alter the Balance of Gut Th17 and ROR γ t+ Regulatory T Cells and Exacerbate Colitis in Mice. *Immunity*. 2019;50(1):212-224.e4. doi: 10.1016/j.immuni.2018.12.015.
13. Vila A.V., Collij V., Sanna S., Sinha T., Imhann F., Bourgonje A.R., et al. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nature*. 2020;11(1):362. doi: 10.1038/s41467-019-14177-z.
14. Seyedian S.S., Nokhostin F., Malamir M.D. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *Journal of Medicine and Life*. 2019;12(2):113-122. doi: 10.25122/jml-2018-0075.
15. Cevallos S.A., Lee J.Y., Velazquez E.M., Foegeding N.J., Shelton C.D., Tiffany C.R., et al. 5-Aminosalicylic Acid Ameliorates Colitis and Checks Dysbiotic Escherichia coli Expansion by Activating PPAR- γ Signaling in the Intestinal Epithelium. *mBio*. 2021;12(1):e03227-20. doi: 10.1128/mBio.03227-20.
16. Dai L., Tang Y., Zhou W., Dang Y., Sun Q., Tang Z., et al. Gut Microbiota and Related Metabolites Were Disturbed in Ulcerative Colitis and Partly Restored After Mesalamine Treatment. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;11:620724. doi: 10.3389/fphar.2020.620724.
17. Kucharzik T., Koletzko S., Kannengiesser K., Dignass A. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2020;117(33-34):564-574. doi: 10.3238/arztebl.2020.0564.
18. Atherly T., Rossi G., White R., Seo Y.J., Wang C., Ackermann M., et al. Glucocorticoid and dietary effects on mucosal microbiota in canine inflammatory bowel disease. *PLOS One*. 2019;14(12):e0226780. doi: 10.1371/journal.pone.0226780.
19. Zhang J., Feng D., Law H.K., Wu Y., Zhu G.H., Huang W.Y., et al. Integrative Analysis of Gut Microbiota and Fecal Metabolites in Rats after Prednisone Treatment. *Microbiology Spectrum*. 2021;9(3):e0065021. doi: 10.1128/Spectrum.00650-21.
20. Schirmer M., Denson L., Vlamakis H., Franzosa E.A., Thomas S., Gotman N.M., et al. Compositional and Temporal Changes in the Gut Microbiome of Pediatric Ulcerative Colitis Patients Are Linked to Disease Course. *Cell Host & Microbe*. 2018;24(4):600-610.e4. doi: 10.1016/j.chom.2018.09.009.
21. Cai Z., Wang S., Li J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:765474. doi: 10.3389/fmed.2021.765474.
22. Liu F., Ma R., Riordan S.M., Grimm M.C., Liu L., Wang Y., et al. Azathioprine, Mercaptopurine, and 5-Aminosalicylic Acid Affect the Growth of IBD-Associated Campylobacter Species and Other Enteric Microbes. *Frontiers in Microbiology*. 2017;8:527. doi: 10.3389/fmicb.2017.00527.
23. Zhou B., Xia X., Wang P., Chen S., Yu C., Huang R., et al. Induction and Amelioration of Methotrexate-Induced Gastrointestinal Toxicity are Related to Immune Response and Gut Microbiota. *EBioMedicine*. 2018;33:122-133. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.06.029.
24. Letertre M.P., Munjoma N., Wolfer K., Pechlivanis A., McDonald J.A., Hardwick R.N., et al. A Two-Way Interaction between Methotrexate and the Gut Microbiota of Male Sprague-Dawley Rats. *Journal of Proteome Research*. 2020;19(8):3326-3339. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00230.
25. Hoffmann P., Wehling C., Krisam J., Pfeiffenberger J., Belling N., Gauss A. et al. Performance of tacrolimus in hospitalized patients with steroid-refractory acute severe ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2019;25(13):1603-1617. doi: 10.3748/wjg.v25.i13.1603.
26. O'Reilly C., O'Sullivan O., Cotter P.D., O'Connor P.M., Shanahan F., Cullen A., et al. Encapsulated cyclosporine does not change the composition of the human microbiota when assessed ex vivo and in vivo. *Journal of Medical Microbiology*. 2020;69(6):854-863. doi: 10.1099/jmm.0.001130.
27. Zhang Z., Liu L., Tang H., Jiao W., Zeng S., Xu Y. et al. Immunosuppressive effect of the gut microbiome altered by high-dose tacrolimus in mice. *American Journal of Transplantation*. 2018;8(7):1646-1656. doi: 10.1111/ajt.14661.
28. Pantavou K., Yiallourou A.I., Piovani D., Evripidou D., Danese S., Peyrin-Biroulet L., et al. Efficacy and safety of biologic agents and tofacitinib in moderate-to-severe ulcerative colitis: A systematic overview of meta-analyses. *United European Gastroenterology Journal*. 2019;7(10):1285-1303. doi: 10.1177/2050640619883566.
29. Estevinho M.M., Rocha C., Correia L., Lago P., Ministro P., Portela F., et al. Features of Fecal and Colon Microbiomes Associate With Responses to Biologic Therapies for Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(5):1054-1069. doi: 10.1016/j.cgh.2019.08.063.
30. Seong G., Kim N., Joung J.G., Kim E.R., Chang D.K., Chun J., et al. Changes in the Intestinal Microbiota of Patients with Inflammatory Bowel Disease with Clinical Remission during an 8-Week Infliximab Infusion Cycle. *Microorganisms*. 2020;8(6):874. doi: 10.3390/microorganisms8060874.
31. Zhou Y., Xu Z. Z., He Y., Yang Y., Liu L., Lin Q., et al. Gut Microbiota Offers Universal Biomarkers across Ethnicity in Inflammatory Bowel Disease Diagnosis and Infliximab Response Prediction. *mSystems*. 2018;3(1):e00188-17. doi: 10.1128/mSystems.00188-17.
32. Alatawi H., Mosli M., Saadah O.I., Annese V., Al-Hindi R., Alatawy M., et al. Attributes of intestinal microbiota composition and their correlation with clinical primary non-response to anti-TNF- α agents in inflammatory bowel disease patients. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2022;22(3):412-426. doi: 10.17305/bjbms.2021.6436.
33. Ananthakrishnan A.N., Luo C., Yajnik V., Khalili H., Garber J.J., Stevens B.W., et al. Gut Microbiome Function Predicts Response to Anti-integrin Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. *Cell Host & Microbe*. 2017;21(5):603-610.e3. doi: 10.1016/j.chom.2017.04.010.
34. Effenberger M., Reider S., Waschina S., Bronowski C., Enrich B., Adolph T.E., et al. Microbial Butyrate Synthesis Indicates Therapeutic Efficacy of Azathioprine in IBD Patients. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021;15(1):88-98. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa152.

Информация об авторах

Тарасова Галина Николаевна, профессор, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, doctor-gastro@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4054-9180.

Зубова Анна Дмитриевна, врач-терапевт Медико-санитарной части МВД России по Ростовской области, anna-d-zubova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9268-3827.

Information about the authors

Tarasova Galina N., Dr.Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propedeutics, Rostov State Medical University, doctor-gastro@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4054-9180.

Zubova Anna D., Physician, Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia for the Rostov Region, anna-d-zubova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9268-3827.

Получено / Received: 27.05.2023

Принято к печати / Accepted: 07.06.2023

© Коллектив авторов, 2023

DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-27-35

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАННАБИНОИДОВ

А.В. Сафроненко, Н.Ю. Саенко, В.П. Землякова, С.К. Кварацхелия, М.В. Дольникова*ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия*

В настоящем обзоре представлена имеющаяся информация за последнее время о свойствах эндогенных и экзогенных каннабиноидов, возможных механизмах их действия и эффектах. В работе отражен зарубежный опыт использования препаратов (каннабиноидов) по рекомендованным показаниям, а также возможное перспективное действие для расширения их клинического применения.

Ключевые слова: эндоканнабиноиды, эндоканнабиноидные рецепторы, каннабидиол, тетрагидроканнабинол, обзор.

Для цитирования: Сафроненко А.В., Саенко Н.Ю., Землякова В.П., Кварацхелия С.К., Дольникова М.В. Фармакологические аспекты каннабиноидов. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(3):27-35. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-27-35

Контактное лицо: Владислава Павловна Землякова, vladazemlyakova@gmail.com.

PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF CANNABINOIDS

A.V. Safronenko, N.Yu. Saenko, V.P. Zemliakova, S.K. Kvaratskheliia, M.V. Dolnikova*Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia*

This review presents recently available information on the properties of endogenous and exogenous cannabinoids, their possible mechanisms of action and effects. The article reflects foreign experience in the use of cannabinoid preparations for the recommended indications, as well as possible promising effects for the expansion of their clinical use.

Keywords: endocannabinoids, endocannabinoid receptors, cannabidiol, tetrahydrocannabinol, review.

For citation: Safronenko A.V., Saenko N.Yu., Zemliakova V.P., Kvaratskheliia S.K., Dolnikova M.V. Pharmacological aspects of cannabinoids. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(3):27-35. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-27-35

Corresponding author: Vladislava P. Zemliakova, vladazemlyakova@gmail.com.

Введение и историческая справка

Каннабиноиды — группа соединений, содержащихся в растениях рода каннабис. Каннабис знаком миру под такими терминами, как марихуана, гашиш (смола индийской конопли), ганджа, анаша и др. Он выращивается во многих странах земного шара и наиболее известен по своему влиянию на сознание человека.

Помимо своего психодислептического действия, каннабиноиды обладают рядом интересных свойств. Еще с древних времён люди использовали коноплю для изготовления волокон, проведения религиозных обрядов, а также в качестве лекарственного средства.

Первые упоминания о лечебных свойствах каннабиса были найдены в Древнем Китае: в фармакопее «Пен-дзяо-чин» (2700 г. до н.э.) есть сведения о применении каннабиса в лечении ревматических болей, расстройств женской ре-

продуктивной системы, малярии и т. д. В Индии коноплю использовали для лечения невралгии, головной и зубной боли, конвульсий, ревматизма, спазмов, бронхиальной астмы и т. д. [1]. Учёным Римской империи (Плиний Старший и Диоскорид), стран Ближнего и Среднего Востока (Авиценна) также было известно об анальгетическом и противовоспалительном эффектах каннабиса [2].

Значительный вклад в изучение терапевтического потенциала каннабиса внесли европейские медики. В конце первой половины XIX в. ирландский врач Уильям Брук О'Шонесси во время своей службы в Индии (1833–1841) провёл ряд исследований и установил, что каннабис может оказывать положительный эффект при лечении ревматизма, болевых синдромов, судорог, спазмов и скованности при рассеянном склерозе и т. д. [2]. В 1890 г. британский врач Джон Рассел Рейнольдс описал свой опыт работы с каннаби-

сом и установил положительный эффект конопля при лечении невралгии, мигрени, дисменореи и др. [2].

Ключевым моментом в истории изучения каннабиса стало определение структуры основных его химических компонентов. В 1940 г. американский ученый Роджер Адамс выделил каннабидиол (КБД), а в 1964 г. израильский биохимик Рафаэль Мешулам определил структуру дельта-9-тетрагидроканнабинола (ТГК) [3, 4]. В 1988 г. профессор Аллин Хаулетт и аспирант Уильям Дивейн обнаружили первый каннабиноидный рецептор — СВ1 [5]. Наличие рецепторов к фитоканнабиноидам в организме человека предполагает существование и эндогенных лигандов. В связи с этим в 1992 г. был выделен первый эндогенный каннабиноид — N-арахидоноилэтаноламин, или анандамид [6]. Спустя год был открыт второй тип каннабиноидных рецепторов — СВ2, — а в 1995 г. Рафаэль Мешулам с командой учёных идентифицировал второй эндогенный лиганд СВ1 и СВ2 рецепторов — 2-арахидоноилглицерин (2-АГ) [7, 8]. Немаловажным событием в истории медицинского каннабиса стало появление препаратов синтетических каннабиноидов в США: в 1985 г. — дронабинола (Маринол®), в 1992 г. — набилон (Цесамет®) [9].

Таким образом, в настоящее время можно выделить следующие группы каннабиноидов по происхождению:

- экзогенные или растительные (ТГК, КБД и др.);
- эндогенные каннабиноиды (производные арахидоновой кислоты — анандамид и 2-арахидонилглицерин (2-АГ);
- синтетические каннабиноиды (дронабилон, набилон) — вещества, обладающие высоким афинитетом к каннабиноидным рецепторам.

Выделение ТГК и КБД наряду с открытием эндоканнабиноидной системы и её функций позволило точнее определить механизмы развития различных эффектов каннабиса и оценить их терапевтический потенциал.

Эндоканнабиноидная система

Эндоканнабиноидная система включает в себя четыре звена:

1. Рецепторы нескольких видов.
2. Вещества эндогенного происхождения (возможные эндогенные лиганды).
3. Ферменты, которые участвуют в синтезе и разрушении этих веществ.
4. Белковый транспортер эндогенных лигандов.

Каннабиноидные рецепторы

Каннабиноидные рецепторы — это трансмембранные рецепторы, сопряжённые с G-белками нескольких типов (Gi/o, Gs, Gq), которые в свою очередь имеют связь с аденилатциклазой (АЦ) и регулируют преимущественно кальциевые и калиевые каналы [10].

Протеины вида Gi/o, Gs рецепторов СВ1 и СВ2 модулируют количество циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) посредством положительного или отрицательного действия на АЦ соответственно. В свою очередь цАМФ регулирует протеинкиназу А, которая отвечает за координацию контроля клеточных функций и имеет отрицательную связь с К-каналами. Протеин вида Gq положительно связан с Са-каналами, регулируя транспорт ионов кальция (рис. 1).

Благодаря связи трансмембранных рецепторов с ионными каналами регулируется высвобождение как тормозных, так и активирующих медиаторов проведения нервного импульса. В настоящее время, известно о трёх типах каннабиноидных рецепторов: СВ1, СВ2, СВ3 (GPCR55) [10]. В литературе более широко описаны рецепторы двух видов — это СВ1 и СВ2, которые являются наиболее изученными в структуре эндоканнабиноидной системы. В настоящее время появилась информация и о СВ3 (GPCR55), который в экспериментах проявляет себя как типичный рецептор каннабиноидного типа. Кроме этого, имеются сведения о каналах виннилоидного и анкиринового типов, которые играют роль в работе эндоканнабиноидной системы [10].

Рецепторы первого типа располагаются преимущественно в центральной нервной системе (ЦНС) в таких образованиях, как гиппокамп, кора большого мозга, средний мозг, а также мозжечок [11]. Кроме этого, низкое, но значимое их количество было обнаружено на нейронных соматах и дендритах.

Наиболее часто СВ1 расположены на ГАМКергических интернейронах. Тем не менее рецептор первого типа может встречаться в множестве других нейронов, например, в холинергических, глицинергических, серотонинергических и т.д. [12].

Многие «отрицательные» когнитивные расстройства, о которых сообщают люди, использующие каннабиноиды в «рекреационных» целях, и есть следствие воздействия активных веществ на рецепторы первого типа. Это такие последствия, как головные боли, нарушение памяти, тошнота, рвота, потеря ориентации и равновесия в пространстве [13].

Рецепторы второго типа преимущественно расположены на иммунных клетках и в основном направлены на иммуносупрессивный ответ [11]. Но в некоторых исследованиях появилась

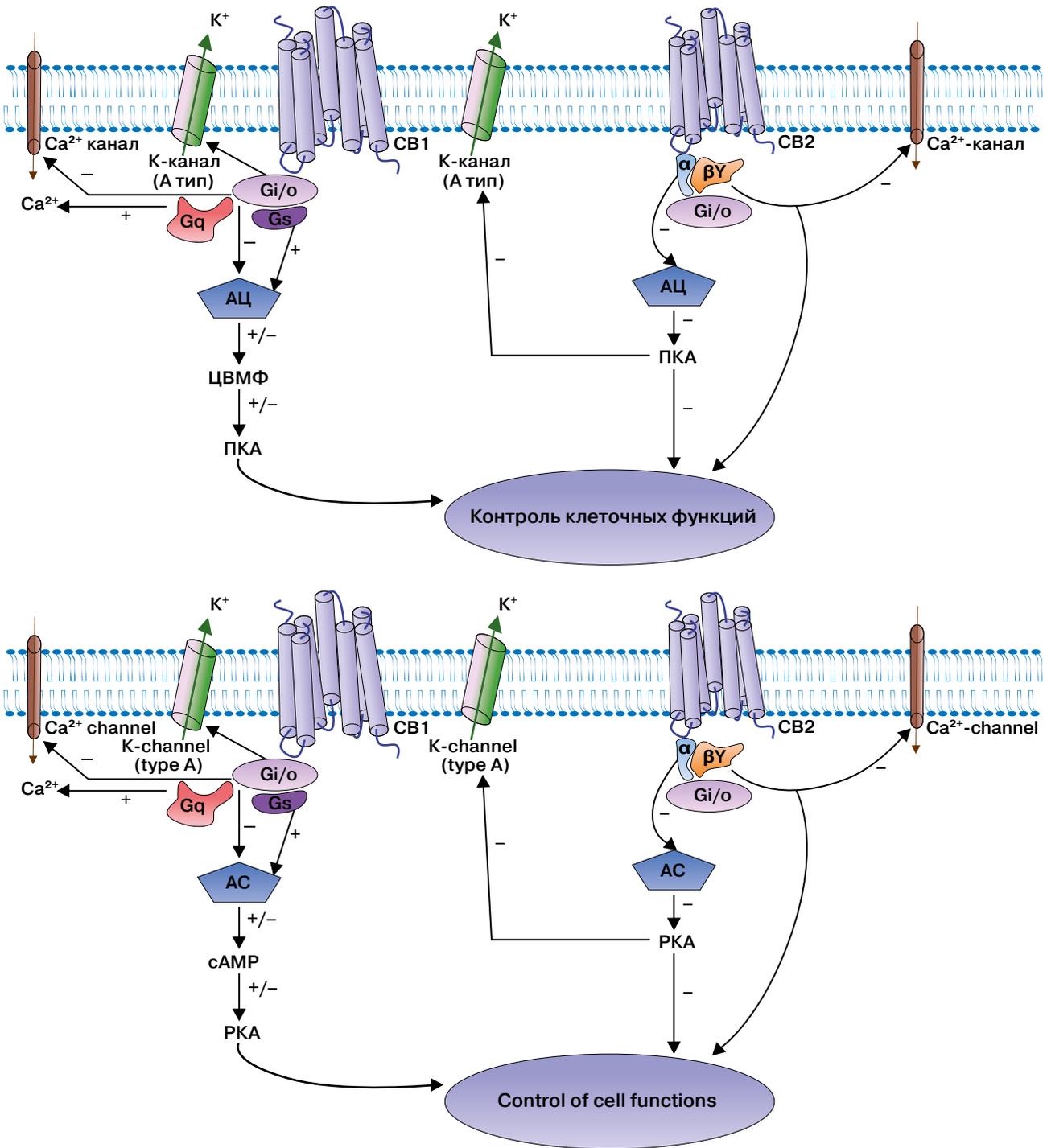


Рисунок 1. Устройство каннабиноидного комплекса. CB1 — каннабиноидный рецептор первого типа, CB2 — каннабиноидный рецептор второго типа, Gi/o, Gs, Gq — фракции G-протеинов, АЦ — аденилатциклаза, цАМФ — циклический аденозинмонофосфат, PKA — протеинкиназа А, K⁺ — калиевые каналы, Ca²⁺ — кальциевые каналы [10].

информации о том, что рецепторы данного типа базируются не только на иммунных клетках, но ещё и могут быть расположены в мозжечке у крыс, костях, жировых клетках, лёгких, яичках и желудочно-кишечном тракте [14].

Более того, недавние исследования подтверждают наличие в организме у крыс так назы-

ваемых рецепторов 3 типа или GPCR55. Данный рецептор может быть активирован эндоканнабиноидами как экзогенного, так и эндогенного происхождения. Также в новых исследованиях говорится о том, что сродство таких веществ как ТГК и анандамид выше к рецептору GPCR55, чем к CB1 и CB2. Исследования, направленные на из-

учение происхождения СВЗ, а также его функций поможет лучше понять его роль в функционировании эндоканнабиноидной системы (ЭКС) [10].

Кроме этого, огромный интерес представляет изучение взаимодействия каннабиноидных рецепторов с функционированием каналов внилоидного и анкиринового типов. Возможно, при взаимодействии эндогенных каннабиноидов, а также каннабиноидов растительного происхождения с каналами меняется заряд мембраны и происходит либо десенсibilизация, либо деполяризация мембраны [10].

Эндоканнабиноиды

После определения мест для связывания растительных каннабиноидов в организме нашли вещества эндогенного происхождения, которые взаимодействуют с этими рецепторами. Эти вещества называются эндоканнабиноидами или эндогенными каннабиноидами, таким образом, возможно, они являются претендентами на роль эндогенных лигандов.

Все эндоканнабиноиды являются веществами липидной природы, а именно производными арахидоновой кислоты. В данном обзоре важно рассказать о двух типах веществ, которые представляют из себя продукты метаболизма арахидоновой кислоты — анандамид (или арахидонилэтаноламид) и 2-АГ. Их синтез необычен, так как эти вещества не синтезируются постоянно, а лишь «по требованию» из липидных предшественников. Под действием специфических ферментов они преобразовываются в тем самые эндоканнабиноиды. Это связано с тем, что эндогенные каннабиноиды, как и классические нейротрансмиттеры, высоколипофильны и растворяются в липидном слое мембраны везикул. В исследованиях говорится о том, что преобразование предшественников в эндогенные вещества происходит под влиянием G белка и большого количества кальция внутри клетки, так как некоторые ферменты, ответственные за синтез эндоканнабиноидов, чувствительны к ионам кальция [14]. Полярная природа эндоканнабиноидов предотвращает их прохождение через клеточные мембраны путем простой диффузии [12]. После высвобождения ЭКБ захватываются специфичным белковым транспортером, который именуется эндоканнабиноидным мембранным транспортёром (ЭМТ), а уже после этого метаболизируются под действием двух основных ферментов. Первый из них — это гидролаза амида жирных кислот или сокращенно FAAH (*fatty acid amide hydrolase*), преимущественно он расщепляет анандамид. Для 2-АГ существует

фермент под названием моноацил-глицерол липаза или MAGL (*monoacyl-glycerol lipase*). Также важно сказать, что эндоканнабиноиды могут метаболизироваться ферментом циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), наиболее известным ферментом в механизме воспаления.

Именно с действием данных специфичных ферментов связано то, что экзогенные каннабиноиды, такие как КБД и ТГК, могут действовать в организме намного дольше, чем ЭКБ, а также иметь эффекты не похожие на эффекты эндогенных каннабиноидов [14].

Более того, те механизмы по которым работают анандамид и 2-АГ разнятся именно из-за их различного синтеза. Как показывают исследования, синтез 2-АГ тесно связан с диацилглицерин липазой (ДАГ), которая существует в двух формах: ДАГ-альфа и ДАГ-бета. Оба соединения играют большую роль в микроглиальном образовании 2-АГ. В свою очередь синтез анандамида происходит на пресинаптической мембране, так как специфический фермент и субстрат находятся именно на пресинаптической мембране.

Именно поэтому ретроградный механизм действия больше присущ 2-АГ, чем анандамиду, который зачастую действует по неретроградному механизму [12].

Несмотря на то, что каннабиноиды эндогенного происхождения направлены на одни и те же рецепторы, их действия разнятся между собой, что и показывает их проявления в различных тестах и экспериментах. 2-АГ был открыт значительно позже, чем анандамид, но именно он является главенствующим веществом в данной системе.

Именно 2-АГ является полным агонистом рецептором как первого, так и второго типа, в отличие от анандамида. Анандамид является частичным агонистом рецепторов первого типа и малоактивен по отношению к рецепторам второго типа [14].

Механизм и принцип действия каннабиноидов на рецепторы

Как сказано ранее, известно о модулирующей роли ЭКБ в высвобождении нейротрансмиттеров. Выделено 3 механизма регуляции данного процесса:

1. Ретроградный.
2. Неретроградный.
3. Нейрон-астроцитарный.

Все эти механизмы влияют на определенные клетки по определенному механизму (рис. 2).

Ретроградный механизм назван в честь того, что рецептор, на который действуют эндоканнабиноиды, находится на пресинаптической

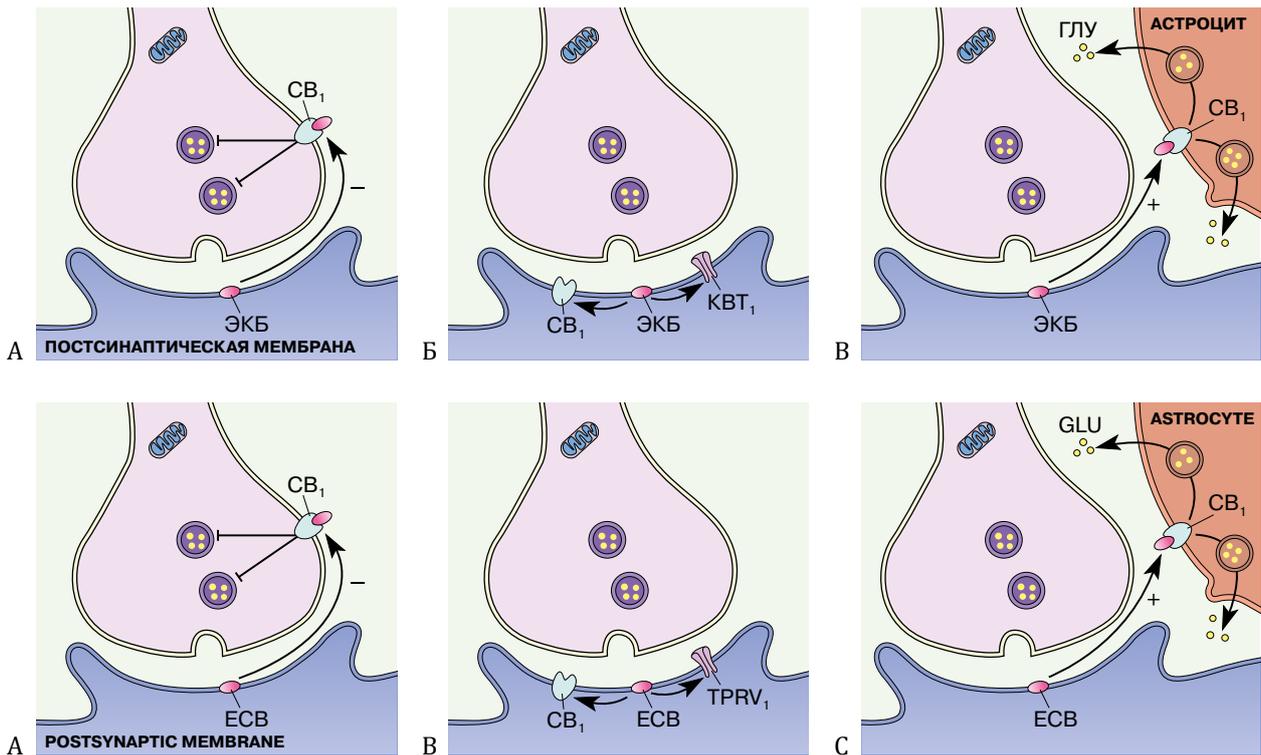


Рисунок 2. Механизмы регуляции высвобождения нейромедиаторов: А — ретроградный механизм, Б — не ретроградный механизм, В — нейрон-астроцитарный механизм. ЭКБ — участок синтеза эндоканнабиоида, СВ1 — каннабиноидный рецептор первого типа, КВТ1 — каналы винилоидного типа 1, ГЛУ — глутаминовая кислота [14].

мембране, а не на постсинаптической (рис. 2А). В свою очередь выделение ЭКБ происходит с постсинаптической мембраны. Данный механизм интересен с точки зрения токсического влияния нейротрансмиттеров на клетки организма. Такая сигнализация вызывает тип краткосрочной синаптической нейрональной пластичности, выключая выход трансмитаера от нескольких секунд до минуты. ЭКБ являются ингибиторами токсического возбуждения — гибели нейронов, которая происходит из-за увеличения содержания в них Ca²⁺ за счёт повышения выделения глутаминовой кислоты и чрезмерной активации глутаматергических механизмов.

Кроме этого, каннабиноиды, агонисты СВ1, ингибируют вольтаж-зависимые кальциевые каналы, снижают активность глутаматергической передачи, тем самым действуя по принципу нейрональной пластичности или нейропластичности. Угнетение передачи нейротрансмиттера агонистами СВ1 лежит в основе нейропротекторного действия каннабиноидной системы [15].

Неретроградный тип действия работает только на постсинаптической мембране, тем самым действуя на рецептор СВ1 и канал винилоидного типа (КВТ1) на той же мембране (рис. 2Б). Данный механизм особенно актуален для анандамида.

Наконец, необычный способ передачи сигнала, при котором эндоканнабиноиды активируют

каннабиноидные рецепторы на мембранах близлежащих астроцитов, что приводит к высвобождению глутамата из глиальных клеток, называется нейрон-астроцитарным (рис. 2В) [14].

Действия каннабиноидов по какому-либо из трёх механизмов приводят к «классической» тетраде каннабиноидов, состоящей из (1) снижения локомоторной активности, (2) гипотермии, (3) каталепсии, и (4) гипоалгезии. Эти эффекты опосредуются в основном рецепторами СВ1, поскольку они блокируются антагонистами данного типа рецепторов и активируются при введении селективного агониста СВ1. Они практически отсутствуют у мышей с нокаутом СВ1 [16].

Каннабидиол и тетрагидроканнабинол, их сходства и различия

КБД и ТГК относятся к группе экзогенных фитоканнабиноидов. Данная группа каннабиноидов обладают высокой липофильностью и имеют низкую биодоступность при приёме внутрь по сравнению с ингаляционными методом. При ингаляционном методе употребления КБД и, в особенности ТГК, не подвергаются первичному прохождению через печень, благодаря чему их концентрация в плазме крови возрастает намного быстрее [17].

О фитоканнабиноидах важно говорить в сравнении с действием ЭКБ, так как в экспериментах с фитоканнабиноидами ТГК показал себя как эндоканнабиноид с проявлением классической каннабиноидной тетрады. Важным фактом в фармакодинамике ТГК является то, что он является психоактивным веществом в отличие от КБД. Этот факт является следствием того, что точки приложения ТГК и КБД имеют различия.

ТГК в основном действует на каннабиноидные рецепторы СВ1, расположенные в ЦНС: стриатум, миндалина, парагиппокамповая извилина и передняя поясная префронтальная кора. Это было доказано нейровизуализационными исследованиями, которые показали увеличение кровообращения в данных зонах при приеме ТГК.

В свою очередь КБД не является ни агонистом, ни антагонистом каннабиноидных рецепторов. Имеется два предположения о его механизме действия.

Первый механизм. Каннабидиол действует как негативный аллостерический регулятор рецепторов. Именно поэтому каннабидиол может регулировать действие психоактивных влияний ТГК. Вероятно, связываясь с рецепторами, ТГК в отличие от КБД вызывает те самые негативные психоактивные проявления, который ингибирует это действие через аллостерический центр, не связываясь с самим рецептором. Именно поэтому КБД является перспективным направлением во многих клинических задачах. Поэтому, предположительно, концентрация КБД в медицинской конопле должна коррелироваться с концентрацией ТГК для достижения оптимального терапевтического эффекта.

Второй механизм. КБД, вероятно, тормозя гидролиз эндогенных каннабиноидов (в особенности анандамида), вызывает удлинение фазы распада веществ и удлинение действия этих веществ в синапсе [14].

ТГК и ЭКБ взаимодействуют с рецепторами СВ1 и СВ2 в своих ортостерических сайтах. Однако большой размер каннабиноидного комплекса дает широкие возможности для сайтов, где другие молекулы могут связываться и регулировать функцию рецептора. Хотя мало что известно об аллостерической модуляции рецепторов СВ2, было описано несколько положительных и отрицательных аллостерических модуляторов рецепторов СВ1.

Классически аллостерические модуляторы могут влиять на кинетику ортостерического связывания лигандов, на эффективность активации рецепторов или на то, и другое одновременно. Аллостерический модулятор может изменять сигнализацию ТГК, но не эндогенную каннабиноидную сигнализацию. Важным отрицательным аллостерическим модулятором ре-

цепторов СВ1 является КБД, который ослабляет активацию СВ1 ТГК и эндогенными каннабиноидами в нескольких анализах *in vitro*. Отрицательная аллостерическая модуляция СВ1 КБД может объяснить, почему некоторые (но не все) исследования, обнаружили, что штаммы каннабиса, содержащие КБД (или КБД совместно с ТГК) могут вызывать менее экстремальную психоактивность и почему частое потребление каннабиса с высоким содержанием КБД может быть менее вредным, чем аналогичное потребление каннабиса с низким КБД [12].

Клиническое применение и перспективы продолжающихся исследований эндоканнабиноидной системы

На сегодняшний день в Российской Федерации клиническое применение препаратов каннабиса и его производных не легализовано, так как лекарственные средства (ЛС) на основе ТГК относятся к списку I запрещенных веществ¹. Но, несмотря на продолжающиеся дискуссии о рисках применения медицинского каннабиса, существует несколько групп ЛС, которые применяются в лечебной практике в ряде стран (США, Канада, Австралия, Дания и др.).

Таким образом, известны такие группы ЛС, как:

1. Высокоочищенные растительные каннабиноиды (набиксимолс, КБД).
2. Синтетические изомеры ТГК (дронабинол, набилон).

На сегодняшний день наиболее используемыми в клинической практике являются несколько ЛС, а именно набилон (Цесамет®), КБД (Эпидиолекс®), набиксимолс (Сативекс®) и дронабинол (Маринол® и Синдрол®).

Набиксимолс (Сативекс®) представляет собой экстракт цельного растения, который был очищен до активных компонентов КБД и ТГК. Данное ЛС используется в таких странах как Австралия², Канада³, Бразилия⁴, Германия⁵, Дания⁶,

¹ Федеральный закон от 08.01.1998 N 3-ФЗ (ред. от 28.04.2023) "О наркотических средствах и психотропных веществах" (с изм. и доп., вступ. в силу с 09.05.2023)

² Australian Government. Department of Health and Aged Care. Guidance for the use of medicinal cannabis in Australia: Patient information. Dec 2017.

³ Health Canada. Review of cannabidiol. Report of the Science Advisory Committee on Health Products Containing Cannabis. Jul 2022.

⁴ Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) RDC n. 335. Jan 2020.

⁵ Federal Institute for Drugs and Medical Devices. Annual Report 2017/18.

⁶ Danish Medicines Agency (DKMA). Medicinal Cannabis Pilot Programme. Mar 2022.

Великобритания⁷, Швейцария⁸ Сативекс® доступен в соотношении ТГК и КБД, равное 1:1, в виде спрея для слизистой оболочки полости рта, используемого для лечения болевого синдрома при рассеянном склерозе и раке. Также в 2001 г. в Британском Медицинском Журнале были представлены исследования, в которых была установлена относительная эффективность ЛС по отношению к мышечным спазмам при рассеянном склерозе [18]. Стоит упомянуть о его побочном действии (головокружение и усталость), в то время как психические симптомы, такие как тревога, изменения настроения и параноидальные идеи, наблюдаются редко [19].

Эпидиолекс® является лекарственным средством, содержащим исключительно КБД [20]. Начиная с апреля 2018 г., данный препарат одобрен консультативной группой Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) (США) и в Швейцарии для лечения синдрома Леннокса-Гасто и синдрома Драве (тяжелые и редкие формы эпилепсии) [18]. Побочных эффектов несколько: сонливость, снижение аппетита, диарея, усталость, недомогание [21].

Дронабинол (Маринол®) представляет собой синтетическую форму ТГК. Благодаря своим показаниям в качестве стимулятора аппетита и противорвотного средства дронабинол одобрен для лечения анорексии, связанной с потерей веса у пациентов со СПИДом, тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией рака в США⁹. Долгое применение дронабинола может вызвать привыкание. У пациентов, принимающих дронабинол, могут отслеживать изменения сердечного ритма, артериального давления, а также перепады настроения и изменения в поведении. Прием перорально в форме таблеток или в жидкой форме [22].

Набилон (Цесамет®) одобрен в США, Канаде, а также в Великобритании. Цесамет® представляет собой синтетическую форму ТГК. Он имитирует фармакологическую активность ТГК за счет слабой частичной агонистической активности в отношении каннабиноидных рецепторов первого и второго типов. Считается, что данное ЛС в два раза активнее ТГК. Набилон одобрен FDA для лечения тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией рака, у пациентов, которые не ответили адекватно на классическую противорвотную терапию [23]. Набилон может вызывать голово-

кружение, сонливость, сухость во рту, атаксию, зрительные расстройства, проблемы с концентрацией внимания, эйфория, нарушение сна, деперсонализация, дезориентация, дисфория, головная боль, гипотония, тошнота [23].

Таким образом, исследования показали, что каннабиноиды обладают широким диапазоном терапевтических эффектов. Наиболее доказано действие каннабиноидов против тошноты и рвоты, которые возникают при химиотерапии онкозаболеваний [18, 24]. Говоря о нежелательных эффектах каннабиноидов и их производных, стоит упомянуть, что они подразделяются на краткосрочные и долгосрочные. Краткосрочные включают в себя интоксикацию, тревожность, замедление реакций, долгосрочные — зависимость, нарушение мозговой деятельности, повышение вероятности раковых заболеваний [25].

Необходимо отметить, что применение синтетических каннабиноидов менее опасно по сравнению с использованием натуральных продуктов конопли. Это связано с меньшим риском возникновения зависимости и злоупотребления среди пациентов. Многочисленные клинические исследования показывают, что подобные осложнения встречаются достаточно редко. Однако вопрос об употреблении синтетических препаратов каннабиса остается открытым в связи с его главным психодислептическим компонентом ТГК [26].

Несмотря на использование медицинского каннабиса в ряде стран, перспектива использования каннабиноидов в клинической практике в настоящее время всё ещё остаётся достаточно широкой и разнообразной для исследований. Это связано с их большим профилем влияния на организм человека. Именно поэтому можно выделить несколько направлений в потенциальном применении каннабиноидов:

1. Применение при различных расстройствах ЦНС (шизофрения, эпилепсия и т. д.).
2. Применение при расстройствах восприятия проведения боли (преимущественно, нейропатической боли).

Перспективным действием эндогенных каннабиноидов является их действие на различные нейротрансмиттерные системы организма, такие как глутаматергическая, серотониновая, дофаминовая, глициновая и т. д. В особенности ЭКБ действуют на высвобождение глутамата, серотонина и дофамина, связываясь с соответствующими рецепторами, что играет большую роль в образовании депрессии, эпилепсии, шизофрении и гипералгезии. Также одним из интересных влияний ЭКБ, как уже говорилось ранее, является глутамат-зависимая нейрональная пластичность, которая играет огромную роль в токсическом действии глутамата на клетки [12,15].

⁷ Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). Cannabis-based products for medicinal use (CBPMs) in humans. Nov 2020.

⁸ Swiss Confederation, Federal Office of Public Health. Medical cannabis for treating various symptoms in Switzerland. Aug 2020.

⁹ U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration (FDA). FDA Approved Cannabis-derived or Synthetic Cannabis-related Products. Feb 2022.

Кроме этого, существенную роль ЭКБ играют в восприятии боли различного генеза. Антиноцицептивные свойства агонистов каннабиноидных рецепторов первого типа продемонстрированы в экспериментах с использованием моделей острой боли и воспаления. При периферическом нанесении анандамид подавляет гипералгезию, вызванную инъекцией каррагенина, за счёт стимуляции СВ₁ рецепторов [15].

Также ЭКБ система показывает положительную динамику при обезболивании невропатических болей. При повреждении седалищного нерва у крыс образовался стойкий болевой синдром, но после введения каннабиноидов наблюдалась обезболивание до трёх недель. Похожие эксперименты были проведены с перевязкой спинного нерва, а также сдавливанием тройничного нерва у крыс. После введения КБД наблюдалось снижение болевых ощущений [27].

Помимо перспективного действия агонистов рецептора первого типа, не менее интересным профилем обладают агонисты рецепторов второго типа. Например, такое вещество, как JWH133. По своей структуре данное вещество является синтетическим веществом с высоким аффинитетом к каннабиноидному рецептору второго типа, лишённым психогенной активности. JWH133 демонстрирует кардиопротекторный, гепатопротекторный, гастропротекторный, а также иммуномодулирующий и противо-

гиперальгетический профили [28–32].

Важно упомянуть, что использование каннабиса в медицинских целях зачастую подразумевает под собой адьювантную терапию. Согласно исследованиям, некоторые каннабиноиды показывают наибольшую эффективность в комбинации с другими лекарственными средствами, когда предыдущая линия терапии не дала нужного результата или не помогла совсем [25, 33].

Заключение

Несмотря на неоднозначность и спорность применения групп каннабиноидов, дискуссионность их практического применения, с точки зрения фармакологической активности, они представляют высокий научно-практический интерес. На наш взгляд, целесообразно проведение дальнейших исследований для детализации их свойств, изучения возможностей расширения их применения, в том числе в условиях национального здравоохранения.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pantoja-Ruiz C, Restrepo-Jimenez P, Castañeda-Cardona C, Ferreirós A, Rosselli D. Cannabis and pain: a scoping review. *Braz J Anesthesiol*. 2022;72(1):142-151. DOI: 10.1016/j.bjane.2021.06.018
- Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci*. 2020;22(3):223-228. DOI: 10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq
- Adams R, Hunt M, Clark JH. Structure of Cannabidiol, a Product Isolated from the Marijuana Extract of Minnesota Wild Hemp. *J. Am. Chem. Soc.* 1940;62(1):196-200. DOI: 10.1021/ja01858a058
- Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *J. Am. Chem. Soc.* 1964;86(8):1646-1647. DOI: 10.1021/ja01062a046
- Devane WA, Dysarz FA 3rd, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol*. 1988;34(5):605-613. PMID: 2848184
- Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992;258(5090):1946-1949. DOI: 10.1126/science.1470919
- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993;365(6441):61-65. DOI: 10.1038/365061a0
- Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, Nakane S, Shinoda A, Itoh K, et al. 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;215(1):89-97. DOI: 10.1006/bbrc.1995.2437
- Ahmad A. Endocannabinoid system: An untold story in hypertensive nephropathy. *Electron J Gen Med*. 2023;20(3):em481. DOI: 10.29333/ejgm/13055
- Amin MR, Ali DW. Pharmacology of Medical Cannabis. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1162:151-165. DOI: 10.1007/978-3-030-21737-2_8
- Morris G, Walder K, Kloiber S, Amminger P, Berk M, Bortolasci CC, et al. The endocannabinoidome in neuropsychiatry: Opportunities and potential risks. *Pharmacol Res*. 2021;170:105729. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105729
- Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2021;6(6):607-615. DOI: 10.1016/j.bpsc.2020.07.016
- Palmisano M, Gargano A, Olabiyi BF, Lutz B, Bilkei-Gorzo A. Hippocampal Deletion of CB1 Receptor Impairs Social Memory and Leads to Age-Related Changes in the Hippocampus of Adult Mice. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):26. DOI: 10.3390/ijms24010026
- Meyer JS, Farrar AM. Marijuana and the Cannabinoids. In: Biezenski D, Yates JR, editors. *Psychopharmacology. Drugs, the brain, behavior*. 4th ed. Sunderland, Massachusetts, USA: Oxford University Press; 2023. p. 445-482.
- Scarante FF, Vila-Verde C, Detoni VL, Ferreira-Junior NC, Guimarães FS, Campos AC. Cannabinoid Modulation of the Stressed Hippocampus. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:411. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00411
- Moore CF, Weerts EM. Cannabinoid tetrad effects of oral Δ9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) in male and female rats: sex, dose-effects and time course evaluation.

- tions. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022;239(5):1397-1408. DOI: 10.1007/s00213-021-05995-5
19. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(11):2477-2482. DOI: 10.1111/bcp.13710
 20. Fraguas-Sánchez AI, Torres-Suárez AI. Medical Use of Cannabinoids. *Drugs*. 2018;78(16):1665-1703. DOI: 10.1007/s40265-018-0996-1
 21. Prieto González JM, Vila Silván C. Safety and tolerability of nabiximols oromucosal spray: a review of more than 15 years' accumulated evidence from clinical trials. *Expert Rev Neurother*. 2021;21(7):755-778. DOI: 10.1080/14737175.2021.1935879
 22. Abu-Sawwa R, Stehling C. Epidiolex (Cannabidiol) Primer: Frequently Asked Questions for Patients and Caregivers. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020;25(1):75-77. DOI: 10.5863/1551-6776-25.1.75
 23. Georgieva D, Langley J, Hartkopf K, Hawk L, Margolis A, Struck A, et al. Real-world, long-term evaluation of the tolerability and therapy retention of Epidiolex® (cannabidiol) in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2023;141:109159. DOI: 10.1016/j.yebeh.2023.109159
 24. Tagen M, Klumpers LE. Review of delta-8-tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC): Comparative pharmacology with Δ^9 -THC. *Br J Pharmacol*. 2022;179(15):3915-3933. DOI: 10.1111/bph.15865
 25. Legare CA, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *Pharmacology*. 2022;107(3-4):131-149. DOI: 10.1159/000521683
 26. Badowski ME. A review of oral cannabinoids and medical marijuana for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a focus on pharmacokinetic variability and pharmacodynamics. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;80(3):441-449. DOI: 10.1007/s00280-017-3387-5
 27. Cohen K, Weizman A, Weinstein A. Positive and Negative Effects of Cannabis and Cannabinoids on Health. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(5):1139-1147. DOI: 10.1002/cpt.1381
 28. Rock EM, Parker LA. Constituents of Cannabis Sativa. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1264:1-13. DOI: 10.1007/978-3-030-57369-0_1
 29. Mlost J, Bryk M, Starowicz K. Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8870. DOI: 10.3390/ijms21228870
 30. Yu W, Jin G, Zhang J, Wei W. Selective Activation of Cannabinoid Receptor 2 Attenuates Myocardial Infarction via Suppressing NLRP3 Inflammasome. *Inflammation*. 2019;42(3):904-914. DOI: 10.1007/s10753-018-0945-x
 31. Wu HM, Kim TH, Kim A, Koo JH, Joo MS, Kim SG. Liver X Receptor α -Induced Cannabinoid Receptor 2 Inhibits Ubiquitin-Specific Peptidase 4 Through miR-27b, Protecting Hepatocytes From TGF- β . *Hepatol Commun*. 2019;3(10):1373-1387. DOI: 10.1002/hep4.1415
 32. Tartakover Matalon S, Ringel Y, Konikoff F, Drucker L, Pery S, Naftali T. Cannabinoid receptor 2 agonist promotes parameters implicated in mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(3):271-283. DOI: 10.1177/2050640619889773
 33. Zhu M, Yu B, Bai J, Wang X, Guo X, Liu Y, et al. Cannabinoid Receptor 2 Agonist Prevents Local and Systemic Inflammatory Bone Destruction in Rheumatoid Arthritis. *J Bone Miner Res*. 2019;34(4):739-751. DOI: 10.1002/jbmr.3637
 34. Cabañero D, Ramírez-López A, Drews E, Schmöle A, Otte DM, Wawrzczak-Bargiela A, et al. Protective role of neuronal and lymphoid cannabinoid CB2 receptors in neuropathic pain. *Elife*. 2020;9:e55582. DOI: 10.7554/eLife.55582
 35. Krzyżewska A, Baranowska-Kuczko M, Mińczuk K, Kozłowska H. Cannabinoids—A New Perspective in Adjuvant Therapy for Pulmonary Hypertension. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(18):10048. DOI: 10.3390/ijms221810048

Информация об авторах

Сафроненко Андрей Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4625-6186; andrejsaf@mail.ru.

Саенко Наталья Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, РФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0009-0009-5653-6748; sayenko.60@mail.ru.

Землякова Владислава Павловна, студентка 3 курса лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0009-0005-0027-0582; vladazemlyackova@gmail.com.

Кварацхелия Саломе Кобаевна, студентка 3 курса лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0009-0007-3341-1323; salomeya02@mail.ru.

Дольникова Мария Владиславовна, студентка 3 курса лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0009-0002-9589-1506; super.mashad2003@ya.ru.

Information about the authors

Safronenko Andrey V., Dr. Sci. (Med.), Docent, Head of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0003-4625-6186; andrejsaf@mail.ru.

Saenko Natalya Yu., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0009-0009-5653-6748; sayenko.60@mail.ru.

Zemliakova Vladislava P., 3rd year student, Faculty of General Medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0009-0005-0027-0582; vladazemlyackova@gmail.com.

Kvaratskhelia Salome K., 3rd year student, Faculty of General Medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0009-0007-3341-1323; salomeya02@mail.ru.

Dolnikova Mariia V., 3rd year student, Faculty of General Medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0009-0002-9589-1506; super.mashad2003@ya.ru.

Получено / Received: 30.06.2023

Принято к печати / Accepted: 13.07.2023

© Коллектив авторов, 2023
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-36-44

ОБЗОР ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМЫ ЗА ПЕРИОД 2017–2023 ГГ.

К.А. Кокушкин¹, М.В. Журавлева^{2,3}, М.Ю. Бяхов⁴, Е.А. Лучинин⁵, Е.В. Лучинина⁵

¹ГБУ МО «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Москва, Россия

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

³ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия

⁴Центр амбулаторно-онкологической помощи, ГБУЗ МО «Центральная городская клиническая больница г. Реутова», Москва, Россия

⁵ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

При анализе фармакоэкономических исследований лечения меланомы кожи, проведенных в различных странах, наиболее приемлемыми вариантами терапии, с точки зрения увеличения продолжительности жизни с поправкой на качество, являются комбинации вемурафениб+кобиметиниб и энкорафениб+биниметиниб, но, согласно клиническим рекомендациям Национальной объединенной онкологической сети (NCCN), США, версия 2.2023 – «Меланома: Кожная», не для адьювантной терапии. При этом ценным инструментом для получения сведений о качестве жизни пациентов могут стать социальные сети. Комбинация атезолизумаб+вемурафениб+кобиметиниб показала наибольшую клиническую эффективность в лечении у пациентов с прогрессирующей меланомой с мутацией BRAF и может быть рекомендована для фармакотерапии при условии снижения цены на препараты. При сравнении комбинаций различных препаратов с монотерапией у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с положительной мутацией BRAF V600 было показано, что терапия ниволумаб+ипилиумаб экономически не эффективна по сравнению с монотерапией ниволумабом, а комбинация дабрафениб+траметиниб, наоборот, увеличивает ожидаемую продолжительность жизни пациента по сравнению с вемурафенибом и является более рентабельной. При сравнении различных вариантов монотерапии было показано, что пембролизумаб увеличивает ожидаемую продолжительность жизни, но связан с увеличением затрат по сравнению с ипилиумабом. Предполагаемый дополнительный коэффициент экономической эффективности является приемлемым для большинства Европейских стран, так как не превышает порог готовности платить. В России для выявления наиболее экономически эффективного лечения различных вариантов течения меланомы необходимо провести масштабные фармакоэкономические исследования как различных комбинированных схем между собой, так и их сравнение с монотерапией. При этом важно учесть траты на коррекцию нежелательных побочных реакций лекарственных средств, так как они вносят значительный вклад в структуру прямых затрат. Разработка инновационных препаратов для лечения меланомы идет быстрыми темпами, однако доступ к этим лекарственным средствам ограничен из-за их высокой стоимости. Необходимо найти пути разработки лекарств, ориентированных на пациента, и варианты возмещения расходов.

Ключевые слова: меланома, обзор, фармакоэкономика, фармакоэкономические исследования меланомы, «затраты-эффективность», клинико-экономические исследования, оценка медицинских технологий.

Для цитирования: Кокушкин К.А., Журавлева М.В., Бяхов М.Ю., Лучинин Е.А., Лучинина Е.В. Обзор фармакоэкономических исследований лечения меланомы за период 2017–2023 гг. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(3):36-44. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-36-44

Контактное лицо: Константин Александрович Кокушкин, kokushkinka@gmail.com.

REVIEW OF PHARMACOECONOMIC STUDIES OF MELANOMA TREATMENT FOR THE PERIOD 2018–2023

К.А. Kokushkin¹, М.В. Zhuravleva^{2,3}, М.Ю. Byakhov⁴, Е.А. Luchinin⁵, Е.В. Luchinina⁵

¹Clinical and Economic Analysis Scientific-Practical Center, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia

⁴Center for Outpatient Oncological Care, Central City Clinical Hospital, Moscow, Russia

⁵Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

When analyzing pharmacoeconomic studies of the skin melanoma treatment conducted in various countries, the combinations of vemurafenib + cobimetinib and encorafenib + binimetinib are the most acceptable therapy options in terms of increasing life expectancy with adjustments for quality, but, according to the clinical guidelines of the National Joint Oncology Network (NCCN), USA, version 2.2023 – “Melanoma: Cutaneous”, not for adjuvant therapy. At the same time, social networks can be a valuable asset of information about patient’s quality of the life. For the patients with advanced melanoma with a BRAF mutation, the combination of atezolizumab + vemurafenib + cobimetinib indicated the highest clinical effectiveness and can be recommended for pharmacotherapy under condition of drug price reduction. Comparison various drugs combinations with monotherapy for patients with unresectable or metastatic melanoma with a positive BRAF V600 mutation indicated that nivolumab + ipilimumab therapy is not cost-effective in comparison with nivolumab monotherapy, but combination of dabrafenib + trametinib, on the contrary, increases the patient's life expectancy compared to vemurafenib and it's more cost-effective. It was shown that Pembrolizumab to increase life expectancy but it's associated with increased costs compared to ipilimumab when comparing different monotherapy options. The assumed additional cost-effectiveness factor is acceptable for most European countries, because it does not exceed the “willingness to pay” threshold. It is necessary to conduct large-scale pharma-economic studies in order to identify the most cost-effective treatment for Russia for various variants of the course of melanoma, both of various combined regimens with each other, and their comparison with monotherapy. It is important to take into account also the costs of correcting undesirable adverse drug reactions, since they have a significant impact to the structure of direct costs. The development of innovative drugs for the treatment of melanoma is proceeding rapidly, however, access to these drugs is limited due to their high cost. Patient-centred drug development and reimbursement options need to be found.

Keywords: melanoma, review, pharmacoeconomics, pharmacoeconomic studies of melanoma, cost-effectiveness analysis, clinical and economic studies, health technology assessment.

For citation: Kokushkin K.A., Zhuravleva M.V., Byakhov M.Y., Luchinin E.A., Luchinina E.V. Review of pharmacoeconomic studies of melanoma treatment for the period 2018–2023. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(3):36-44. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-36-44

Corresponding author: Konstantin A. Kokushkin, kokushkinka@gmail.com.

Введение

Меланома кожи (МК) — злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, исходящая из пигментных клеток кожи меланоцитов [1].

Данное заболевание представляет собой серьёзную проблему, так как является одной из наиболее агрессивных форм онкологических заболеваний и характеризуется высокой летальностью, а также химио- и радиорезистентностью [2].

Возможности лекарственной терапии до недавнего времени были весьма ограничены и не удовлетворяли клиницистов. Объективный ответ (ОО), как правило, был непродолжительным и регистрировался редко [3].

За последние 10 лет произошел существенный прорыв в лечении меланомы кожи, связанный с разработкой и применением таргетных препаратов. Относительно недавно (после 2011 г.) в клиническую практику вошли препараты иммунотерапии и таргетные препараты, которые привели к значительному увеличению общей выживаемости пациентов по сравнению с ранее применявшимися препаратами химиотерапии. Однако существенным недостатком данных препаратов является их высокая стоимость: среди высокочувствительных онкологических

заболеваний одним из самых дорогих является лечение пациентов с МК [4].

В настоящее время в России для лечения пациентов с неоперабельной или метастатической МК с мутацией гена BRAFV600 зарегистрированы четыре препарата таргетной терапии (вемурафениб, дабрафениб, траметиниб, кобиметиниб) и иммунотерапевтические препараты (ипилимуаб, пембролизумаб, ниволумаб, пролголимаб), которые показаны пациентам с метастатической или неоперабельной МК вне зависимости от наличия какой-либо мутации. Эффективность этих препаратов доказана в проведённых клинических исследованиях, однако при выборе препарата необходимо учитывать безопасность и экономическую выгоду [4].

Согласно клиническим рекомендациям NCCN (Национальная объединенная онкологическая сеть, США), версия 2.2023–«Меланома: Кожная», FDA утвердила показания для назначения иммунотерапии и таргетной терапии BRAF/МЕК при меланоме кожи (табл. 1).

С учётом данных крупных клинических исследований наиболее эффективными препаратами для лечения метастатической и нерезектабельной МК являются современные препараты иммунотерапии (ингибиторы PD1 — ниволумаб, ипилимуаб и пембролизумаб), имеющие приемлемый профиль безопасности [15], а

Таблица 1

**Утвержденные FDA показания к применению иммунотерапии и таргетной терапии
 BRAF/MEK при меланоме кожи
 (NCCN Guidelines Version 2.2023 Melanoma: Cutaneo¹)**

| Препараты | Лечение метастатической или нерезектабельной меланомы | Адьювантная терапия |
|---|--|---|
| <i>Ингибиторы иммунных контрольных точек</i> | | |
| Ипилимумаб ² | Нерезектабельная или метастатическая меланома | Меланома кожи с патологическим вовлечением регионарных лимфатических узлов более 1 мм, у которых проведена полная резекция, в том числе тотальная лимфаденэктомия |
| Ниволумаб ^{3,4} | Нерезектабельная или метастатическая меланома | Меланома с поражением лимфатических узлов после полной резекции |
| Пембролизумаб ^{5,6} [5] | Нерезектабельная или метастатическая меланома | Меланома с поражением лимфатических узлов после полной резекции |
| Ниволумаб/Ипилимумаб ^{7,8} [6, 7, 8, 9] | Нерезектабельная или метастатическая меланома | Не одобрено FDA |
| <i>Таргетная BRAF-терапия</i> | | |
| Дабрафениб ⁹ [10] | Нерезектабельная или метастатическая меланома с BRAF V600E-мутацией, подтвержденная тестом, одобренным FDA | Не одобрено FDA |
| Вемурафениб ¹⁰ | Нерезектабельная или метастатическая меланома с BRAF V600E-мутацией, подтвержденная тестом, одобренным FDA | Не одобрено FDA |
| <i>Комбинации BRAF/MEK</i> | | |
| Дабрафениб/траметиниб ^{11,12} [11, 12] | Нерезектабельная или метастатическая меланома с BRAF V600E мутацией, подтвержденная тестом, одобренным FDA | Меланома с мутациями BRAF V600E или V600K, подтвержденная тестом, одобренным FDA, и вовлечением лимфатических узлов после полной резекции |
| Вемурафениб/кобиметиниб ^{13,14} | Нерезектабельная или метастатическая меланома с BRAF V600E мутацией, подтвержденная тестом, одобренным FDA | Не одобрено FDA |
| Энкорафениб/биниметиниб ^{14,15} [13, 14] | Нерезектабельная или метастатическая меланома с BRAF V600E мутацией, подтвержденная тестом, одобренным FDA | Не одобрено FDA |

¹ The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Melanoma: Cutaneous Version 2.2023 © 2023 National Comprehensive Cancer Network, Inc; 2023. URL: <https://www.nccn.org/>. (Доступно на 24.06.2023).

² E.R. Squibb & Sons, LLC. Prescribing information: YERVOY® (ipilimumab) injection, for intravenous use. 2018. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125377s096lbl.pdf. (Доступно на 24.06.2023).

³ Bristol-Myers Squibb Company. Prescribing information: OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use. 2019. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125554s072lbl.pdf. (Доступно на 24.06.2023).

⁴ ClinicalTrials.gov. Nivolumab in Treating Patients With Stage IIB-III Melanoma That Can Be Removed by Surgery. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03405155>. (Доступно на 24.06.2023).

⁵ Merck & Co., Inc. Prescribing information: KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use. 2019. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125514s040lbl.pdf. (Доступно на 24.06.2023).

⁶ ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Compared to Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma (MK-3475-

716/KEYNOTE-716). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03553836>. (Доступно на 24.06.2023)

⁷ E.R. Squibb & Sons, LLC. Prescribing information: YERVOY® (ipilimumab) injection, for intravenous use. 2018. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125377s096lbl.pdf. (Доступно на 24.06.2023).

⁸ Bristol-Myers Squibb Company. Prescribing information: OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use. 2019. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125554s072lbl.pdf. (Доступно на 24.06.2023).

⁹ GlaxoSmithKline. Prescribing information: TAFINLAR (dabrafenib) capsules, for oral use. 2018. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202806s010lbl.pdf. (Доступно на 24.06.2023).

¹⁰ Genentech, Inc. Prescribing information: ZELBORAF® (vemurafenib) tablet for oral use. 2017. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202429s016lbl.pdf. (Доступно на 24.06.2023).

¹¹ GlaxoSmithKline. Prescribing information: TAFINLAR (dabrafenib) capsules, for oral use. 2018. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202806s010lbl.pdf. (Доступно на 24.06.2023)

также комбинация ингибиторов BRAF/МЕК — дабрафениб/траметиниб. Данные препараты могут применяться у пациентов независимо от наличия мутации BRAF [12].

В доступных источниках был проведён поиск работ по оценке современных подходов к фармакоэкономическим исследованиям различных форм меланомы кожи в мире и в России.

Материалы и методы

1. Электронная база данных “PubMed” (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed).
2. Кокрейновская библиотека — регистр систематических обзоров и регистр контролируемых клинических испытаний (The Cochrane Database of Systematic Reviews и The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)) (www.thecochranelibrary.com).
3. <https://russia.cochrane.org/ru/home>.
4. Российская информационно-аналитическая система eLIBRARY.ru (<https://elibrary.ru/defaultx.asp>).
5. Поисковый ресурс “GoogleScholar” (<https://scholar.google.com/>).
6. Web of Science: <https://mjl.clarivate.com/search-results>.
7. Scopus: <https://www.scopus.com/home.uri>.
8. База данных “Science Direct”: <https://www.sciencedirect.com/>.

Даты выполнения поиска в источниках — 19 мая 2023 г., 24 июня 2023 г. Дата последнего поиска — 28.06.2023 г.

Поиск осуществлялся по следующим запросам: «меланома», «фармакоэкономика», «фармакоэкономические исследования меланомы», «затраты-эффективность», «клинико-экономические исследования», “Cost-Effectiveness Analysis”, “health technology assessment”, “melano-

¹² GlaxoSmithKline. Prescribing information: MEKINIST (trametinib) tablets, for oral use. 2018. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/204114Orig1s0091bl.pdf. (Доступно на 24.06.2023).

¹³ Genentech, Inc. Prescribing information: ZELBORAF® (vemurafenib) tablet for oral use. 2017. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202429s0161bl.pdf. (Доступно на 24.06.2023).

¹⁴ Genentech, Inc. Prescribing information: COTELLIC (cobimetinib) tablets, for oral use. 2018. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206192s0021bl.pdf. (Доступно на 24.06.2023).

¹⁵ Array BioPharma Inc. Prescribing information: MEKTOVI (binimetinib) tablets, for oral use. 2018. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/2104981bl.pdf. (Доступно на 24.06.2023).

¹⁶ Array BioPharma Inc. Prescribing information: BRAFTOVI (encorafenib) capsules, for oral use. 2019. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/210496s0011bl.pdf. (Доступно на 24.06.2023)

ma”, “pharmacoeconomics”, “pharmacoeconomic studies of melanoma”, “clinical and economic studies”.

Результаты

При анализе экономической эффективности лечения меланомы в различных странах выявлены схожие подходы к фармакотерапии и оценкам медицинских технологий. Французские исследователи Маргерит Кандель с соавт. [16] в 2022 г. провели анализ экономической эффективности вариантов терапии меланомы у пациентов с мутацией BRAF и с «диким» типом. Монотаргетная терапия (ТТ) анти-PD1 в популяции с мутацией BRAF была менее дорогой, в то время как комбинированная битаргетная терапия (ингибиторы BRAF/МЕК: вемурафениб+кобиметиниб, дабрафениб+траметиниб и энкорафениб+биметиниб) имела прирост коэффициента эффективности затрат (ICER) 180 441 евро/QALY. Препараты, входящие в данные комбинации, отличаются высокой стоимостью и превышают цену цитотоксической химиотерапии иногда до 1000 раз.

Что касается популяции BRAF «дикого» типа, то комбинация ипилимумаб+ниволумаб для терапии 1-й линии оказалась слишком дорогой и неэффективной [8]. Предпочтение у таких больных следует отдавать анти-PD1 препаратам (ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб).

Ипилимумаб у пациентов с метастатической меланомой (ММ), несмотря на клиническую эффективность в качестве монотерапии второй линии, не является экономически эффективным в реальных условиях, как это предполагалось с точки зрения оценки медицинских технологий (ОМТ) при обычных порогах готовности платить [17].

Низкая экономическая эффективность комбинации ниволумаба с ипилимумабом была показана в Американском исследовании Анна О., Данг М. Тран с соавт., в котором данная комбинация изучалась в сравнении с монотерапией для первой линии лечения метастатической меланомы в США. Комбинированная терапия ниволумаб+ипилимумаб требовала более высоких затрат по сравнению с монотерапией этими препаратами — 454 092 доллара США за год жизни с поправкой на качество [QALY] при пороге готовности платить 100 000 долларов США за QALY. Комбинированная терапия ниволумаб+ипилимумаб экономически неэффективна по сравнению с монотерапией ниволумабом, которая оказалась наиболее экономически выгодным вариантом [18].

Следующая проблема, которая заинтересовала исследователей, — сравнение экономической эффективности ниволумаба и пембролизумаба. Такое исследование было проведено в 2018 г. Бразильскими учеными Кассия Рита Перейра да Вейга с соавт. [19]. В целом несмотря на то, что клиническая эффективность ниволумаба и пембролизумаба подтверждена многими научными работами, в отношении экономической эффективности этих анти-PD-1 препаратов опубликованные исследования показывают противоречивые результаты. Выявленные различия говорят о том, что расходы на здравоохранение для больных МК сильно различаются от страны к стране и зависят от типа опухоли.

В исследовании Цай С., Юнуса И. и Тархини А. (2021 г.) изучали комбинацию атезолизумаб+вемурафениб+кобиметиниб по сравнению с двойной схемой вемурафениб+кобиметиниб [20]. Прирост коэффициента экономической эффективности (ICER) составил 271 669 долларов за QALY и обеспечил дополнительные 3,267 QALY, что считается экономически неэффективным при пороге готовности платить в 150 000 долларов за QALY. Эти данные свидетельствуют о том, что схема атезолизумаб+вемурафениб+кобиметиниб обеспечивает значительную выживаемость по сравнению с комбинацией вемурафениб+кобиметиниб. Однако для того, чтобы рекомендовать эту схему, необходимо снижение цены на препараты.

Эти данные были подтверждены в следующем Китайском исследовании Си Ни Ли, Сяо-мин Ван с соавт. 2023 г. [21], где сравнивались ингибиторы иммунных контрольных точек и таргетные методы лечения у пациентов с прогрессирующей меланомой с мутацией BRAF. Стоимость курса лечения была выражена в долларах США в ценах 2021 г. с учётом ставки дисконтирования в 3%. Продолжительность курса лечения указана в графе «годы жизни» в таблице 2. Общие затраты сравниваемых схем были рассчитаны на основе доллара США за 2021 г., а

затем дисконтирована по ставке в 3% годовых. Из четырёх сравниваемых подходов к терапии комбинация атезолизумаб+вемурафениб+кобиметиниб была наиболее клинически эффективна, а комбинация вемурафениб+кобиметиниб — наиболее дешевым вариантом. Прирост коэффициента эффективности затрат (ICER) составил 325 113 долларов США/QALY для комбинации дабрафениб+траметиниб по сравнению с вемурафенибом+кобиметинибом и 2 247 500 долларов США/QALY для атезолизумаб+вемурафениб+кобиметиниб в сравнении с дабрафениб+траметиниб. Комбинация энкорафениб+биниметиниб также показала свою экономическую эффективность и доминировала над комбинацией атезолизумаб+вемурафениб+кобиметиниб с дополнительными 0,10 QALY. Результаты исследования представлены в таблице 2.

При анализе экономической эффективности комбинации дабрафениб+траметиниб в сравнении с монотерапией вемурафенибом в качестве первой линии у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с положительной мутацией BRAF V600 в исследовании, проведенном в 2021 г. в Китае Тяньфу Гао, Цзя Лю, Цзин Ву, [22] было показано, что комбинация дабрафениб+траметиниб увеличивает ожидаемую продолжительность жизни пациента на 0,95 года по сравнению с вемурафенибом (3,03 против 2,08) и прирост QALY на 1,09 (2,48 против 1,39) при дополнительных затратах в размере 3833 долларов США. Дополнительный коэффициент эффективности затрат (ICER) составил 3511 долларов США за QALY при пороговом значении готовности платить 33 357 долларов США за QALY в Китае в 2020 г.

Всемирное общество меланомы и Европейская ассоциация дерматоонкологов провели веб-опрос о доступности рекомендуемых методов лечения метастатической меланомы первой линии в соответствии с текущими клиническими рекомендациями. Опрос был проведён среди

Таблица 2

Экономическая эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек и таргетной терапии у пациентов с прогрессирующей меланомой с мутацией BRAF [21]

| Препараты | Общая стоимость, USD | Годы жизни | QALY, годы жизни с поправкой на качество | ICER, дополнительный коэффициент экономической эффективности |
|--------------------------------------|----------------------|------------|--|--|
| Вемурафениб+кобиметиниб | 353 457 | 2,34 | 1,96 | Доминирует |
| Энкорафениб+биниметиниб | 588 988 | 2,64 | 2,22 | Доминирует |
| Дабрафениб+траметиниб | 455 573 | 2,72 | 2,28 | 325 113 |
| Атезолизумаб+вемурафениб+кобиметиниб | 683 381 | 2,83 | 2,38 | 2 247 500 |

экспертов по меланоме из 27 европейских стран, а также США, Китая, Австралии, Аргентины, Бразилии, Чили и Мексики в период с 1 сентября 2017 г. по 1 июля 2018 г. Согласно суммарным данным, полученным Л. Кандольф Секулович, Дж. Го и С. Агарвала [23], было показано, что большой процент пациентов имеет ограниченный доступ к инновационным лекарствам от метастатической меланомы. Расчётное количество таких пациентов из стран, включённых в исследование, составило 13768 человек.

На протяжении последних лет клинико-экономические исследования фармакотерапии меланомы проводятся и в Российской Федерации, что с учётом высокой стоимости препаратов, крайне важно для оптимизации лечения и экономии бюджетных средств [24]. Так, в 2017 г. Колбиным А.С. был проведён фармакоэкономический анализ применения вемурафениба и дабрафениба у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600. Было показано, что применение в терапии метастатической меланомы у пациентов с мутацией BRAF V600 вемурафениба по эффективности было сопоставимо с дабрафенибом, но было менее затратным (ниже на 3,7%), что подтверждено меньшим коэффициентом эффективности затрат. Предпочтительной, с экономической точки зрения, является терапия вемурафенибом в сравнении с дабрафенибом [25].

В 2018 г. в исследовании Белоусова Д.Ю., Чеберды А.Е. с соавт. был проведён анализ «затраты-эффективность» (CEA) и влияния на бюджет (BIA) применения ингибитора PD-1 пембролизумаба в сравнении с ниволумабом и комбинацией ингибиторов BRAF/MEK первой линии терапии ММ. Было показано, что при увеличении доли пембролизумаба до 50% и уменьшении использования ингибиторов BRAF/MEK позволит сэкономить до 1 507,5 млн рублей бюджетных денег (26,4%) [26].

Клинико-экономический анализ включения рекомбинантного человеческого интерферона-гамма в комплексную терапию меланомы был проведён С.Л. Плавинским и П.И. Шабалкиным (2020). Количество дополнительных лет жизни с поправкой на качество (QALY) составило 0,402 при включении интерферона-гамма в химиотерапию и сопровождалось увеличением продолжительности жизни на 7,2 месяца при стоимости 52 528 рублей за добавленный месяц жизни. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 4,8 месяца. Это позволило сделать вывод о том, что включение рекомбинантного человеческого интерферона в комплексную терапию меланомы кожи сопровождается увеличением продолжительности качественной жизни и замедляет выход из состояния без про-

грессирования с незначительным увеличением расходов бюджета [27].

В исследовании 2022 г. И.С. Крысанова, Е.В. Макаровой и В.Ю. Ермаковой была проведена фармакоэкономическая оценка применения тройной комбинации препаратов атезолизумаб+вемурафениб+кобиметиниб в сравнении с препаратами ниволумаб+ипилимумаб для терапии МК с мутацией BRAF с применением метода «затраты-эффективность» и анализа «влияние на бюджет».

По результатам исследования было показано, что общие затраты на курс лечения больного при выборе тройной комбинации были ниже в сравнении с комбинацией ниволумаб+ипилимумаб (8 326 864,89 руб. против 7 172 751,68 руб.), разница составила 1 154 113,21 руб. Данные расчёты были подтверждены при анализе «затраты-эффективность», где в качестве единицы эффективности использовался показатель год жизни без прогрессирования. Расчётный коэффициент составил 5 700 200,01 руб. против 8 942 400,10 руб., разница — 3 242 200,09 руб. Анализ «влияние на бюджет» показал возможность снижения затрат на 8 655 849,11 руб. при увеличении доли атезолизумаб, получающих комбинацию атезолизумаб+вемурафениб+кобиметиниб с 5 до 20%, и при снижении доли пациентов, получающих комбинацию ниволумаб+ипилимумаб, с 95 до 80% [28].

Ещё одно исследование было проведено в 2023 г. Шах-Пароньянц Ю.С., Чепоровым С.В. с соавт. и направлено на сравнительный анализ эффективности применения в монорежиме иммуноонкологических и таргетных препаратов в первой линии терапии у пациентов с метастатической меланомой кожи при наличии BRAF мутации. Все пациенты были разделены на две группы: первая группа (n = 18) получала иммунотерапию первой линии в монорежиме, во второй группе (n=43) пациентам проводилась таргетная терапия первой линии. В результате исследования было показано, что лечение иммунотерапевтическими препаратами не уступает по эффективности применению таргетных препаратов. Одновременно с этим в среднесрочной перспективе иммунотерапия является более эффективной, что отражается на увеличении общей выживаемости на 8,7 месяца [29]. Результаты данного исследования могут быть применены для дальнейших фармакоэкономических расчётов.

Заключение

Таким образом, при анализе фармакоэкономических исследований лечения мелано-

мы кожи, проведённых в различных странах, наиболее приемлемыми вариантами терапии с точки зрения увеличения продолжительности жизни с поправкой на качество являются комбинации вемурафениб+кобиметиниб и энкорафениб+биниметиниб. Ценным инструментом для оценки качества жизни пациентов на фоне терапии могут стать социальные сети¹⁷. Однако, согласно клиническим рекомендациям Национальной объединённой онкологической сети (NCCN, США, версия 2.2023 – «Меланома: Кожная»), данные комбинации не одобрены FDA (Food and Drug Administration) в качестве адьювантной терапии¹⁸. Комбинация атезолизумаб+вемурафениб+кобиметиниб показала наибольшую клиническую эффективность лечения у пациентов с прогрессирующей меланомой с мутацией BRAF и может быть рекомендована при условии снижения цены на препараты. При сравнении комбинаций различных препаратов с монотерапией у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с положительной мутацией BRAF V600 было показано, что терапия ниволумаб+ипилимуаб экономически неэффективна по сравнению с монотерапией ниволумабом, а комбинация дабрафениб+траметиниб, наоборот, увеличивает ожидаемую продолжительность жизни пациента по сравнению с вемурафенибом и является более рентабельной. При сравнении различных вариантов монотерапии было показано, что пембролизумаб увеличивает ожидаемую продолжительность жизни, но является связанным с увеличением затрат по сравнению с ипилимуабом. Предполагаемый дополнительный коэффициент экономической эффективности является приемлемым для большинства Евро-

пейских стран, так как не превышает порог готовности платить.

Несмотря на схожие подходы к фармакотерапии и оценкам медицинских технологий при анализе экономической эффективности лечения меланомы в различных странах, регуляторные, экономические и эпидемиологические различия означают, что расходы на здравоохранение для онкобольных сильно различаются от страны к стране и зависят от типа опухоли [19].

Согласование методологических требований к фармакоэкономическим исследованиям остается важным для облегчения совместной оценки медицинских технологий (ОМТ) в рамках регионального сотрудничества в Европе. Внедрение общих правил принятия решений может быть более важным, чем попытка согласования правил, касающихся методологических подходов к ОМТ [30]. Доступ к инновационным лекарственным средствам коррелирует как с фармакоэкономическими данными, так и с показателями работы системы здравоохранения. Существуют большие расхождения в лечении метастатической меланомы во всем мире.

В России для выявления наиболее экономически эффективного лечения различных вариантов течения меланомы необходимо провести масштабные фармакоэкономические исследования различных комбинированных схем между собой, а также сравнить их с монотерапией. При этом важно учесть траты на коррекцию нежелательных побочных реакций лекарственных средств, так как они вносят значительный вклад в структуру прямых затрат [31]. Разработка инновационных препаратов для лечения меланомы идёт быстрыми темпами, однако доступ к этим лекарственным средствам ограничен из-за их высокой стоимости. Необходимо найти пути разработки лекарств, ориентированных на пациента, и варианты возмещения расходов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

¹⁷ Genentech, Inc. Prescribing information: ZELBORAF® (vemurafenib) tablet for oral use. 2017. URL:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202429s016lbl.pdf. (Доступно на 24.06.2023).

¹⁸ The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Melanoma: Cutaneous Version 2.2023 © 2023 National Comprehensive Cancer Network, Inc; 2023. URL: <https://www.nccn.org/>. (Доступно на 24.06.2023).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации Меланома кожи и слизистых оболочек. 2020.
2. Жуковец А.Г. Современные принципы и перспективы лечения меланомы кожи. Онкологический журнал. 2015;9(4):69-76. eLIBRARY ID: 26153038
3. Корман Д.Б. Эволюция лекарственной терапии меланомы. *Вопросы онкологии*. 2017;63(3):358-367. eLIBRARY ID: 29435692
4. Полякова К.И., Холонья-Волоскова М.Э., Бяхов М.Ю., Ермолаева Т.Н., Фисун А.Г., Дубовцева В.А. и др. Сравнительный анализ стоимости лекарственной терапии самых высокозатратных онкологических заболеваний в городе
5. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1789-1801. doi: 10.1056/NEJMoa1802357
6. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345-1356. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018;379(22):2185. doi: 10.1056/NEJMoa1709684.
7. Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, Sikorska K, van de Wiel B,

Москве. *Злокачественные опухоли*. 2018;8(2):12-20. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-12-20

- Kvistborg P, et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med*. 2018;24(11):1655-1661. doi: 10.1038/s41591-018-0198-0.
8. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1480-1492. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2018;19(12):e668. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2018;19(11):e581. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30700-9.
 9. Callahan MK, Kluger H, Postow MA, Segal NH, Lesokhin A, Atkins MB, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Updated Survival, Response, and Safety Data in a Phase I Dose-Escalation Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(4):391-398. doi: 10.1200/JCO.2017.72.2850.
 10. Amaria RN, Prieto PA, Tetzlaff MT, Reuben A, Andrews MC, Ross MI, et al. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):181-193. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30015-9
 11. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9839):358-65. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60868-X.
 12. Long GV, Eroglu Z, Infante J, Patel S, Daud A, Johnson DB, et al. Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol*. 2018;36(7):667-673. doi: 10.1200/JCO.2017.74.1025.
 13. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Lischkay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):603-615. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30142-6.
 14. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Lischkay G, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1315-1327. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30497-2.
 15. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):522-30. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2015;16(6):e262. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2016;17(6):e223. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70122-1.
 16. Kandel M, Bardet A, Dalle S, Allayous C, Mortier L, Guillot B, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Sequential Treatment Strategies for Advanced Melanoma in Real Life in France. *Curr Oncol*. 2022;29:9255-9270. doi: 10.3390/curroncol29120725
 17. Lu B, Dai WF, Croxford R, Isaranuwatthai W, Beca J, Menjak IB, et al. Cost-effectiveness of second-line ipilimumab for metastatic melanoma: A real-world population-based cohort study of resource utilization. *Cancer Med*. 2023;12(10):11451-11461. doi: 10.1002/cam4.5862.
 18. Oh A, Tran DM, McDowell LC, Keyvani D, Barcelon JA, Merino O, et al. Cost-Effectiveness of Nivolumab-Ipilimumab Combination Therapy Compared with Monotherapy for First-Line Treatment of Metastatic Melanoma in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(6):653-664. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.6.653
 19. da Veiga CRP, da Veiga CP, Drummond-Lage AP. Concern over cost of and access to cancer treatments: A meta-narrative review of nivolumab and pembrolizumab studies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;129:133-145. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.07.002
 20. Cai C, Yunusa I, Tarhini A. Estimated Cost-effectiveness of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib for Treatment of BRAF V600 Variation Metastatic Melanoma. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2132262. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.32262
 21. Li SN, Wan X, Peng LB, Li YM, Li JH. Cost-effectiveness of immune checkpoint inhibition and targeted treatment in combination as adjuvant treatment of patient with BRAF-mutant advanced melanoma. *BMC Health Serv Res*. 2023;23(1):49. doi: 10.1186/s12913-023-09058-7.
 22. Gao T, Liu J, Wu J. Cost-Effectiveness Analysis of Dabrafenib Plus Trametinib and Vemurafenib as First-Line Treatment in Patients with BRAF V600 Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(12):6194. doi: 10.3390/ijerph18126194
 23. Kandolf Sekulovic L, Guo J, Agarwala S, Hauschild A, McArthur G, Cinat G, et al. Access to innovative medicines for metastatic melanoma worldwide: Melanoma World Society and European Association of Dermato-oncology survey in 34 countries. *Eur J Cancer*. 2018;104:201-209. doi: 10.1016/j.ejca.2018.09.013
 24. Грибкова И.В., Крысанова В.С., Завьялов А.А. Экономическое бремя меланомы кожи (обзор литературы). *Вопросы онкологии*. 2020;6(3):233-238. Doi: 10.37469/0507-3758-2020-66-3-233-238
 25. Колбин А.С., Курылев А.А., Балькина Ю.Е., Проскурин М.А. Фармакоэкономический анализ применения вемурафениба и дабрафениба у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAFV600. *Качественная клиническая практика*. 2017;1:11-19. eLIBRARY ID: 29712456
 26. Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е., Афанасьева Е.В., Гладков О.А. Клинико-экономический анализ применения ингибиторов рецептора PD-1 и комбинаций ингибиторов BRAF и MEK для лечения метастатической меланомы с мутацией в гене BRAFV600. *Качественная клиническая практика*. 2018;2:13–28. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10041
 27. Плавинский С.Л. Шабалкин П.И. Клинико-экономическая эффективность интерферона — гамма в комбинации с химиотерапией в лечении распространенной и метастатической меланомы кожи. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2020;(1):58–63. eLIBRARY ID: 42631745
 28. Крысанов И.С., Макарова Е.В., Ермакова В.Ю. Клинико-экономическая оценка применения комбинации атезолизумаб, вемурафениб и кобиметиниб с комбинацией ниволумаб и ипилимумаб в терапии метастатической меланомы с подтвержденной BRAF-мутацией у взрослых пациентов. *Фармация и фармакология*. 2022;10(3):278-288. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-3-278-288
 29. Шах-Пароньянц Ю.С., Чепоров С.В., Ширяев Н.П., Ухарский А.В., Нестеров П.В., Корзина Н.С. Системная терапия метастатической меланомы кожи с мутацией в гене BRAF. *Исследования и практика в медицине*. 2023;10(1):27-35. Doi: 10.17709/2410-1893-2023-10-1-2
 30. Gorry C, McCullagh L, Barry M. Transferability of Economic Evaluations of Treatments for Advanced Melanoma. *Pharmacoconomics*. 2020;38(2):217-231. doi: 10.1007/s40273-019-00860-y
 31. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Крысанов И.С., Крысанова В.С., Егорова Е.А. Фармакоэкономический анализ нежелательных лекарственных реакций при проведении лекарственной терапии на примере отечественных клинико-экономических исследований. *Фармакоэкономика: Теория и практика*. 2018;6(3):18-29. DOI:10.30809/phe.3.2018.3

Информация об авторах

Кокушкин Константин Александрович, научный руководитель ГБУМО «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6758-2389>, kokushkinka@gmail.com.

Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., профессор, зам. директора Центра клинической фармакологии ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва, Россия, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>, mvzhuravleva@mail.ru.

Бяхов Михаил Юрьевич, д.м.н., профессор, руководитель Центра амбулаторно-онкологической помощи, ГБУЗ МО «Центральная городская клиническая больница г.Реутов», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0009-2871-2345>, byakhov@mail.ru.

Лучинин Евгений Алексеевич, преподаватель кафедры профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6304-4594>, eLIBRARY SPIN-код: 7302-3654, Scopus Author ID: 57220079650, luchinin.gly10@gmail.com.

Лучинина Елена Валентиновна, д.м.н., доцент кафедры профпатологии, гематологии и клинической фармакологии, начальник отдела контроля за обращением лекарственных средств и медицинских изделий клинического центра, ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России., Саратов, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3120-8491>, ResearcherID: AAD-4774-2021, eLIBRARY SPIN-код: 9505-5244, Scopus Author ID: 57217133083, eluchinina16@mail.ru.

Information about the authors

Kokushkin Konstantin A., Research supervisor, Clinical and Economic, Analysis Scientific-Practical Center, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6758-2389>, kokushkinka@gmail.com.

Zhuravleva Marina V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of the Center for Clinical Pharmacology, Scientific Center for Expertise of Medicinal Products, Moscow, Russia, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>, mvzhuravleva@mail.ru.

Byakhov Mikhail Y., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Center for Outpatient Oncological Care, Central City Clinical Hospital, Reutov, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0009-2871-2345>, byakhov@mail.ru.

Luchinin Evgeny A., Lecturer at the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia <https://orcid.org/0000-0001-6304-4594>, eLIBRARY SPIN: 7302-3654, Scopus Author ID: 57220079650, luchinin.gly10@gmail.com.

Luchinina Elena V., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-3120-8491>, ResearcherID: AAD-4774-2021, eLIBRARY SPIN-код: 9505-5244, Scopus Author ID: 57217133083, eluchinina16@mail.ru.

Получено / Received: 29.07.2023

Принято к печати / Accepted: 16.08.2023

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ И ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИЕЙ НА СОЛЕВУЮ НАГРУЗКУ В НОЧНОЕ ВРЕМЯ

В.В. Скибицкий¹, А.В. Фендрикова¹, В.Ю. Васильев²

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

²ГБУЗ «Городская больница №4 г. Сочи» Минздрава Краснодарского края, Сочи, Россия

Цель: сравнение показателей периферического и центрального артериального давления (АД), жёсткости сосудистой стенки и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов, разделённых на солечувствительных (СЧ) и солерезистентных (СР) на основании динамики АД во время ночного сна после солевой нагрузки. **Материалы и методы:** в исследование включены 180 пациентов с АГ (96 мужчин (53%) и 84 (47%) женщины), медиана возраста — 59 (56–64) лет. Оценка солечувствительности выполнена по методике В.И. Харченко с распределением на группы по результатам динамики АД во время ночного сна. Сравнивались показатели периферического и центрального АД (ЦАД), сосудистой жёсткости, СКФ. **Результаты:** у СЧ пациентов отмечены более высокие показатели периферического и центрального АД, а также жёсткости сосудистой стенки по сравнению с СР пациентами. У 61% СР пациентов отмечалось достаточное снижение АД во время ночного сна (профиль «диппер»), в то время как в группе СЧ пациентов снижение АД было достаточным лишь у 48%. СКФ также была выше у СР пациентов в сравнении с СЧ: 76,5 мл/мин./1,73 м² против 68 мл/мин./1,73 м². **Заключение:** с учётом полученных данных можно сделать вывод о более тяжёлом течении АГ у СЧ пациентов, что нашло отражение при межгрупповом сопоставлении показателей периферического и центрального АД, сосудистой жёсткости, экскреторной функции почек. Оценка солечувствительности в ночное время может оказаться полезной при выявлении групп пациентов повышенного риска, требующих наиболее тщательного наблюдения и «агрессивной» антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертония, суточное мониторирование артериального давления, солечувствительность, центральное артериальное давление, жёсткость сосудистой стенки, скорость клубочковой фильтрации.

Для цитирования: Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Васильев В.Ю. Сравнительная характеристика больных артериальной гипертонией с положительной и отрицательной реакцией на солевую нагрузку в ночное время. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023;4(3):45-51. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-45-51

Контактное лицо: Владимир Юрьевич Васильев, dr_vir@inbox.ru.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH POSITIVE AND NEGATIVE REACTIONS TO SALT LOAD AT NIGHT TIME

V.V. Skibitskiy¹, A.V. Fendrikova¹, V.Y. Vasilyev²

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²City Hospital №4 of the city of Sochi, Sochi, Russia

Objective: comparison of peripheral and central blood pressure, vascular wall stiffness and glomerular filtration rate in patients divided into salt-sensitive and salt-resistant based on the dynamics of blood pressure during night time after salt loading. **Materials and methods:** the study included 180 patients with arterial hypertension: 96 men (53%) and 84 (47%) women, median age 59 (56-64) years. Salt sensitivity was assessed according to the method of V.I. Kharchenko with distribution into groups according to the results of blood pressure dynamics at night. Peripheral and central blood pressure, vascular stiffness, and glomerular filtration rate were compared. **Results:** in 61% of salt resistant patients, there was a sufficient decrease in blood pressure during nocturnal sleep — the “dipper” profile, while in the group of salt sensitive patients, the decrease in blood pressure was sufficient only in 48%. Glomerular filtration rate was also higher in salt resistant patients compared to salt sensitive: 76,5 ml/min./1.73m² versus 68 ml/min./1,73m². **Conclusion:** arterial hypertension is more severe in salt sensitive patients, which was reflected in the intergroup comparison of peripheral and central blood pressure, vascular stiffness,

and excretory function of the kidneys. Assessment of salt sensitivity at night may be useful in identifying high-risk groups of patients requiring the most careful monitoring and “aggressive” antihypertensive therapy.

Keywords: arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, salt sensitivity, central aortic pressure, vascular wall stiffness, glomerular filtration rate.

For citation: Skibitskiy V.V., Fendrikova A.V., Vasilyev V.Y. Comparative characteristics of patients with arterial hypertension with positive and negative reactions to salt load at night time. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(3):45-51. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-45-51

Corresponding author: Vladimir Y. Vasilyev, dr_vir@inbox.ru.

Введение

Одной из важных причин высокой распространённости АГ является значительное потребление соли и недостаточный учёт при проведении лечения пациентов с АГ такого феномена, как солечувствительность. Между тем установлена прямая и существенная связь между избыточным поступлением хлорида натрия в организм и развитием АГ, повышением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [1,2], а также выраженностью гипертрофии левого желудочка, прогрессированием эндотелиальной дисфункции, увеличением артериальной ригидности, усугублением хронической болезни почек (ХБП) [3]. Гетерогенность реакции АД на водно-солевую нагрузку позволяет разделить пациентов на 2 группы: больных, реагирующих повышением уровня АД в ответ на солевую нагрузку, считают СЧ, в случае отсутствия гипертензивной реакции — СР. В целом, по данным литературы, от 30 до 50% больных АГ являются СЧ [4,5,6]. Для определения индивидуальной солечувствительности используется несколько протоколов, связанных с оценкой офисного АД при последовательной высокосолевого и низкосолевого диете [5,7]. Однако при определении солечувствительности с использованием суточного мониторинга АД (СМАД) появляется возможность определить гипертензивную реакцию не только в течение суток, но и в отдельные промежутки времени, в том числе в период ночного сна. При распределении пациентов на СЧ и СР по результатам ночных измерений на результат в меньшей степени влияют такие внешние факторы, как стресс, употребление кофе, сигарет, физическая активность.

Вместе с тем в последние годы появилась возможность при проведении СМАД регистрировать показатели ЦАД, а также жёсткости сосудистой стенки, которые, как хорошо известно, определяют не только выраженность ремоделирования артериального русла, но и являются прогностически значимыми факторами [8,9]. Нельзя не отметить и важность оценки почечной функции у СЧ и СР пациентов, поскольку именно почки играют ключевую роль в поддержании высокого АД при избыточном потреблении поваренной соли. Тем не менее, особенности динамики параметров СМАД, ЦАД и сосудистой ригидности, а также скорости СКФ в ночные

часы в ответ на солевую нагрузку практически не исследованы.

Цель исследования — сравнение показателей периферического и центрального АД, жёсткости сосудистой стенки и СКФ у пациентов, разделённых на СЧ и СР на основании динамики АД во время ночного сна после солевой нагрузки.

Материалы и методы

В исследование включены 180 пациентов с АГ (96 мужчин (53%), 84 женщин (47%)), медиана возраста составляла 59 (56–64) лет.

Критериями включения явились офисное АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., а также АД $\geq 130/80$ мм рт. ст. в течение суток и $\geq 120/70$ мм рт. ст. во время ночного сна по результатам СМАД, возраст старше 18 лет, подписание информированное согласие на участие в исследовании. В работу не включались больные с симптоматической АГ, суточным профилем «овердиппер», острым коронарным синдромом, перенесённым инфарктом миокарда, стенокардией напряжения III–IV функционального класса (ФК), хронической сердечной недостаточностью III–IV ФК по NYHA, ишемическим и геморрагическим инсультом в анамнезе, сахарным диабетом, а также пациенты имеющие суточный или вахтовый график работы. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, протокол №54 от 11.10.2017 г., являлось открытым, проспективным, сравнительным, соответствовало положениям Хельсинской декларации.

На начальном этапе всем пациентам на фоне 7-дневной низкосолевого диеты (2 г NaCl в сутки) и ограничения жидкости до 1,5 л в сутки выполнялось СМАД (ООО «Петр Телегин» VpLab® с технологией Vasotens, Россия), затем под контролем повторного СМАД проводилась проба по В.И. Харченко: однократная пероральная солевая нагрузка из расчёта 0,22 г хлорида натрия на 1 кг веса, разведённого в 150 мл дистиллированной воды, без дальнейшего ограничения питьевого режима [7]. В случае повышения САД и/или ДАД во время ночного сна на 5 мм рт. ст. и выше пациенты расценивались как СЧ, при отсутствии значимой динамики в ночное время — СР. По результатам пробы были сформированы 2 группы: 1 группа

Клинические характеристики пациентов, включённых в исследование

| Показатель | СЧ пациенты (n = 96) | СР пациенты (n = 84) |
|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Возраст, годы | 59,5 (57-65) | 59 (56-63) |
| Мужской пол, n | 63 | 33 |
| Женский пол, n | 33 | 51 |
| Длительность АГ, годы | 12 (8-15) | 11 (7-13) |
| ИМТ, кг/м ² | 30,3 (26,5-34,2) | 28,8 (24,8-32,5) |
| ОТ, см | 100 (88-108) | 94 (84-100) |
| ЧСС, уд./мин. | 70 (66-78) | 71 (66-79) |

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ЧСС — частота сердечных сокращений.

(n = 96) — СЧ пациенты, II группа (n = 84) — СР больные. Всем включённым в исследование пациентам проводилось общеклиническое исследование в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АГ [10]. Оценивались основные параметры периферического и центрального АД, сосудистой жесткости вне солевой нагрузки в течение суток (с), в дневное время (д) и во время ночного сна (н): систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД), среднее гемодинамическое АД (СрАД), пульсовое АД (ПАД), центральное систолическое давление (САДао), центральное диастолическое давление (ДАДао), центральное среднее гемодинамическое давление (СрАДао), центральное пульсовое давление (ПАДао), амплификация пульсового давления, приведённая к ЧСС 75 ударов в минуту (PPA75), длительность изгнания левого желудочка, приведённая к ЧСС 75 ударов в минуту (ED75), время распространения отражённой волны (RWTT), приведённый к САД 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 ударов в минуту (корр.), скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWVao) корр., амбулаторный индекс ригидности сосудов (AASI). С учётом величины суточного индекса АД выделялось три типа кривых: «диппер», «нондиппер» и «найтпи-

кер». Всем участникам исследования определялся уровень сывороточного креатинина и СКФ по формуле СКД-ЕРІ. Результаты обрабатывались при помощи программы Statistica 12 (StatSoft Inc. США). Количественные признаки представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов. Сравнительный анализ показателей в независимых группах проводился при помощи U критерия Манна-Уитни с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты

Основные клинические характеристики СЧ и СР пациентов представлены в таблице 1, из которой следует, что на момент инициации исследования группы больных с различной чувствительностью к соли значимо не различались.

По результатам оценки суточного индекса (СИ), практически у половины СЧ пациентов наблюдалось недостаточное снижение АД во время ночного сна (СИ менее 10% или $\leq 0\%$ — типы «нондиппер» и «найтпикер» соответственно), в то время как у большей части СР больных снижение АД в ночное время было физиологическим (СИ 10–20% — тип «диппер») (рис.1).

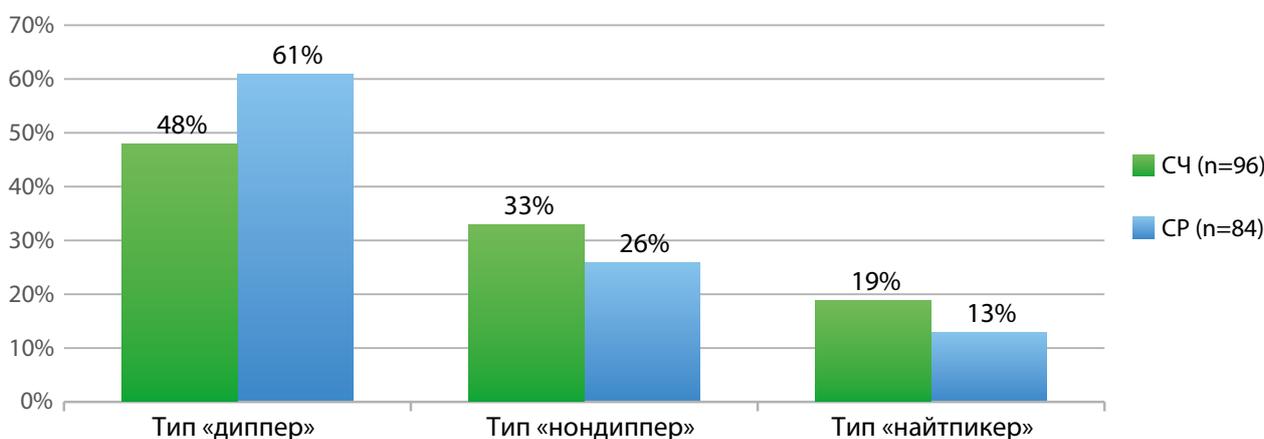


Рисунок 1. Суточные профили АД у СЧ и СР пациентов с АГ

Таблица 2

Показатели периферического АД у СЧ и СР пациентов с АГ до и после солевой нагрузки

| Показатель | Исходные показатели | | Показатели после нагрузки солью | |
|--------------------------------------|---------------------|--------------------|---------------------------------|---------------------|
| | СЧ пациенты (n=96) | СР пациенты (n=84) | СЧ пациенты (n=96) | СР пациенты (n=84) |
| САД(с), мм рт. ст. | 145 (134-158)* | 139 (131-146) | 148,6 (138,2-160,0)** | 138,3 (129,1-148,2) |
| САД(д), мм рт. ст. | 148 (138-152) | 142 (133-151) | 152,1 (141,5-165,6)** | 142,3 (132,9-153,4) |
| САД(н), мм рт. ст. | 129 (118-142) | 128 (120-140) | 140,3 (127,1-153,6)** | 128,4 (118,1-141,2) |
| ДАД(с), мм рт. ст. | 87 (80-95) | 84 (75-94) | 88,3 (80,2-97,4)* | 86,3 (75,3-93,4) |
| ДАД(д), мм рт. ст. | 91 (83-99)* | 86 (78-96) | 90,2 (83,5-100,6) | 88,2 (79,3-96,7) |
| ДАД(н), мм рт. ст. | 77 (68-74) | 74 (66-86) | 80,5 (72,3-89,5)* | 76,0 (68,1-88,2) |
| СрАД(с), мм рт. ст. | 109 (103-119) | 105 (100-115) | 113,5 (107,2-121,6)** | 108,2 (99,1-117,4) |
| СрАД(д), мм рт. ст. | 113 (106-124) | 110 (102-118) | 118,8 (109,5-124,7)** | 111,3 (102,5-121,8) |
| СрАД(н), мм рт. ст. | 99 (101-107) | 98 (101-108) | 104,7 (97,5-117,5)** | 98,2 (89,3-107,9) |
| ПАД(с), мм рт. ст. | 54 (46-64) | 54 (48-64) | 59,5 (51,0-72,5)** | 53,4 (47,1-61,3) |
| ПАД(д), мм рт. ст. | 55 (48-65) | 55 (49-64) | 59,7 (51,5-72,8)** | 53,1 (47,2-61,4) |
| ПАД(н), мм рт. ст. | 53 (43-61) | 53 (47-62) | 59,3 (49,5-69,0)** | 51,4 (45,3-60,6) |
| Утренний подъём по Карио, мм рт. ст. | 27 (20-36) | 24 (16-32) | 30,1 (22,2-38,4)* | 24,1 (15,2-32,0) |
| СУП САД, мм рт. ст. | 19 (14-31) | 18 (13-25) | 20,3 (16,7-34,1) | 18,2 (12,5-24,8) |
| СУП ДАД, мм рт. ст. | 16 (11-25) | 13 (10-24) | 16,8 (11,0-25,2) | 15,6 (12,1-22,7) |
| ВУП САД, мм рт. ст. | 56 (44-54) | 55 (44-74) | 56,5 (44,3-55,5) | 54,7 (42,1-62,3) |
| ВУП ДАД, мм рт. ст. | 44 (36-54)* | 39 (32-48) | 40,4 (36,3-52,5) | 39,1 (32,2-48,4) |

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ при межгрупповом сравнении полученных результатов.

Таблица 3

Показатели ЦАД у СЧ и СР пациентов с АГ до и после солевой нагрузки

| Показатель | Исходные показатели | | Показатели после нагрузки солью | |
|-----------------------|---------------------|--------------------|---------------------------------|-----------------------|
| | СЧ пациенты (n=96) | СР пациенты (n=84) | СЧ пациенты (n=96) | СР пациенты (n=84) |
| САДао(с), мм рт. ст. | 132 (124-145)* | 124 (119-136) | 138,1 (128,2-146,5)** | 128,3 (120,5-134,0) |
| САДао(д), мм рт. ст. | 134 (127-148) | 130 (123-141) | 140,3 (131,4-151,5)** | 129,8 (121,2-138,6) |
| САДао(н), мм рт. ст. | 123 (114-132) | 122 (113-131) | 134,1 (122,2-144,3)** | 116,1 (108,4-125,1) |
| ДАДао(с), мм рт. ст. | 92 (82-98)* | 86 (78-92) | 91,7 (84,3-100,5)** | 83,0 (75,9-93,5) |
| ДАДао(д), мм рт. ст. | 94 (86-100)* | 88 (80-96) | 94,6 (87,0-103,1)** | 86,6 (80,4-96,1) |
| ДАДао(н), мм рт. ст. | 78 (70-85) | 76 (69-87) | 86,2 (76,7-93,8)** | 72,5 (66,0-82,3) |
| СрАДао(с), мм рт. ст. | 109 (103-119) | 105 (100-115) | 114,5 (108,1-124,3)** | 105,2 (97,1-112,3) |
| СрАДао(д), мм рт. ст. | 113 (106-124) | 110 (102-118) | 118,2 (110,1-126,3)** | 109,0 (101,3-117,7) |
| СрАДао(н), мм рт. ст. | 99 (91-107) | 98 (91-108) | 105,9 (99,2-119,8)** | 94,8 (87,1-102,6) |
| ПАДао(с), мм рт. ст. | 43 (36-51) | 43 (37-52) | 44,5 (40,0-52,1)* | 42,5 (36,3-50,2) |
| ПАДао(д), мм рт. ст. | 43 (35-50) | 42 (36-51) | 44,3 (38,4-52,7) | 41,7 (35,3-49,2) |
| ПАДао(н), мм рт. ст. | 44 (36-51) | 43 (37-52) | 48,6 (39,1-57,2)** | 41,8 (38,1-47,3) |
| PPA75(с), % | 133 (129-138)* | 128 (126-132) | 17,6 (4,4-33,6) | 20,3 (4,4-30,7) |
| PPA75(д), % | 134 (129-140)* | 130 (128-135) | 16,1 (5,2-32,4) | 20,0 (6,3-31,5) |
| PPA75(н), % | 130 (125-135)* | 126 (124-130) | 33,6 (11,2-48,9) | 30,7 (16,4-50,2) |
| ED75(с), мс | 316 (304-333) | 333 (312-345)* | 321,8 (308,3-349,4) | 336,2 (319,6-347,4)** |
| ED75(д), мс | 315 (300-335) | 328 (309-343)* | 318,7 (306,2-345,7) | 334,0 (315,7-346,6)** |
| ED75(н), мс | 326 (293-348) | 345 (319-368)* | 331,3 (309,0-355,3) | 341,1 (325,3-356,4)* |

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ при межгрупповом сравнении полученных результатов.

Большинство исходных (до выполнения солевой нагрузки) показателей периферического АД в течение суток, а также в дневное и ночное время были выше в группе СЧ пациентов, со статистически значимой разницей по САД (с), ДАД (д). При анализе результатов после солевой нагрузки среди СЧ пациентов было отмечено повышение не только САД и ДАД, что и являлось непосредственным критерием определения солечувствительности, но и большинства других изучаемых показателей (табл. 2).

Аналогичная тенденция отмечалась при исследовании ЦАД до и после проведения солевой нагрузки: такие показатели, как САДао (с), ДАДао (с), PPA75(с), PPA75(д), PPA75(н), исходно оказались статистически значимо выше у СЧ пациентов, тогда как у СР больных только ED75 во всех временных промежутках. После нагрузки солью были зарегистрированы статистически значимые межгрупповые различия по СРАДао и ПАДао (табл. 3).

Кроме более высокого периферического АД и ЦАД среди СЧ пациентов, обращали на себя внимание выраженные проявления сосудистой жёсткости, что нашло отражение как в большей скорости пульсовой волны, так и коротком времени распространения отражённой волны (табл. 4).

У СЧ пациентов наряду с более высокими значениями периферического и центрального АД, сосудистой жёсткости отмечалась меньшая СКФ в сравнении с СР пациентами, ($p < 0,05$) (рис. 2).

Обсуждение

В работе проведено сравнение групп СЧ и СР пациентов с АГ, сформированных в результате определения динамики АД во время ночного сна после предшествующей солевой нагрузки. Изучение динамики АД в ночное время, по нашему мнению, может иметь дополнительное диагно-

Таблица 4

Показатели сосудистой жёсткости у СЧ и СР пациентов с АГ

| Показатель | СЧ пациенты (n=96) | СР пациенты (n=84) |
|-------------------|--------------------|--------------------|
| RWTТ(с)корр, мс | 130 (121-141) | 138(129-144)* |
| RWTТ(д)корр, мс | 127 (119-143) | 135 (125-148) |
| RWTТ(н)корр, мс | 127 (113-137) | 134 (123-145)* |
| PWVao(с)корр, м/с | 10 (9-11)* | 9 (8-10) |
| PWVao(д)корр, м/с | 10 (9-11) | 10 (8-11) |
| PWVao(н)корр, м/с | 11 (9-13)* | 10 (9-10) |
| AASI | 0,46(0,36-0,56) | 0,5 (0,43-0,59)* |

Примечание: * — $p < 0,05$ при межгрупповом сравнении показателей.

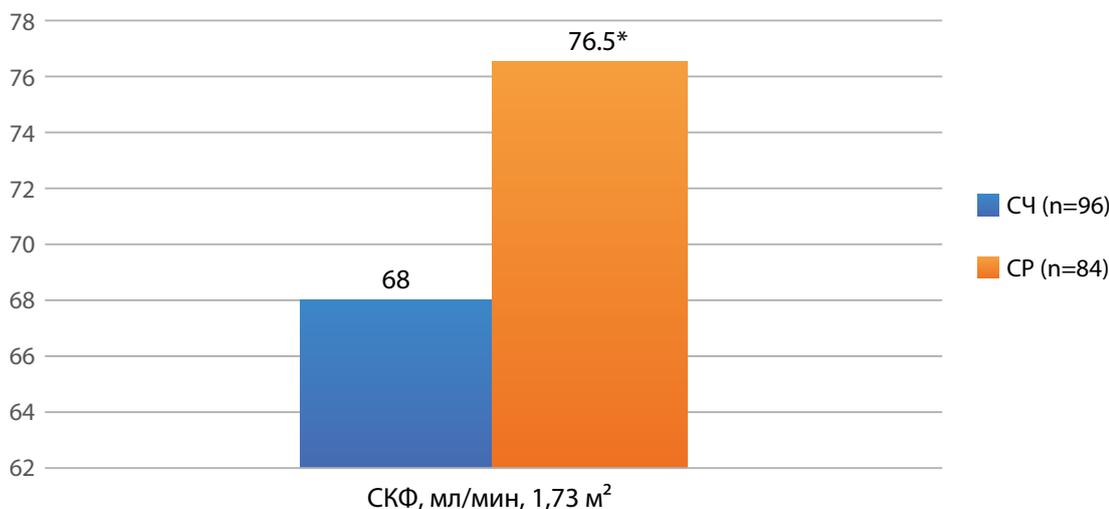


Рисунок 2. СКФ в группах СЧ и СР пациентов с АГ

Примечание: * — $p < 0,05$ при межгрупповом сравнении.

стическое значение, в особенности в затруднительных случаях определения солечувствительности, ведь в данный временной промежуток пациенты не подвержены воздействию внешних факторов, влияющих на АД, а также именно ночью активируются многие механизмы, формирующие профиль солечувствительности. Известно, что уровень АД, диурез и натрийурез физиологически выше днем и снижаются во время ночного сна, а у СЧ лиц при избыточном потреблении Na и/или нарушении его дневной элиминации активируется механизм прессорного натрийуреза в ночное время, проявляющийся увеличением АД во время сна, никтурией, формированием патологического профиля АД «нондиппер» [11,12]. Более того, СЧ пациенты имеют нарушенную баростатическую и экскреторную почечную функцию, приводящую к повышению АД на фоне развития прессорного натрийуреза и диуреза в сочетании с недостаточной вазодилатацией на уровне афферентной артериолы почечного клубочка в ночное время [13,14,15]. Подъем АД после приема хлорида натрия зависит от СКФ, экскреции натрия, степени эндотелиальной дисфункции и синтеза оксида азота, уровня альдостерона, натрийуретического пептида и активности ренина плазмы. Способности компенсаторной вазодилатации на уровне приносящей артериолы в ответ на солевую нагрузку в настоящее время также придается большое значение. Данный механизм напрямую зависит от степени выработки оксида азота, на которую в свою очередь влияют комплексные механизмы регуляции НАДФН оксидазы и оксидативного стресса, воздействует симпато-адреналовая, ренин-ангиотензин-альдостероновая системы, вазопрессин, аденозин и инсулин [16,17]. В ряде работ первостепенная роль в формировании солечувствительности отводится генетическим факторам, влияющим на снижение выработки оксида азота, что в свою очередь приводит к нарушению вазодилатации не только на уровне почечных артерий, но и системно, провоцируя повышение перифериче-

ского и центрального АД, сосудистой жесткости [18,19,20]. В ряде исследований также отмечена взаимосвязь полиморфизма гена Клото с феноменом солечувствительности у лиц с АГ [21,22].

У СЧ больных предполагается сравнительно более тяжёлое течение АГ в первую очередь на фоне избыточного потребления поваренной соли, а также больший риск сердечно-сосудистых осложнений, что требует тщательного наблюдения за пациентами и контроля АД, а также строго учёта и ограничения потребления поваренной соли [5,23,24]. В нашей работе для группы СЧ пациентов также были характерны большие значения периферического АД и ЦАД, сосудистой жёсткости как в течение суток, так и отдельно в дневное и ночное время в сравнении с СР группой, что отражает тяжесть течения заболевания и может свидетельствовать о повышенных сердечно-сосудистых рисках. Преобладание в СЧ группе лиц с избыточным весом, сниженной СКФ, а также с патологическими суточными профилями АД, отмеченное в других исследованиях [3], нашло подтверждение и в нашей работе.

Заключение

С учётом полученных данных можно сделать вывод о более тяжёлом течении АГ у СЧ пациентов, что нашло отражение при межгрупповом сопоставлении показателей периферического и центрального АД, сосудистой жесткости, экскреторной функции почек. Оценка солечувствительности в ночное время может оказаться полезной при выявлении групп пациентов повышенного риска, требующих наиболее тщательного наблюдения и «агрессивной» антигипертензивной терапии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001;344(1):3-10. doi: 10.1056/NEJM200101043440101
2. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ.* 1988;297(6644):319-28. doi: 10.1136/bmj.297.6644.319.
3. Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, Janssen WM, Gansevoort RT, Navis GJ, et al. Sodium intake affects urinary albumin excretion especially in overweight subjects. *J Intern Med.* 2004;256(4):324-30. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01390.x.
4. Iatrinio R, Manunta P, Zagato L. Salt Sensitivity: Challenging and Controversial Phenotype of Primary Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18(9):70. doi: 10.1007/s11906-016-0677-y.
5. Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension.* 1996;27(3 Pt 2):481-90. doi: 10.1161/01.hyp.27.3.481
6. Кузьмин О.Б., Пугаева М.О., Чуб С.В., Ландарь Л.Н. Почечные механизмы эссенциальной гипертонии. *Нефрология.* 2005;9(2):23-29. eLIBRARY ID: 11615145 EDN: JUENRL
7. Харченко В.И., Люсов В.А., Рифаи М.А. и др. Солевые, водные нагрузки и водно-натриевый обмен у больных гипертонической болезнью. *Тер. арх.* 1984;56(12):48-55.
8. Тарловская Е.И., Мережанова А.А. Суточная вариабельность жесткости артерий пациентов с артериальной гипертонией

- в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска. *Кардиология*. 2018;58(11S):47-57. <https://doi.org/10.18087/cardio.2489>
9. Huang CM, Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, Sung SH, Yu WC, et al. Central versus ambulatory blood pressure in the prediction of all-cause and cardiovascular mortalities. *J Hypertens*. 2011;29(3):454-9. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283424b4d
 10. Российское кардиологическое общество. *Артериальная гипертензия у взрослых*. 2020.
 11. Smolensky MH, Hermida RC, Reinberg A, Sackett-Lundeen L, Portaluppi F. Circadian disruption: New clinical perspective of disease pathology and basis for chronotherapeutic intervention. *Chronobiol Int*. 2016;33(8):1101-19. doi: 10.1080/07420528.2016.1184678
 12. Smolensky MH, Hermida RC, Portaluppi F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning. *Sleep Med Rev*. 2017;33:4-16. doi: 10.1016/j.smrv.2016.02.003
 13. Elijovich F, Weinberger MH, Anderson CA, Appel LJ, Bursztyn M, Cook NR, et al. Salt Sensitivity of Blood Pressure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2016;68(3):e7-e46. doi: 10.1161/HYP.0000000000000047
 14. Kurtz TW, DiCarlo SE, Pravenec M, Morris RC Jr. The American Heart Association Scientific Statement on salt sensitivity of blood pressure: Prompting consideration of alternative conceptual frameworks for the pathogenesis of salt sensitivity? *J Hypertens*. 2017;35(11):2214-2225. doi: 10.1097/HJH.0000000000001458
 15. Laffer CL, Scott RC 3rd, Titze JM, Luft FC, Elijovich F. Hemodynamics and Salt-and-Water Balance Link Sodium Storage and Vascular Dysfunction in Salt-Sensitive Subjects. *Hypertension*. 2016;68(1):195-203. doi: 10.1161/HYPERTENSION-AHA.116.07289
 16. Kurtz TW, DiCarlo SE, Pravenec M, Morris RC Jr. The pivotal role of renal vasodysfunction in salt sensitivity and the initiation of salt-induced hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018;27(2):83-92. doi: 10.1097/MNH.0000000000000394
 17. Mattson DL, Dasinger JH, Abais-Battad JM. Amplification of Salt-Sensitive Hypertension and Kidney Damage by Immune Mechanisms. *Am J Hypertens*. 2021;34(1):3-14. doi: 10.1093/ajh/hpaa124
 18. Яковлева О.И., Вахрамеева Н.В., Ларионова В.И., Богданова М.А., Конради А.О. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы и структурно-функциональное состояние крупных сосудов у больных гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка. *Артериальная гипертензия*. 2005;11(3):195-200. Doi: 10.18705/1607-419X-2005-11-3-195-200
 19. Чукаева И.И., Орлова Н.В., Аляутдинова И.А., Спирыкина Я.Г., Малышева И.Н., Потапов В.А. Изучение генетической обусловленности развития солечувствительной артериальной гипертензии. *Медицинский алфавит*. 2017;2(34):33-38. eLIBRARY ID: 30674803 EDN: ZVGRHD
 20. Антропова О.Н., Образцова Л.А. Солечувствительная артериальная гипертензия: современные патогенетические механизмы и перспективы. *Артериальная гипертензия*. 2023;29(1):6-13. Doi: 10.18705/1607-419X-2023-29-1-6-13
 21. Zhou X, Chen K, Lei H, Sun Z. Klotho gene deficiency causes salt-sensitive hypertension via monocyte chemotactic protein-1/CC chemokine receptor 2-mediated inflammation. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(1):121-32. doi: 10.1681/ASN.2013101033
 22. Citterio L, Delli Carpini S, Lupoli S, Brioni E, Simonini M, Fontana S, et al. Klotho Gene in Human Salt-Sensitive Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(3):375-383. doi: 10.2215/CJN.08620719
 23. Скибицкий В.В., Васильев В.Ю., Фендрикова А.В., Пятаков С.Н. Сравнительная характеристика показателей суточного мониторирования артериального и центрального аортального давления, ремоделирования миокарда левого желудочка у солечувствительных и солерезистентных пациентов с артериальной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2021;18(2):94-100. doi: 10.26442/2075082X.2021.2.200937
 24. Скибицкий В.В., Гаркуша Е.С., Фендрикова А.В. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на основные показатели структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка и толщину комплекса «Интима-медиа» в зависимости от феномена солечувствительности у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(6):10-17. Doi: 10.15829/1728-8800-2015-6-10-17

Информация об авторах

Скибицкий Виталий Викентьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; ORCID: 0000-0002-4855-418X, vvdoctor@mail.ru.

Фендрикова Александра Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; ORCID: 0000-0002-4323-0813, aleksandra2310@rambler.ru.

Васильев Владимир Юрьевич, врач-кардиолог 2-го кардиологического отделения ГБУЗ «Городская больница №4 г. Сочи» Минздрава Краснодарского края, Сочи, Россия; ORCID: 0000-0002-3588-9415, dr_vir@inbox.ru.

Information about the authors

Skibitskiy Vitaliy V., Dr. Sci. (Med.), Prof., Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID: 0000-0002-4855-418X, vvdoctor@mail.ru.

Fendrikova Aleksandra V., Cand. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID: 0000-0002-4323-0813, aleksandra2310@rambler.ru.

Vasilyev Vladimir Y., cardiologist, City Hospital №4 of the city of Sochi, Sochi, Russia, ORCID: 0000-0002-3588-9415, dr_vir@inbox.ru.

Получено / Received: 30.05.2023

Принято к печати / Accepted: 08.06.2023

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОМ ЭФФЕКТЕ ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Е.В. Микова^{1,2}, Л.И. Гапон², А.А. Курмангулов^{1,2}, Д.В. Крinoчкин², Г.В. Колунин², Е.У. Абуева¹, С.Д. Похоренко¹

¹Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

Цель: оценка гендерных различий в антигипертензивном эффекте после денервации почечных артерий по результатам офисного и суточного измерения артериального давления (АД) при резистентной артериальной гипертензии в условиях 3-летнего наблюдения. **Материалы и методы:** в исследовании приняли участие 80 пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ). Пациенты методом стратификационной рандомизации разделены на группу интервенционного лечения, продолжающие приём антигипертензивной терапии (АГТ) (группа радиочастотной денервации (РДН)) и группа медикаментозной терапии (МТ) (пациенты только на медикаментозной терапии). Группы исследования оказались сопоставимы по полу, возрасту, длительности течения артериальной гипертензии (АГ), количеству принимаемых антигипертензивных препаратов, наличию коморбидной патологии. В течение 12 месяцев проводилось сравнительное исследование между группами, дальнейший анализ эффективности оперативного лечения РДН почечных артерий (ПА) проводился в контрольных точках 24 и 36 месяцев, в которых проводилось лабораторное и инструментальное обследование. **Результаты:** по данным офисного измерения, АД внутри групп исследования РДН и МТ как у мужчин, так и у женщин оказалось аналогичным. Через 12 месяцев наблюдения между группами сравнения у женщин группы выявилась статистически значимая отрицательная динамика параметров систолического АД (САД) офисного ($p < 0,01$) и диастолического АД (ДАД) офисного ($p < 0,05$). Согласно анализу среднесуточных, среднедневных, средненочных показателей САД, через 12 месяцев в группе РДН по всем основным параметрам наблюдалась динамика снижения ($p < 0,001$). Стоит обратить внимание на то, что в группе МТ среди среднесуточных, среднедневных, средненочных показателей суточного мониторирования АД (СМАД) через 12 месяцев статистически значимых изменений не выявлено. При проведении гендерного анализа показателей СМАД при помощи критерия Фридмана и коррекцией значения p на множественные сравнения на визитах 24 и 36 месяцев продемонстрировало статистически значимое снижение у женщин основных среднесуточных показателей, в то время как у мужчин подобные изменения не установлены. **Заключение:** полученные данные свидетельствуют о более выраженном антигипертензивном эффекте после радиочастотной денервации почечных артерий при резистентной артериальной гипертензии у женщин.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, радиочастотная денервация почечных артерий, суточное мониторирование АД, офисное артериальное давление.

Для цитирования: Микова Е.В., Гапон Л.И., Курмангулов А.А., Крinoчкин Д.В., Колунин Г.В., Абуева Е.У., Похоренко С.Д. Гендерные различия в антигипертензивном эффекте после радиочастотной денервации почечных артерий при резистентной артериальной гипертензии. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(3):52-61. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-52-61

Контактное лицо: Екатерина Викторовна Микова, mikovaev@infarkta.net.

GENDER DIFFERENCES IN THE ANTIHYPERTENSIVE EFFECT AFTER RADIOFREQUENCY DENERVATION OF THE RENAL ARTERIES IN RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION

E.V. Mikova^{1,2}, L.I. Gapon², A.A. Kurmangulov^{1,2}, D.V. Krinochkin², G.V. Kolunin², E.U. Abueva¹, S.D. Pochorenko¹

¹Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia

²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Objective: evaluation of gender differences in the antihypertensive effect after denervation of the renal arteries based on the results of office and daily measurements of blood pressure in resistant arterial hypertension in a 3-year follow-up. **Materials and methods:** the study involved 80 patients with resistant arterial hypertension (RAH); Patients were divided by stratification randomization into the interventional treatment group, who continue to receive antihypertensive therapy (AHT) (RDN group) and the MT group (patients on drug therapy only). The study groups were comparable in terms of gender, age, duration of hypertension, the number of antihypertensive drugs taken, the presence of For 12 months, a comparative study was conducted between groups, further analysis of the effectiveness of surgical treatment of RDN PA was carried out at control points of 24 and 36 months, in which laboratory and instrumental examinations were performed. **Results:** according to the office measurement of blood pressure within the RDN and MT study groups, both in men and women, it turned out to be similar. After 12 months of observation between the comparison groups, the women of the group showed a statistically significant negative dynamics of the office SBP ($p < 0.01$) and office DBP ($p < 0.05$) parameters. According to the analysis of average daily, average daily, average night SBP indicators, after 12 months in the RDN group, a decrease was observed in all main parameters ($p < 0.001$). It is worth paying attention to the fact that in the MT group, among the average daily, average daily, average night ABPM indicators after 12 months, no statistically significant changes were detected. When conducting a gender analysis of ABPM indicators using the Friedman test and correcting the p value for multiple comparisons at visits of 24 and 36 months, a statistically significant decrease in the main average daily indicators in women was demonstrated, while in men such changes were not established. **Conclusions:** the data obtained indicate a more pronounced antihypertensive effect after radiofrequency denervation of the renal arteries in resistant arterial hypertension in women.

Keywords: resistant arterial hypertension, radiofrequency denervation of the renal arteries, ambulatory blood pressure monitoring, office blood pressure.

For citation: Mikova E.V., Gapon L.I., Kurmangulov A.A., Krinochkin D.V., Kolunin G.V., Abueva E.U., Pochorenko S.D. Gender differences in the antihypertensive effect after radiofrequency denervation of the renal arteries in resistant arterial hypertension. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(3):52-61. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-52-61

Corresponding author: Ekaterina V. Mikova, mikovaev@infarkta.net.

Введение

Во многом эффективность лечения артериальной гипертензии (АГ) обеспечивается достижением целевого уровня артериального давления для предупреждения развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно критериям ВОЗ, приверженность к лечению пациентов определяется соотношением рекомендаций лечащего врача с поведенческими реакциями пациента в соблюдении режима приема антигипертензивного препарата, а также других рекомендаций по улучшению образа жизни пациента в целом. При изучении половых различий авторами нередко наблюдалась большая частота приверженности к антигипертензивной терапии (АГТ) и осуществление контроля артериального давления (АД) у женщин по сравнению с мужским полом [1]. В достижении целевого уровня АД весомую роль заслуживает контакт больного с врачом в выборе оптимальной антигипертензивной терапии для данного пациента. В поиске правильного пути оптимизации ведения пациента с резистентной артериальной гипертензией (РАГ) необходимо придерживаться возможностью интегративного подхода терапии, который охватывал бы все звенья лечебного процесса и систему здравоохранения в целом [2]. В структуре сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) значимую роль в наиболее частом развитии сердечно-сосудистых осложнений играет РАГ. Такие пациенты имеют более высокий риск поражения органов-мишеней, кардиоренальных и фатальных осложнений АГ [3]. Алгоритм диа-

гностики больных РАГ с целью предоставления углубленного спектра методов исследования продемонстрирован в 2021 г. в консенсусе экспертов Российского медицинского общества по АГ и формирует совокупность схем лечения для практикующего врача [4]. Поскольку у большинства пациентов с РАГ должный контроль АД на фоне медикаментозной терапии отсутствует, актуальными являются изучение и внедрение более совершенных и безопасных способов лечения резистентных форм АГ. Невзирая на проведение многоцентровых испытаний по исследованию клинической эффективности различных комбинированных препаратов для лечения ССЗ, не угасает интерес интервенционного воздействия для достижения контроля АД различными методами [5]. Изучаемые чрескожные вмешательства показывают зачастую перспективные результаты за счёт положительных, продолжительных, но несколько ограниченных полученных данных [6,7]. Несомненно, изучение процедуры билатеральной симпатической радиочастотной денервации почечных нервов в рамках контролируемых рандомизированных исследований показывает не только гипотензивный эффект и безопасность метода, но и опосредованное благотворное влияние на течение других патофизиологических процессов, связанных с гиперактивностью симпатической нервной системы (СНС) [8,9,10]. По прошествии 10 лет изучения эффектов радиочастотной денервации (РДН) были опубликованы некоторые пилотные исследования, посвящённые поиску механизмов и предикторов РДН для проявления

наилучшего ответа на интервенционное лечение [11,12,13].

Цель исследования — оценка гендерных различий клинического эффекта денервации почечных артерий по результатам офисного и суточного измерения АД при резистентной артериальной гипертензии в условиях 3-летнего наблюдения.

Материал и методы

Исследование одобрено Этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра, выполнено в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, оно соответствует правилам проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации (утверждены МЗ РФ 29.12.98). Согласно критериям включения, в исследование вошли 80 пациентов с резистентной АГ (средний возраст мужчин составил $53,5 \pm 9,3$ лет, женщин — $58,39 \pm 8,4$ лет), устойчивое повышение АД выше 140/90 мм рт. ст. на фоне длительного приёма более трёх антигипертензивных препаратов (включая мочегонный). Критериями исключения из исследования считались симптоматический генез АГ, манипуляции на почечных артериях, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 45 мл/мин., стенозы почечных артерий более 50%, наличие осложнений ССЗ до 6 месяцев, затруднения последующего проспективного наблюдения, беременность, психические и ментальные расстройства. Все пациенты подписали информированное согласие для участия в проспективном исследовании. Лабораторное, инструментальное исследование, динамический контроль параметров сердечно-сосудистой системы, а также оценка нежелательных явлений и анализ сопутствующей фармакотерапии проводилось в контрольных точках исследования: исходно, через 12, 24, 36 месяцев. Все участники исследования методом стратификационной рандомизации были поделены на 2 группы: группу РДН составили 40 пациентов с РАГ на антигипертензивной терапии, которым проводилась симпатическая РДН почечных артерий (РДН ПА), и группу медикаментозной терапии (МТ), в которую вошли 40 больных с РАГ, получающих антигипертензивную терапию.

Мужчины составили 47,5% исследуемых с РАГ (38/80), женщины — 52,5% (42/80). Средняя длительность течения АГ составила $19,8 \pm 8,3$ лет: в группе РДН — $18,6 \pm 9,0$ лет и $21,0 \pm 7,6$ лет — в группе МТ. По основным изучаемым параметрам различия между исследуемыми группами оказались статистически не значимы ($p > 0,05$). Основная неизменяемая терапия

состояла из ИАПФ или АРА, антагонистов кальция и антагонистов верошпирона, диуретиков, дополнительную группу препаратов составили бетаадреноблокаторы и препараты центрального действия. Среднее количество принимаемых препаратов у одного пациента составило в группе РДН $5,6 \pm 0,6$, а в группе МТ $5,4 \pm 0,7$ статистически значимых различий в количестве принимаемой терапии между группами не выявлено.

Всем пациентам проводилась профилактика контрастиндуцированной нефропатии 0,9% раствором хлорида натрия в дозе 1,0 мл/кг/ч (в течение 6 часов). Радиочастотная симпатическая денервация почечных артерий выполнялась в условиях рентгеноперационной. РДН ПА проводилась по одноименной методике, указанной для оборудования фирмы Medtronic, в состав которого входил катетер «Symplicity Flex» и генератор высокочастотного напряжения со встроенными алгоритмами управления подачи энергии под контролем температуры воздействия (Medtronic, США). Выполнялась пункция и катетеризация бедренной артерии справа с целью проведения абдоминальной аортографии с селективной почечной ангиографией по стандартным методикам для оценки анатомии места воздействия. В дальнейшем до дистальной части почечной артерии вводили РЧ-катетер с электродом производя по направлению спирали серию точечных воздействий с шагом ≥ 5 мм и степенью вращения 45 градусов по окружности сосуда и постепенным продвижением по направлению к аорте. Среднее число аппликаций на обе артерии составило $12,85 \pm 2,27$. После вмешательства на обеих артериях в заключении процедуры выполнялась контрольная ангиография почечных артерий с целью регистрации вероятных повреждений стенки артерии после радиочастотного воздействия. В среднем продолжительность операции составила $68,00 \pm 10,93$ минут. После удаления катетера и интродьюсера выполнялся гемостаз бедренной артерии устройством Angio-seal.

Полученные результаты исследования были статистически обработаны в программе "SPSS STATISTICS" 21.0. Данные тестировались на нормальность распределения выборки с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. На основании полученных результатов тестирования переменные были представлены либо в виде среднего \pm среднее квадратичное отклонение ($M \pm SD$) в случае нормального распределения. Значимость различий непрерывных величин устанавливали при помощи непарного двухвыборочного t-критерия Стьюдента, если распределение было нормальным, либо при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney). Для оценки изменений количественных признаков в динамике в двух точках применяли непара-

метрический критерий Вилкоксона, для оценки изменений в 3 и более точках — непараметрический критерий Фридмана с коррекцией значения r на множественные сравнения. При сравнении дискретных переменных между двумя группами использовался точный критерий Фишера, при оценке их изменений в динамике — критерий МакНемара. При двустороннем уровне значимости статистически значимыми считались различия между изучаемыми переменными ($p < 0,05$).

Результаты

По данным офисного измерения АД по методу Короткова, выраженный гипотензивный эффект через 12 месяцев был отмечен только в группе РДН. Исходный уровень АД (САД/ДАД) составил $180,2 \pm 26,1 / 107,4 \pm 13,9$ мм рт. ст., и через 12 месяцев выявлено статистически значимое снижение уровня АД (САД/ДАД) $147,3 \pm 14,8 / 89,1 \pm 9,3$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). У 90% пациентов по САД и у 82% пациентов по ДАД в группе РДН отмечалась динамика снижения офисного АД. В группе МТ исходные показатели АД (САД/ДАД) $176,5 \pm 22,9 / 101,8 \pm 12,3$ мм рт. ст., а через год исследования уровень офисного АД (САД/ДАД) составил $171,7 \pm 23,6 / 99,2 \pm 12,1$ мм рт. ст., лишь у 53% пациентов по САД и у 30% пациентов по ДАД отмечалась положительная динамика АД. Согласно гипотезе о наличии гендерных особенностей в динамике снижения АД, исследуемые параметры были проанализированы в двух заявленных подгруппах. Снижение офисного САД и ДАД внутри групп РДН и МТ как у мужчин, так и у женщин оказалось сопоставимо (табл. 1).

Интересным оказалось то, что в группе интервенционного лечения в конечной контроль-

ной точке пациенты обоих полов статистически значимо ответили на метод лечения по цифрам САД и ДАД. У женщин снижение АД оказалось равным: Δ САД = $34,0 \pm 24,6$ мм рт. ст. и Δ ДАД = $18,7 \pm 11,0$ мм рт. ст. ($p < 0,001$); у мужчин Δ САД = $33,2 \pm 22,2$ мм рт. ст. и Δ ДАД = $19,3 \pm 17,3$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). В то же время у пациентов в группе МТ как у мужчин, так и у женщин по цифрам офисного измерения АД через год статистически значимой динамики в отношении исходных значений не наблюдалось. У мужчин группы МТ была установлена менее выраженная динамика в конечной контрольной точке в сравнении с группой мужского пола РДН в отношении показателей САД и ДАД ($p < 0,001$). Стоит отметить, что только у мужчин группы МТ по показателю САД была обнаружена тенденция к снижению цифр АД через год (Δ САД = $9,8 \pm 25,6$ мм рт. ст.). Через 12 месяцев у лиц женского пола между сравниваемыми группами проявилась статистически значимая отрицательная динамика по показателям САД ($p < 0,01$) и ДАД ($p < 0,05$).

Полученные результаты не согласуются с результатами ряда исследований. В частности, в работе австрийских исследователей (D. Zweiger и др.) (2018 г.) продемонстрирован более благоприятный эффект РДН на уровень офисного АД у лиц женского пола [9]. Возможно, полученное несоответствие связано с небольшой выборкой пациентов в настоящей работе и/или исходными более низкими и однородными значениями офисного АД (значения САД — 170 ± 16 мм рт. ст., ДАД — 94 ± 14 мм рт. ст.) у пациентов, включённых в австрийский регистр РДН. В то же время Е.С. Ситкова с соавт. (2019 г.) в аналогичной по дизайну работе не определяет гендерных различий ни в значениях САД, ни в значениях ДАД. При этом среднее значение и показатели вариабельности значений уровня АД

Таблица 1

Динамика показателей уровня офисного АД после проведения РДН ПА по гендерной принадлежности, $M \pm SD$

| Показатель | | Исходно | | Через 12 месяцев | |
|------------|-------------------------|-------------------|------------------|---------------------|---------------------|
| | | Мужчины | Женщины | Мужчины | Женщины |
| РДН | САД офисное, мм рт. ст. | 178,7 \pm 23,18 | 181,8 \pm 29,4 | 145,5 \pm 13,7*** | 149,2 \pm 16,0*** |
| | ДАД офисное, мм рт. ст. | 107,8 \pm 14,4 | 107,0 \pm 13,8 | 89,0 \pm 8,04*** | 89,2 \pm 10,8*** |
| МТ | САД офисное, мм рт. ст. | 178,8 \pm 26,7 | 173,6 \pm 17,5 | 172,3 \pm 23,3^^^ | 171,0 \pm 24,5^^ |
| | ДАД офисное, мм рт. ст. | 103,9 \pm 11,2 | 99,17 \pm 13,3 | 101,0 \pm 12,0^^^ | 97,1 \pm 12,2^ |

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; различия в группах в динамике статистически значимы, критерий Вилкоксона; ^ — $p < 0,05$; ^^ — $p < 0,01$; ^^ — $p < 0,001$; различия между группами РДН и МТ статистически значимы, критерий Манна-Уитни; различия между мужчинами и женщинами внутри групп РДН и МТ статистически не значимы ($p > 0,05$), критерий Манна-Уитни.

в настоящем исследовании, как в работе Томских учёных сопоставимы: исходно офисное АД (САД/ДАД) у мужчин $177,7 \pm 21,1 / 101,8 \pm 17,4$ мм рт. ст., у женщин — $178,8 \pm 22,6 / 99,0 \pm 14,8$ мм рт. ст., через год Δ АД у мужчин — $28,8 \pm 27,4 / 15,4 \pm 19,7$ мм рт. ст., у женщин — $33,2 \pm 26,0 / 13,7 \pm 15,9$ мм рт. ст. [14]. При проведении анализа хронотропной функции сердца исходно и в динамике показало отсутствие статистически значимых различий в ЧСС ни между группами РДН и МТ, ни между мужчинами и женщинами ($p > 0,05$).

На первом этапе исследования был проведён сравнительный анализ среднесуточных показателей АД в исследуемых группах пациентов. В группе РДН установлено статистически значимое снижение среднего общего САД через год на 6,2% ($p < 0,001$) и ДАД среднего общего на 6,3% ($p < 0,001$). Между средними дневными показателями отмечалась статистически значимая динамика снижения САД через 12 месяцев после проведения процедуры РДН на 6% ($p < 0,001$) и ДАД на 5,9% ($p < 0,001$). Средние ночные показатели САД и ДАД в группе РДН также статистически значимо уменьшились через 12 месяцев на 7,7% и 9% соответственно. В группе МТ по всем основным показателям САД через 12 месяцев выявился положительная динамика снижения САД (24) [$161,1 \pm 16,9$; $150,7 \pm 17,6$] мм рт.ст. ($p < 0,001$), САД (дн) [$165,0 \pm 17,41$; $154,9 \pm 17,2$] мм рт.ст. ($p < 0,001$), САД (н) [$151,8 \pm 19,5$; $140,1 \pm 21,4$] мм рт.ст. ($p < 0,001$). При этом в группе МТ статистически значимых изменений среди общих, максимальных, минималь-

ных, средне-дневных и средне-ночных САД и ДАД через 12 месяцев не зарегистрировано.

По результатам исследования вариабельности АД в обеих группах она оказалась сопоставима как исходно, так и в динамике. Количество пациентов с повышенной вариабельностью АД между исследуемыми группами статистически значимо не различалось. У большинства пациентов (67,5%) исходно в обеих исследуемых группах наблюдалась повышенная вариабельность АД, в большей степени связанная с SD САД в дневное время. Следует отметить, что в группе РДН через 12 месяцев после оперативного вмешательства наблюдалась тенденция к снижению количества пациентов с колебаниями АД, превышающих физиологические значения, но динамика оказалась статистически не значимой ($p > 0,05$). Отсутствие существенных изменений показателей вариабельности в динамике, возможно, связано с очень высоким сердечно-сосудистым риском у пациентов РАГ и/или длительным приемом АГТ.

Как видно из рисунка 1, во всех группах исходно по всем показателям, кроме САД РДН, большинство исследуемых относились к категории «Dipper», в то же время среди нарушенных суточного индекса (СИ) во всех группах исходно и в динамике отмечалось преобладание «Non-dipper». Через год структура отклонений СИ в группе РДН характеризовалась положительной динамикой, однако статистически значимых различий в изменении процентов пациентов, относящихся к «Dipper», «Non-dipper», «Night-peaker» и «Over-

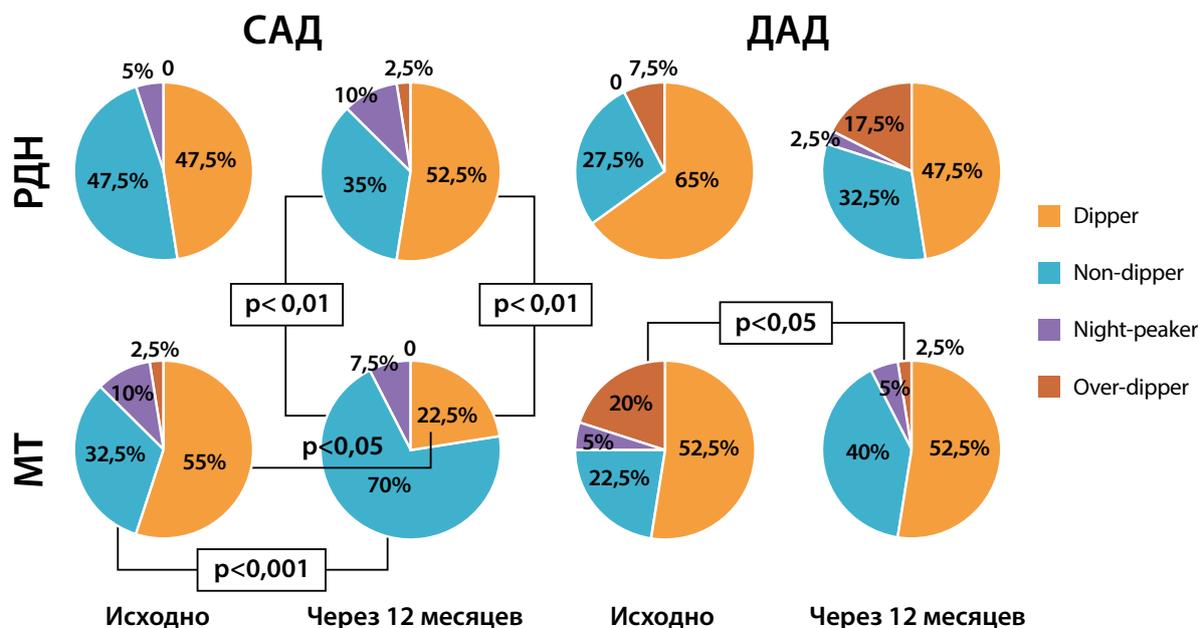


Рис.1 Распределение пациентов в исследуемых группах в зависимости от суточного ритма САД и ДАД, n (%)

Примечание: различия между группами РДН и МТ исходно статистически незначимы; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; различия между группой РДН и МТ через 12 месяцев, точный критерий Фишера; ^ — $p < 0,01$; ^^ — $p < 0,001$; различия в группе МТ в динамике, критерий МакНемара.

«dipper» не установлено. В то же время в группе МТ через год по показателю САД отмечалась статистически значимая отрицательная динамика как по отношению к исходным значениям, так и по отношению к группе РДН: «Dipper» — 32,5% по сравнению с исходным и 30% по сравнению с группой РДН, «Non-dipper» — 37,5% по сравнению с исходным и 35% по сравнению с группой РДН. Следует отметить, в группе МТ через год наблюдалось снижение на 15% количества пациентов ($p < 0,05$), относящихся к «Over-dipper» по ДАД, что может быть связано с прогрессирующим дисбалансом нейрогуморальной регуляции уровня АД, снижением эффективности медикаментозной терапии и, возможно, за счёт снижения комплаентности со стороны пациентов к лечению. Анализ хронотропной функции сердца, по данным СМАД, исходно и в динамике показал отсутствие статистически значимых различий в параметрах ЧСС между группами РДН и МТ. В отличие от данных офисного измерения ЧСС в результатах СМАД были обнаружены определённые гендерные особенности: в частности, в группе РДН у мужчин наблюдалось статистически значимое снижение среднесуточной ЧСС [$71,1 \pm 10,9$; $65,5 \pm 10,7$] в динамике ($p < 0,05$).

Наиболее вероятной причиной несоответствия настоящего исследования и данных литературы является различия возрастной шкалы среди мужчин и женщин в группе РДН: средний

возраст женщин составил $57,7 \pm 7,8$ лет, в то время как у мужчин — $50,9 \pm 11,3$ лет. Полученные статистически значимые различия ($p < 0,05$) не противоречат логике и дизайну настоящей работы, а подтверждают общепризнанную концепцию М. Dzau и Е. Braunwald о сердечно-сосудистом континууме с развитием заболеваний ССС у женщин в более позднем возрасте [15, 16]. Основным фактором дестабилизации ССС у женщин в старшей возрастной группе в настоящий момент признаются возрастными эндокринные изменения [17, 18]. Снижение уровня половых гормонов в результате возрастного угасания функции яичников вносит свой вклад в развитие АГ в этот период в связи с потерей множественного (эндотелийзависимого и эндотелийнезависимого) «защитного» действия половых гормонов на ССС. Дисгормональные нарушения у женщин сопровождаются появлением множественных факторов риска развития ССЗ. Таким образом, различия в возрасте у женщин и мужчин в исследуемых группах согласуются с литературными данными.

Результаты динамического наблюдения в конечных точках 24 и 36 месяцев имели некоторые различия от итогов первого года наблюдения. Результаты трёхлетнего наблюдения за показателями АД после РДН представлены в таблице 2. Анализ линейности изменений при помощи критерия Фридмана с попарным сравнением

Таблица 2

Динамика показателей офисного АД и СМАД после РДН ПА (n=32), M±SD

| Показатель | Исходно | Через 12 месяцев | Через 24 месяца | Через 36 месяцев | p |
|-------------------------|------------|------------------|-----------------|------------------|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| САД офисное, мм рт. ст. | 183,7±25,6 | 147,5±16,5 | 149,2±15,7 | 146,0±26,5 | p1-2<0,001 p1-3<0,001 p1-4<0,001 |
| ДАД офисное, мм рт. ст. | 107,9±13,9 | 88,3±9,2 | 87,2±10,7 | 86,7±14,2 | p1-2<0,001 p1-3<0,001 p1-4<0,001 |
| САД (24), мм рт. ст. | 163,8±16,8 | 151,8±18,1 | 151,5±15,1 | 155,4±20,8 | p1-2<0,001 p1-3<0,001 p1-4<0,001 |
| ДАД (24), мм рт. ст. | 96,0±11,1 | 89,5±10,8 | 88,0±8,6 | 90,2±12,4 | p1-2=0,007 p1-3=0,001 p1-4=0,019 |
| САД (дн), мм рт. ст. | 167,8±17,1 | 156,1±17,4 | 154,7±14,4 | 157,9±19,6 | p1-2<0,001 p1-3=0,005 p1-4=0,007 |
| ДАД (дн), мм рт. ст. | 99,5±11,6 | 93,2±10,6 | 91,4±8,8 | 92,7±12,6 | p1-3=0,002 p1-4=0,004 |
| САД (н), мм рт. ст. | 154,3±20,2 | 141,2±22,2 | 143,4±19,5 | 145,8±27,6 | p1-2=0,006 |
| ДАД (н), мм рт. ст. | 87,7±12,4 | 80,5±13,6 | 80,5±10,8 | 82,1±14,1 | p1-2=0,012 p1-3=0,006 |

Примечание: критерий Фридмана с попарным сравнением и коррекцией значения p на множественные сравнения.

позволяет установить прогрессивное снижение не только офисного САД/ДАД ($p < 0,001$), а также показателей среднесуточного САД ($p < 0,001$), дневного АД (САД/ДАД) и ночного САД ($p < 0,01$), среднесуточного и ночного ДАД ($p < 0,05$) от исходного уровня. Полученные результаты пролонгированного гипотензивного эффекта в отдаленном периоде наблюдения согласуются с данными ряда других исследований [19, 20, 21].

С учётом результатов постепенного снижения АД по показателям СМАД в течение 36 месяцев была представлена Δ АД через 36 месяцев (рис. 2). Следует обратить внимание, что не у всех пациентов наблюдалась положительная динамика через 36 месяцев: у 62,5% (20/32) наблюдалась статистически значимая динамика Δ ДАД (24), Δ САД (Дн), Δ ДАД (Н) ($p < 0,01$), Δ САД (24) ($p < 0,05$) и Δ ДАД (Дн) ($p < 0,001$).

Гендерный анализ изменений в контрольных точках 24 и 36 месяцев показателей СМАД с парным сравнением при помощи критерия Фридмана и коррекцией значения p на множественные сравнения позволяет установить у женщин статистически значимое снижение САД/ДАД (24) [$168,1 \pm 20,0/96,3 \pm 12,3$; $154,9 \pm 16,9/87,6 \pm 8,2$] мм рт. ст. ($p < 0,05$); САД/ДАД (дн) [$172,1 \pm 20,1/99,9 \pm 12,9$; $155,1 \pm 21,9/88,3 \pm 8,2$] мм рт. ст. ($p < 0,001/p < 0,01$), и САД/ДАД (н) [$160,8 \pm 23,5/89,3 \pm 12,0$; $140,4 \pm 27,6/77,8 \pm 14,6$] мм рт. ст. ($p < 0,01$), в то время как у мужчин подобные изменения не установлены.

Установленная динамика в отношении цифр СМАД среди женщин и мужчин в различном антигипертензивном ответе на процедуру РДН в рамках нашего исследования недостаточно ясна и требует дальнейшего изучения. Вероятно, это

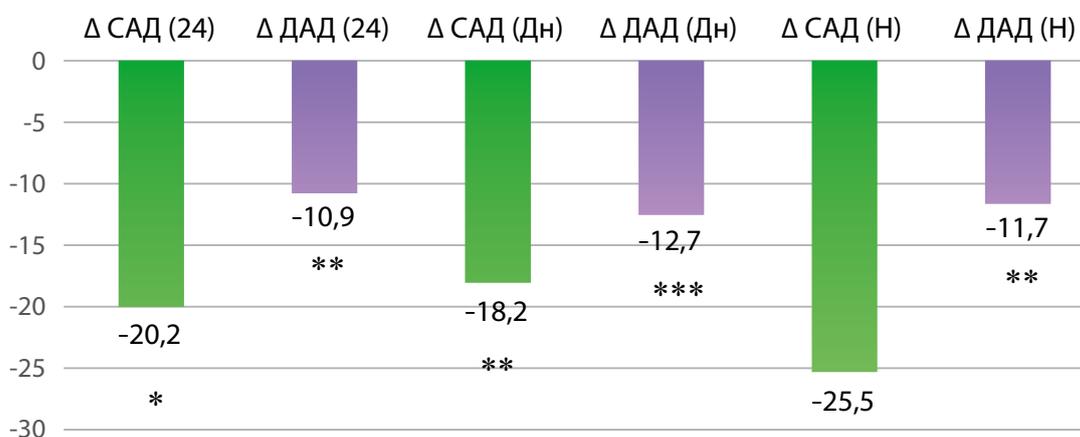


Рисунок 2. Динамика снижения показателей СМАД (мм рт. ст.) через 36 месяцев после РДН ПА

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; различия исходно и в динамике статистически значимы, критерий Вилкоксона.

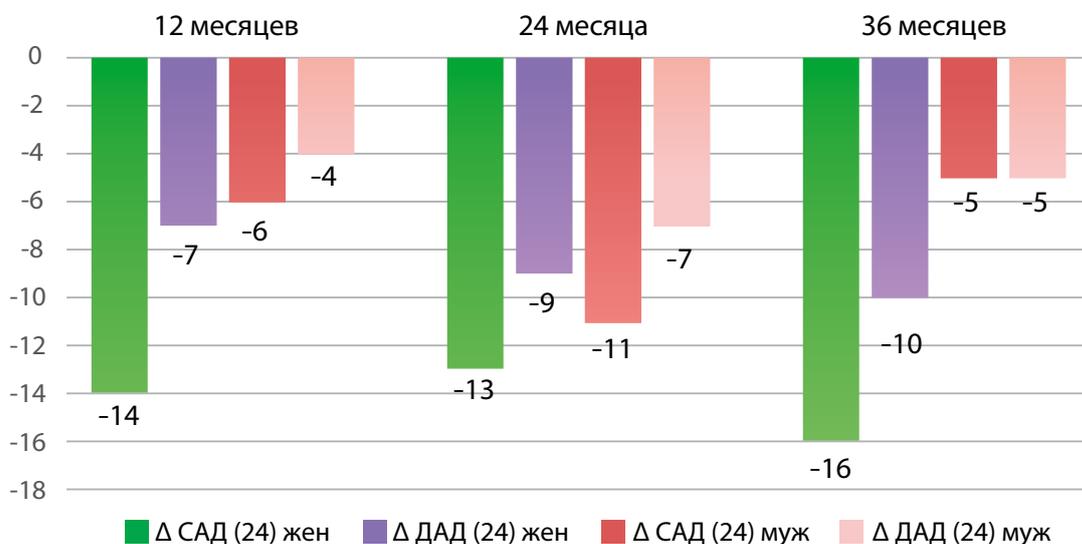


Рисунок 3. Динамика снижения показателей СМАД (мм рт. ст.) после РДН в зависимости от гендерного признака

можно объяснить различиями в исходном уровне АД у мужчин и женщин, возрастными особенностями, разнородностью активности СНС, РААС, состояния эндотелия, уровня мочевой кислоты и в том числе в отношении к приверженности к терапии, а также других факторов.

Возможное влияние различной симпатической активности можно отметить на рисунке 3, где увеличение Δ АД среди лиц женского пола через 36 месяцев наблюдения достигает высокого предела эффекта РДН в снижении АД на $15,8 \pm 22,9$ мм рт.ст. У мужчин в течение 3-летнего наблюдения наибольшая Δ САД зафиксировалась в точке 24 месяца ($-10,9 \pm 13,3$ мм рт. ст.). Вероятно, это может быть связано с большей приверженностью женщин к назначенной терапии.

Обсуждение

В рамках выполненного нами исследования обращают на себя внимание результаты снижения офисного и основных среднесуточных показателей АД после проведённой радиочастотной денервации почечных артерий при РАГ, и это в очередной раз доказывает клиническую эффективность интервенционного лечения, особенно у женщин. Также хотелось отметить безопасность метода: в раннем послеоперационном периоде осложнений выявлено не было, что, вероятно, связано с высокой оперативной активностью и опытом оперирующего хирурга. Однако в качестве возможных ограничений нашего испытания следует отметить постоянную медикаментозную коррекцию дополнительной группы препаратов в обеих группах наблюдения как до выполнения оперативного лечения, так и в течение всего периода наблюдения. Небольшая доля пациентов характеризовалась низким комплаенсом к медикаментозному воздействию, а также соблюдению рекомендаций

врачей-специалистов, в том числе по изменению образа жизни. Вышеуказанные факторы совместно с длительным периодом наблюдения и с вытекающими из этого последствиями могли повлиять на уровень АД в динамике и, естественно, интерпретировались в ходе настоящего исследования как эффективность или неэффективность РДН.

В настоящее время РДН продолжает своё развитие и совершенствование путём разработки более совершенных систем с простотой использования и меньшей зависимостью успешности процедуры от оперирующего хирурга и новых видов воздействия на гиперсимпатикотонию, получения более предсказуемого, а также устойчивого ответа РДН в рамках контролируемых длительных испытаний с большим числом выборки. Консенсусом экспертов Европейского общества кардиологов в 2021 г. отмечает эффективность и безопасность ренальной денервации и рекомендуют применять этот метод пациентам с высокой вероятностью ответа со стороны АД [22].

Заключение

36-месячное наблюдение за пациентами с РАГ после выполненной процедуры радиочастотной денервации в области адвентиции почечных артерий, нивелируя избыточную активность симпатических нервных волокон, позволяет констатировать об эффективности метода в виде сохранения в течение длительного периода близкое к целевому уровню АД, которое подтверждается данными офисного и суточного измерения АД, особенно у лиц женского пола.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Авдеева К.С., Петелина Т.И., Гапон Л.И., Мусихина Н.А., Зуева Е.В. Особенности артериальной гипертонии у женщин с абдоминальным ожирением в постменопаузе: роль маркеров воспалительной реакции, лептина и женских половых гормонов в патогенезе ригидности сосудистой стенки. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019;34(3):103-113. Doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-103-113
2. Курмангулов А.А., Сиротин Е.А. Влияние совершенствования системы визуализации на эффективность деятельности медицинской организации. *Университетская медицина Урала*. 2022;8(1):42-44. eLIBRARY ID: 48158803 EDN: KDTQJI
3. Шляхто Е.В., Баранова Е.И. Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня? *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3983. Doi: 10.15829/1560-4071-2020-3983.
4. Аксенова А.В., Сивакова О.А., Блинова Н.В., Данилов Н.М., Елфимова Е.М., Кисляк О.А., и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертонии. *Терапевтический архив*. 2021;93(9):1018–1029. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201007.
5. Song HD, Yang FJ, Liu RE. Efficacy of microvascular decompression on the vascular compression type of neurogenic hypertension: A meta-analysis. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(10):763-769. doi: 10.1016/j.neurol.2020.02.002
6. Lauder L, Böhm M, Mahfoud F. The current status of renal denervation for the treatment of arterial hypertension. *Prog Car-*

- diovasc Dis.* 2021;65:76-83. doi: 10.1016/j.pcad.2021.02.005
7. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Манукян М.А., Личикаки В.А., и др. Ренальная денервация как новая стратегия нефропротекции у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2020;35(1):80-92. Doi: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-80-92.
 8. Гапон Л.И., Микова Е.В., Криночкин Д.В., Савельева Н.Ю., Жержова А.Ю., Александрович Е.Л. Ренальная денервация почечных артерий при резистентной артериальной гипертензии: клинический и органопротективный эффект. *Системные гипертензии.* 2021;18(3):153-160. DOI: 10.26442/2075082X.2021.3.201090.
 9. Zweiker D, Lambert T, Steinwender C, Weber T, Suppan M, Brussee H, et al. Blood pressure changes after renal denervation are more pronounced in women and nondiabetic patients: findings from the Austrian Transcatheter Renal Denervation Registry. *J Hypertens.* 2019;37(11):2290-2297. doi: 10.1097/HJH.0000000000002190
 10. Чепурной А.Г., Шугушев З.Х., Максимкин Д.А., Корсунский Д.В. Влияние различных методик радиочастотной симпатической денервации почечных артерий на эффективность процедуры. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2021;14(5):428-433. doi: 10.17116/kardio202114051428.
 11. Родионов А.В., Юдин И.Г., Фомин В.В. Резистентная артериальная гипертензия. *Consilium Medicum.* 2021;23(1):28-31. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200697.
 12. Гапон Л.И., Микова Е.В., Савельева Н.Ю., Жержова А.Ю., Рипп Т.М. Различия в эффективности симпатической радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией при гиперурикемии. *Артериальная гипертензия.* 2022;28(4):428-443. doi: 10.18705/1607-419X-2022-28-4-428-443.
 13. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Манукян М.А., Личикаки В.А., и др. Ренальная денервация как новая стратегия нефропротекции у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2020;35(1):80-92. Doi: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-80-92
 14. Ситкова Е.С., Мордови В.Ф., Рипп Т.М., Пекарский С.Е., Рябова Т.Р., Фальковская А.Ю., и др. Гендерные особен-
 - ности регресса гипертрофии левого желудочка после ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2019;34(4):128-135. Doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-4-128-135
 15. Болотова Е.В., Дудникова А.В., Крутова В.А., Багдасарян А.С. Особенности сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. *Профилактическая медицина.* 2020;23(6):107-113. Doi: 10.17116/profmed202023061107
 16. Felix AS, Shisler R, Nolan TS, Warren BJ, Rhoades J, Barnett KS, et al. High-Effort Coping and Cardiovascular Disease among Women: A Systematic Review of the John Henryism Hypothesis. *J Urban Health.* 2019;96(Suppl 1):12-22. doi: 10.1007/s11524-018-00333-1
 17. Chrysohoou C, Aggeli C, Avgeropoulou C, Aroni M, Bonou M, Boutsikou M, et al. Cardiovascular disease in women: Executive summary of the expert panel statement of women in cardiology of the hellenic cardiological society. *Hellenic J Cardiol.* 2020;61(6):362-377. doi: 10.1016/j.hjc.2020.09.015
 18. Дубоссарская Ю.А., Дубоссарская Ю.А. Гендерные различия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинские аспекты здоровья женщины.* 2017;(1):15-23.
 19. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Пекарский С.Е. Изменения показателей суточного мониторинга артериального давления под влиянием ренальной денервации в течение 12-месячного наблюдения. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2015;30(3):41-44. Doi: 10.29001/2073-8552-2015-30-3-41-44
 20. Агаева Р.А., Данилов Н.М., Щелкова Г.В., Сагайдак О.В., Григин В.А., Матчин Ю.Г., и др. Радиочастотная денервация почечных артерий с применением различных устройств у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. *Системные гипертензии.* 2018;15(4):34-38. doi: 10.26442/2075082X.2018.4.000043.
 21. Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, Narkiewicz K, Ewen S, Ruilope L, et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPLICITY Registry. *Eur Heart J.* 2019;40(42):3474-3482. doi: 10.1093/eurheartj/ehz118.
 22. Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, Azizi M, Böhm M, Dimitriadis K, et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. *J Hypertens.* 2021;39(9):1733-1741. doi: 10.1097/HJH.0000000000002933

Информация об авторах

Микова Екатерина Викторовна, к.м.н., научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности ТКНЦ Томского НИМЦ РАН, Томск, Россия; доцент кафедры факультетская терапия ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия.

Гапон Людмила Ивановна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, научный руководитель отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности ТКНЦ Томского НИМЦ РАН, Томск, Россия; e-mail: gapon@infarkta.net ORCID <http://orcid.org/0000-0002-3620-0659>.

Курмангулов Альберт Ахметович, к.м.н. научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности ТКНЦ Томского НИМЦ РАН, Томск, Россия; доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия. e-mail: kurmangulovaa@tyumsmu.ru; ORCID: 0000-0003-0850-3422.

Криночкин Дмитрий Владиславович, к.м.н., с.н.с. лаборатории инструментальной диагностики ТКНЦ Томского НИМЦ

Information about the authors

Mikova Ekaterina V., Cand. Sci (Med), Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Medical Research Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia; Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Gapon Ludmila I., Dr. Sci. (Med). Prof. Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Medical Research Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia. e-mail: gapon@infarkta.net ORCID <http://orcid.org/0000-0002-3620-0659>.

Kurmangulov Albert A., Cand. Sci. (Med). Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Medical Research Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia. Associate professor, public health and healthcare department, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia. e-mail: kurmangulovaa@tyumsmu.ru; ORCID: 0000-0003-0850-3422.

Krinochkin Dmitrij V., Cand. Sci (Med), Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Medical Research Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia. e-mail: krin@infarkta.net, ORCID <http://orcid.org/0000-0003-4993-056X>.

Kolunin Grigorij V., Cand. Sci (Med), Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Medical Research Center, Russian

РАН, Томск, Россия. e-mail: krin@infarkta.net, ORCID <http://orcid.org/0000-0003-4993-056X>.

Колунин Григорий Владимирович, к.м.н., с.н.с. лаборатории инструментальной диагностики ТКНЦ Томского НИМЦ РАН, Томск, Россия. e-mail: angio@infarkta.net. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-9376-897X>.

Абуева Ева Увайсовна, студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия.

Похоренко Стефания Дмитриевна, студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия.

Academy of Science, Tomsk, Russia. e-mail: angio@infarkta.net. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-9376-897X>.

Abueva Eva U., 4th year student of the Faculty of Medicine Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

Pochorenko Stefanya D., 4th year student of the Faculty of Medicine Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

Получено / *Received*: 26.05.2023

Принято к печати / *Accepted*: 07.06.2023

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С БИКУСПИДАЛЬНЫМ АОРТАЛЬНЫМ КЛАПАНОМ

М.Ю. Пугина¹, Д.А. Гареев¹, М.А. Коржова¹, И.В. Антонова¹, У.М. Шадрина¹, М.В. Бабакехян¹,
И.В. Воронкина², В.Е. Успенский¹, М.Л. Гордеев¹, Л.Б. Митрофанова¹, О.Б. Иртыга¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Цель: оценить особенности развития осложнений у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном (БАК) на основании результатов патоморфологического исследования. **Материалы и методы:** проведён ретроспективный анализ регистра из 328 пациентов с аортальным стенозом (АС) и дилатацией восходящего отдела аорты (ДВОА), сформированного на основании гистологических исследований, выполненных в 2010–2022 гг. Из них у 209 пациентов в результате гистологического исследования диагностирован БАК, а у 119 пациентов диагностирован трикуспидальный аортальный клапан (ТАК). Тип БАК был проанализирован у 139 прооперированных пациентов по результатам анализа протоколов операций. **Результаты:** согласно полученным результатам, среди пациентов с БАК преобладал 1 тип со сращением правой и левой коронарных створок (78%), наименьшее количество пациентов с БАК было со сращением правой коронарной и некоронарной створок аортального клапана (4%), в то время как сращение левой коронарной с некоронарной створкой аортального клапана (АК) и пациенты с «истинным» БАК встречались в каждом случае у 9% пациентов. Формирование АС (75,6%), ДВОА (68,4%) и комбинации АС+ДВОА (81%) чаще наблюдалось в группе пациентов с 1 типом БАК. По результатам гистологии АК, значимых различий в зависимости от морфологии клапана получено не было. В том числе, по результатам гистологии АК, частота кальциноза не отличалась в группах пациентов с БАК и ТАК. Фиброз со стиранием слоистой гистоархитектоники АК различной степени тяжести выявлялся у каждого второго пациента, независимо от наличия врожденного порока сердца (ВПС). По результатам гистологии аорты, гемодинамическая аневризма у пациентов с БАК встречалась значимо чаще, чем у пациентов с ТАК ($p=0,0027$). Кроме того, было верифицировано, что у 39 пациентов из 40 без патоморфологических изменений стенки аорты в диагнозе фигурировал аортальный стеноз, из них у 80% пациентов был подтверждён ВПС: БАК. **Заключение:** результаты настоящего исследования продемонстрировали, что в подавляющем большинстве случаев дилатация аорты и аортальный стеноз формируются при сращении правой и левой коронарных створок. Отсутствие морфологических изменений в стенке аорты при наличии её дилатации практически у каждого третьего пациента с БАК подтверждает генетический вклад в формирование дилатации аорты у данной категории пациентов и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: аортальный стеноз, аневризма аорты, бicuspidальный аортальный клапан, дисфункция клапана.

Для цитирования: Пугина М.Ю., Гареев Д.А., Коржова М.А., Антонова И.В., Шадрина У.М., Бабакехян М.В., Воронкина И.В., Успенский В.Е., Гордеев М.Л., Митрофанова Л.Б., Иртыга О.Б. Патоморфологические особенности осложнений у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2023;4(3):62-69. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-62-69

Контактное лицо: Ольга Борисовна Иртыга, olgir@yandex.ru.

PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF COMPLICATIONS INPATIENTS WITH BICUSPID AORTIC VALVE

М.Ю. Pugina¹, D.A. Gareev¹, M.A. Korzhova¹, I.V. Antonova¹, U.M. Shadrina¹, M.V. Babakekhyan¹,
I.V. Voronkina², V.E. Uspensky¹, M.L. Gordeev¹, L.B. Mitrofanova¹, O.B. Irtyuga¹

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

²Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

Objective: to evaluate the features of the course of complications in patients with BAV based on the results of a pathomorphological study. **Material and methods:** a retrospective analysis of a register of 328 patients with AS and dilation of the ascending aorta (DAA), based on histological studies performed in 2010–2022 was carried out. 209 patients were diagnosed with BAV as a result of histological examination, and 119 patients were diagnosed with tricuspid aortic valve (TAV). The type of

BAV was analyzed in 139 operated patients based on the results of the analysis of surgical protocols. **Results:** according to the obtained results, the first type with fusion of the right and left coronary cusps prevailed among patients with BAV (78%), the smallest number of patients with BAV was with fusion of the right coronary and non-coronary cusps of the aortic valve (4%), while fusion of the left coronary with the non-coronary cusps of the aortic valve (AV) and patients with "true" BAV occurred in each case in 9% of patients. The formation of AS (75.6%), DAA (68.4%), and the combination of AS+DAA (81%) was more observed in the group of patients with the first type of BAV. According to the results of histology of the AV, there were no significant differences depending on the morphology of the valve. In particular, according to the results of AV histology, the frequency of calcification did not differ in groups of patients with BAV and TAV. Fibrosis with erasing of the layered histoarchitectonics of the AV of varying severity was detected in every second patient, regardless of the presence of congenital heart disease (CHD). According to the results of aortic histology, hemodynamic aneurysm in patients with BAV was much more common than in patients with TAV ($p=0.0027$). In addition, it was verified that in 39 patients out of 40 without pathomorphological changes in the aortic wall, aortic stenosis appeared in the diagnosis, of which 80% of patients had CHD: BAV. It was verified that 39 out of 40 patients without pathomorphological changes in the aortic wall had aortic stenosis in the diagnosis. Moreover, in 80% of patients, the main cause of aortic dilatation was identified as BAV. **Conclusions:** the results of this study demonstrated that in the vast majority of cases, aortic dilatation and aortic stenosis are formed during fusion of the right and left coronary cusps. The absence of morphological changes in the aortic wall in almost every third patient with DAA and BAV, confirms the genetic contribution to the formation of aortic dilatation in this category of patients and requires further study.

Keywords: aortic stenosis, aortic aneurysm, bicuspid aortic valve, valve dysfunction.

For citation: Pugina M.Y., Gareev D.A., Korzhova M.A., Antonova I.V., Shadrina U.M., Babakehyan M.V., Voronkina I.V., Uspensky V.E., Gordeev M.L., Mitrofanova L.B., Irtyuga O.B. Pathomorphological features of complications inpatients with bicuspid aortic valve. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2023;4(3):62-69. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-62-69

Corresponding author: Olga B. Irtyuga, olgir@yandex.ru.

Введение

Несмотря на значимое увеличение публикаций, посвящённых патологии восходящего отдела аорты (ВОА) и аортальному стенозу (АС), особой группой пациентов, заслуживающих внимания, остаются пациенты с бicuspidальным аортальным клапаном (БАК).

БАК — один из наиболее распространённых врождённых пороков сердца (ВПС), его распространённость, по различным данным, варьируется от 0,5 до 2% с преобладанием порока среди мужчин 3:1 [1, 2]. БАК представляет собой аномалию развития, при которой происходит сращение двух створок аортального клапана (АК). При отсутствии линии сращения вариант БАК называется истинным. Патогенез БАК на сегодняшний день остаётся предметом научных дискуссий. Механизмы, определяющие заболевания восходящей аорты у пациентов с БАК, являются результатом взаимодействия различных генетических и гемодинамических факторов [3].

Клинические проявления чаще встречаются после 40 лет и демонстрируют свое многообразие [1, 4, 5, 6]. Несмотря на то, что у большинства пациентов развиваются такие осложнения, как дисфункция АК и/или дилатация аорты, некоторые из них могут оставаться бессимптомными в течение всей своей жизни. Дилатация аорты в дальнейшем может прогрессировать до аневризмы аорты и осложняться диссекцией, а АС тяжёлой степени без хирургического лечения может осложниться сердечной недостаточностью [4, 5, 6, 7, 8].

Частота встречаемости аневризмы аорты у пациентов с БАК варьируется, по различным

данным, от 26 до 45% [9]. Так, 25-летний риск развития аневризмы у пациентов с БАК составляет 26% [9], в то время как при анализе регистра НМИЦ им. В.А. Алмазова дилатация аорты регистрировалась у 41% пациентов с БАК [10].

Известно, что у пациентов с БАК дилатация аорты дебютирует в более молодом возрасте и характеризуется более быстрым прогрессированием (приблизительно 0,4 мм/год у пациентов с БАК по сравнению с 0,2 мм/год у пациентов с трёхстворчатым аортальным клапаном (ТАК)) [7]. Однако у пациентов с АС БАК диагностируется интраоперационно почти в 40% случаев [11]. При этом по данным регистра EURO II частота выявления БАК в дооперационном периоде составляет 41,2% [12].

Согласно результатам проспективного исследования, в которое были включены 852 пациента, одним из наиболее частых предикторов дисфункции АК и дилатации аорты с БАК являлась кальцификация АК от умеренной до тяжёлой степени. Наличие БАК ассоциировалось с более ранним фиброзом и кальцинозом АК. Наиболее частыми детерминантами развития кальцификации БАК являлись следующие факторы: возраст ($56,1 \pm 13,2$ года), артериальная гипертензия, дислипидемия, диабет и курение [2].

Актуальность данной темы подчеркивается быстрым развитием клапанных и аортальных осложнений [4, 7, 9, 11, 13], которые часто возникают у пациентов с БАК.

Цель исследования — оценка особенностей развития осложнений у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном (БАК) на основании результатов патоморфологического исследования.

Материал и методы

В ретроспективное исследование были включены 328 человек с АС и дилатацией восходящего отдела аорты (ДВОА). Из них у 209 пациентов в результате морфологического исследования диагностирован БАК, а у 119 пациентов диагностирован ТАК.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», и письменное информированное согласие на обработку персональных данных имелось у всех пациентов, включённых в анализ. Критерии включения — возраст старше 40 лет, максимальная скорость на АК более 2,0 м/с (по результатам эхокардиографического (ЭХО-КГ) исследования), диагноз ДВОА выставлялся при её расширении более 40 мм по результатам ЭХО-КГ. Наличие АС и ДВОА определялось по стандартному протоколу трансторакального ЭХО-КГ на аппарате Vivid 7, GE, USA согласно Европейским/Американским рекомендациям по эхокардиографии [14,15]. В зависимости от анатомических особенностей АК включённые в анализ пациенты были разделены на 2 группы: первая группа — с ВПС (бикуспидальным АК (ВПС-БАК)), вторая группа — без ВПС, с ТАК. Кроме того, каждая группа включённых пациентов была раз-

делена на 3 подгруппы: первая подгруппа — пациенты с ДВОА, вторая подгруппа — пациенты с АС, третья подгруппа — пациенты с сочетанием данных патологий. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Тип БАК был проанализирован у 139 прооперированных пациентов по результатам анализа протоколов операций, согласно классификации, принятой ранее [16].

Статистическая обработка данных, полученных в ходе данного исследования, выполнена с использованием программы Statistica for Windows ver 10.0. Для сравнения групп был использован критерий Манна-Уитни, а для описания подгрупп использованы медианы и квартили. Для сравнения подгрупп по бинарным показателям был использован точный критерий Фишера. В качестве порогового значения статистической значимости принят уровень $p < 0,05$.

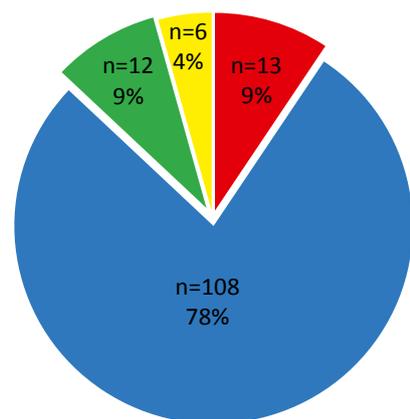
Результаты

Пациенты с БАК были значимо моложе пациентов с ТАК, также у них регистрировались более низкие цифры систолического артериально-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

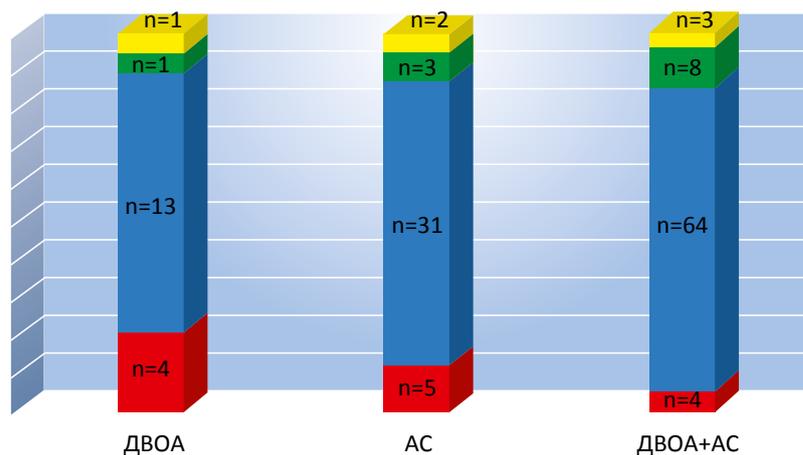
| Показатель | Всего N=328 | БАК N=209 | ТАК N=119 | P |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------|---------|
| Возраст, лет | 59 [53; 63] | 57 [52; 62] | 61 [56; 65] | <0,0001 |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 27,988 [24,8186; 31,6443] | 27,774 [24,614; 31,37] | 28,953 [25,14; 33,21] | 0,03 |
| Максимальное систолическое АД, САД _{max} мм рт. ст. | 170 [140; 190] | 160 [140; 180] | 180 [160; 200] | <0,0001 |
| Максимальное диастолическое АД, ДАД _{max} , мм рт. ст. | 100 [85; 100] | 90 [80; 100] | 100 [90; 100] | 0,02 |
| Офисное систолическое АД, САДоф, мм рт. ст. | 130 [120; 140] | 125 [120; 140] | 130 [120; 140] | <0,001 |
| Офисное диастолическое АД, ДАДоф, мм рт. ст. | 80 [70; 80] | 80 [70; 80] | 80 [70; 80] | 0,48 |
| Аорта синус, мм | 37 [33; 42] | 37 [34; 42] | 36 [33; 41] | 0,03 |
| Аорта восх, мм | 42 [36; 50] | 44 [38; 50] | 38 [34; 49] | 0,27 |
| Средний градиент на АК, мм.рт.ст. | 48 [37,8; 62] | 48,5 [37,9; 62,5] | 47 [34; 58] | 0,58 |
| Максимальная скорость на АК, м/с | 4,27 [2,82; 4,9] | 4,39 [3,24; 4,93] | 4,16 [1,83; 4,74] | 0,006 |
| AVA, см ² | 0,8 [0,7; 1,0] | 0,8 [0,7; 1] | 0,8 [0,7; 0,99] | 0,91 |
| ФВ ЛЖ, % | 64 [59; 68] | 64 [59; 69] | 63,5 [58; 68] | 0,84 |
| ИММ, г/см ² | 167,97 [131,5536; 206,9335] | 168,35 [136; 212,7] | 162 [131; 198] | 0,22 |
| ОТС | 0,5128 [0,4310; 0,6078] | 0,51 [0,43; 0,6078] | 0,51 [0,43; 0,6056] | 0,61 |
| КДР, мм | 51 [47; 56] | 51 [47; 56] | 52 [47; 57] | 0,46 |
| КСР, мм | 33 [28,38] | 33 [29; 37] | 33 [27; 38] | 0,45 |



■ Истинный БАК ■ П/Л ■ Л/Н ■ П/Н

Рисунок 1. Распределение пациентов с учетом морфологии БАК.

Примечания: БАК — врожденный порок сердца, двустворчатый АК, П/Л — сращение правой и левой коронарных створок АК, Л/Н — сращение левой коронарной и некоронарной створок АК; П/Н — сращение правой коронарной и некоронарной створок АК.



■ Истинный БАК ■ Сращение П/Л ■ Сращение Л/Н ■ Сращение П/Н

Рисунок 2. Распределение пациентов с учетом морфологии БАК в структуре осложнений.

Примечания: БАК — врожденный порок сердца, двустворчатый АК, АС — аортальный стеноз, ДВОА — дилатация восходящего отдела аорты, П/Л — сращение правой и левой коронарных створок АК, Л/Н — сращение левой коронарной и некоронарной створок АК, П/Н — сращение правой коронарной и некоронарной створок АК.

го давления (САД) по сравнению с пациентами без ВПС ($p < 0,001$, табл. 1).

Максимальная скорость на АК у пациентов с БАК была значимо выше, чем у пациентов с ТАК (4,39 м/с vs 4,16 м/с, $p = 0,006$). Размеры аорты были более значимо дилатированы в синотубулярном отделе аорты у пациентов с ВПС-БАК ($p = 0,03$). В остальном пациенты в анализируемых подгруппах не различались по сопутствующей патологии и по получаемой терапии.

Из 209 пациентов только у 139 в протоколах операций был указан тип БАК, в остальных протоколах указывалось наличие ВПС-БАК без указаний на тип сращения. Основные виды морфологии БАК продемонстрированы на рис. 1. Согласно данным операционных протоколов, преобладал 1 тип со сращением правой и левой коронарных створок (БАК П/Л) — 78% (рис. 1),

при этом истинный БАК без сращения по комиссурам встречался в 9% случаев.

Также БАК П/Л по сравнению с другими морфологиями чаще приводил к формированию комбинации АС+ДВОА (81%), АС (75,6%) и ДВОА (68,4%), ($p < 0,01$, рис. 2).

Значимых отличий в зависимости от морфологии клапана по результатам патоморфологического исследования аортального клапана получено не было (табл. 2). В том числе, по результатам гистологии АК частота кальциноза не различалась в группах пациентов с БАК и ТАК ($p = 0,87$, табл. 2). Фиброз со стиранием слоистой гистеоархитектоники АК различной степени тяжести выявлялся у каждого второго пациента независимо от наличия ВПС ($p = 0,112$, табл. 2). Обращало на себя внимание, что в группе ТАК чаще, чем в группе БАК, диагностировался ги-

Таблица 2

Результаты гистологического исследования створок аортального клапана

| Показатель | БАК n=186 | ТАК n=88 | P |
|------------------------------|--------------|-------------|-------|
| Результаты гистологии АК | | | |
| Лямблевский вырост, n (%) | 3 (1,6) | 0 (0) | 0,554 |
| Гиалиноз, n (%) | 5 (2,7) | 7 (8) | 0,061 |
| Фиброз, n (%) | 74 (39,8) | 42 (47,7) | 0,112 |
| Ксантоматозные клетки, n (%) | 10 (5,4) | 7 (8) | 0,431 |
| Кальциноз, n (%) | 167 (89,8) | 77 (87,5) | 0,87 |
| Костная метаплазия, n (%) | 8 (4,3) | 2 (2,3) | 0,508 |
| Миксоматоз, n (%) | 17 (9,1) | 12 (13,6) | 0,297 |

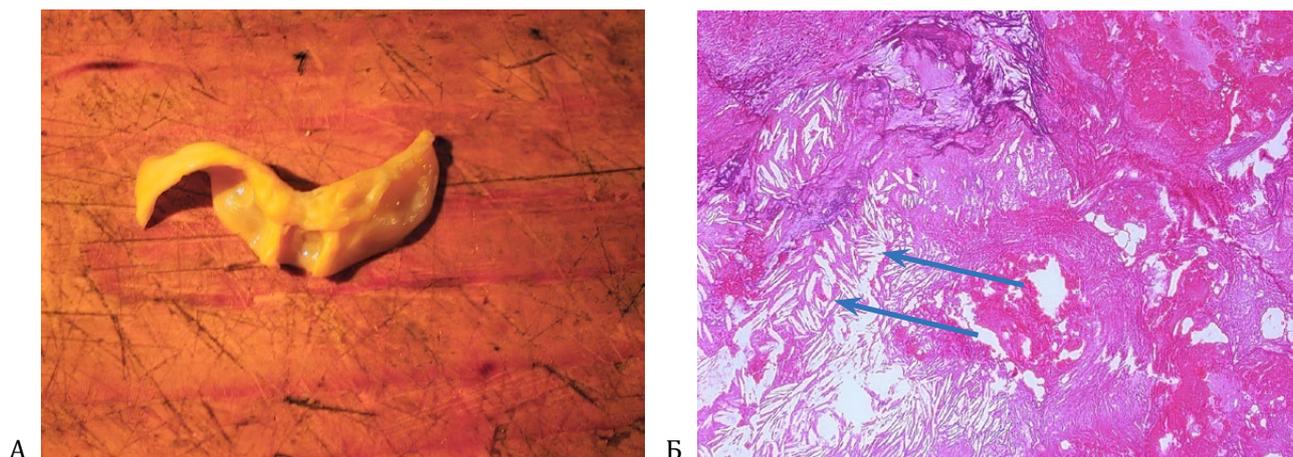


Рисунок 3. А. Двустворчатый аортальный клапан с кальцинозом. Соотношение длины створок — 1:1. Б. Кристаллы холестерина (указаны стрелками), атероматоз, кальциноз АК; окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

линоз АК (8% vs 2,7% соответственно), чаще верифицировались ксантоматозные клетки (8% vs 5,4% соответственно) и миксоматоз (13,6% vs 9,1% соответственно), но все эти различия были статистически незначимые (табл. 2).

На рисунке 3 А и Б представлены результаты

гистологического исследования двустворчатого аортального клапана с кальцинозом, отложением кристаллов холестерина, атероматоза.

По результатам гистологии стенки аорты гемодинамическая аневризма у пациентов с БАК встречалась значительно чаще, чем у пациентов с



Рисунок 4. А. Гемодинамическая аневризма. Б. Кистозный медианекроз аорты в сочетании с БАК. Аорта с нарушенной гистоархитектоникой за счёт лизиса эластических волокон (указано овалом). Окраска резорцин-фуксином Вейгерта с подкрашиванием по Ван Гизону; $\times 100$.

Таблица 3

Результаты гистологического исследования стенки аорты

| Показатель | БАК n=93 | ТАК n=42 | P |
|--|-------------|-----------|--------|
| Норма, n (%) | 32 (34,4) | 8 (19) | 0,682 |
| I стадия атеросклероза (Липоидоз), n (%) | 8 (8,6) | 3 (7,1) | 0,750 |
| II стадия атеросклероза (Фиброз), n (%) | 6 (6,5) | 5 (11,9) | 0,521 |
| III-IV стадии атеросклероза, n (%) | 23 (24,7) | 18 (42,9) | 0,200 |
| Кистозный медианекроз, n (%) | 27 (29) | 25 (59,5) | 0,442 |
| Гемодинамическая аневризма, n (%) | 25 (26,9) | 3 (7,1) | 0,0027 |

ТАК ($p=0,0027$). Обращало на себя внимание отсутствие гистологических изменений у большинства пациентов с дилатацией аорты (табл. 3). По результатам дополнительного анализа было верифицировано, что у 39 пациентов из 40 без изменений стенки аорты в диагнозе фигурировал аортальный стеноз. При этом у 80% пациентов основной причиной дилатации аорты был обозначен ВПС-БАК, что в очередной раз демонстрирует неоспоримую роль генетических факторов в формировании аневризмы у данной группы пациентов. Кистозный медианекроз стенки аорты встречался в 29% случаев у пациентов с БАК и в 59,5% случаев у пациентов с ТАК (табл. 3).

На рисунке 4 А представлены результаты гистологического исследования гемодинамической аневризмы аорты, на рисунке 4Б аневризма аорты у пациента с БАК с нарушенной гистоархитектоникой за счёт лизиса эластических волокон.

Обсуждение

В данном исследовании пациенты с БАК были значимо моложе пациентов с ТАК, что соответствует ранее опубликованным данным [8, 9, 13]. Для пациентов с ТАК кроме пожилого возраста также было характерно более высокое АД, что в очередной раз доказало влияние сердечно-сосудистых факторов риска на развитие таких осложнений, как ДВОА и АС у пациентов без ВПС-БАК.

Наличие или отсутствие шва у пациентов с БАК также имеет большую клиническую значимость. Наличие шва чаще ассоциируется с дисфункцией клапана и с дилатацией аорты, а также с повышенной частотой операций на АК и аорте, а его расположение влияет на тип дисфункции клапана, но не оказывает влияния на тип дилатации аорты. При анализе прогноза данных пациентов выявлено, что возраст, наличие сахарного диабета и ФВ ЛЖ независимо связаны со смертностью от всех причин, тогда как наличие шва на исход заболевания влияния не имеет. Следовательно, прогноз пациентов с БАК определяется факторами, которые влияют на прогноз и в общей популяции [17]. Большинство описанных в литературе классификаций БАК были получены на основе хирургического анализа. Классификация Sievers является наиболее широко известной и используемой классификацией БАК, описывающей количество и ориентацию шва на основе хирургических моделей [16].

В нескольких обсервационных исследованиях описана эмпирическая связь между слиянием створок БАК и формированием аортопатии. Наиболее частый вариант сращения БАК П/Л был связан с более проксимальным типом аортопа-

тии, а именно с дилатацией синуса Вальсальвы и проксимального отдела восходящей аорты, по сравнению с правым коронарно-некоронарным морфотипом БАК (БАК П/Н). Напротив, БАК П/Н ассоциировался с более дистальной формой аортопатии, ограниченной дистальным отделом восходящей аорты и проксимальным отделом дуги аорты, без вовлечения корня аорты. Более того, БАК П/Л имел более тяжёлую степень дегенерации стенки аорты, чем БАК П/Н, и был значительно чаще связан с коарктацией аорты. Эти данные свидетельствуют о том, что врождённые факторы, определяющие формирование БАК П/Н и П/Л, также могут быть вовлечены в возникновение и прогрессирование БАК-ассоциированной аортопатии [8, 18].

По результатам настоящего исследования, большинство пациентов имело БАК П/Л (78%, $n=108$), этот же тип БАК в подавляющем большинстве случаев приводил к АС, ДВОА, а также к сочетанию данных патологий. При этом лишь 9% исследованных составили пациенты с истинным БАК без сращения по комиссурам. Превалирование сращения по типу БАК П/Л у прооперированных пациентов соответствует опубликованным ранее данным [16].

Обращало на себя внимание отсутствие гистологических изменений аорты у большинства пациентов с АС и сопутствующей дилатацией аорты, 80% пациентов из которых были с ВПС-БАК. Согласно данным литературы, в проведённых ранее исследованиях зависимости между гистологическими изменениями лёгкой и умеренной степени и морфологией аортального клапана также не было выявлено, однако была обнаружена прямая корреляция наличия выраженных гистологических изменений (распространённого кистозного медианекроза) с диаметром кольца аорты, который является исключительно конституциональным признаком, не зависящим от гемодинамических параметров, что также доказывает генетический вклад в развитие аортопатии [19].

Заключение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что в подавляющем большинстве случаев дилатация аорты и аортальный стеноз формируются при сращении правой и левой коронарных створок. Отсутствие морфологических изменений в стенке аорты при наличии её дилатации практически у каждого третьего пациента с БАК, подтверждает генетический вклад в формирование дилатации аорты у данной категории пациентов и требует дальнейшего изучения.

Финансирование. Работа выполнена за счёт средств государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Тема: «Разработка дифференцированных подходов к выбору тактики ведения женщин репродуктивного возраста с меха-

ническими протезами клапанов сердца». Номер:123021000133-8.

Благодарность. Мехтиева Э.Т., Бачинской Ю.В. за их вклад в написание данной статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kong WK, Regeer MV, Ng AC, McCormack L, Poh KK, Yeo TC, et al. Sex Differences in Phenotypes of Bicuspid Aortic Valve and Aortopathy: Insights From a Large Multicenter, International Registry. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3):e005155. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005155
2. Evangelista A, Gallego P, Calvo-Iglesias F, Bermejo J, Robledo-Carmona J, Sánchez V, et al. Anatomical and clinical predictors of valve dysfunction and aortic dilation in bicuspid aortic valve disease. *Heart*. 2018;104(7):566-573. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311560
3. Lo Presti F, Guzzardi DG, Bancone C, Fedak PWM, Della Corte A. The science of BAV aortopathy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(4):465-474. doi: 10.1016/j.pcad.2020.06.009
4. Wang J, Deng W, Lv Q, Li Y, Liu T, Xie M. Aortic Dilatation in Patients With Bicuspid Aortic Valve. *Front Physiol*. 2021;12:615175. doi: 10.3389/fphys.2021.615175
5. Shen M, Tastet L, Capoulade R, Arsenault M, Bédard É, Clavel MA, et al. Effect of bicuspid aortic valve phenotype on progression of aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(7):727-734. doi: 10.1093/ehjci/jeaa068
6. Liu T, Xie M, Lv Q, Li Y, Fang L, Zhang L, et al. Bicuspid Aortic Valve: An Update in Morphology, Genetics, Biomarker, Complications, Imaging Diagnosis and Treatment. *Front Physiol*. 2019;9:1921. doi: 10.3389/fphys.2018.01921
7. Messner B, Bernhard D. Bicuspid aortic valve-associated aortopathy: Where do we stand? *J Mol Cell Cardiol*. 2019;133:76-85. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.05.023
8. Tzemos N, Therrien J, Yip J, Thanassoulis G, Tremblay S, Jamorski MT, et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA*. 2008;300(11):1317-25. doi: 10.1001/jama.300.11.1317
9. Michelena HI, Prakash SK, Della Corte A, Bissell MM, Anavekar N, Mathieu P, et al. Bicuspid aortic valve: identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon). *Circulation*. 2014;129(25):2691-704. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007851
10. Irtyuga O, Kopanitsa G, Kostareva A, Metsker O, Uspensky V, Mikhail G, et al. Application of Machine Learning Methods to Analyze Occurrence and Clinical Features of Ascending Aortic Dilatation in Patients with and without Bicuspid Aortic Valve. *J Pers Med*. 2022;12(5):794. doi: 10.3390/jpm12050794
11. Иртыга О.Б., Чистякова В.И., Тенчурина А.О., Солнцев В.Н., Кушнарева Е.А., Жидулева Е.В., и др. Частота выявления и клиническая значимость латентного инфекционного эндокардита у пациентов с аортальным стенозом. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(11):10-15. Doi: 10.15829/1560-4071-2019-11-10-15
12. lung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, Prendergast B, Wendler O, et al. Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation*. 2019;140(14):1156-1169. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041080
13. Yang LT, Tribouilloy C, Masri A, Bax JJ, Delgado V, Girdauskas E, et al. Clinical presentation and outcomes of adults with bicuspid aortic valves: 2020 update. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(4):434-441. doi: 10.1016/j.pcad.2020.05.010
14. Writing Committee Members; Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(4):e25-e197. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(4):509. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(9):1275. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(9):969. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.018.
15. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(41):2873-926. Erratum in: *Eur Heart J*. 2015;36(41):2779. doi: 10.1093/eurheartj/ehu281.
16. Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(5):1226-33. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.01.039
17. Kong WK, Delgado V, Poh KK, Regeer MV, Ng AC, McCormack L, et al. Prognostic Implications of Raphe in Bicuspid Aortic Valve Anatomy. *JAMA Cardiol*. 2017;2(3):285-292. doi: 10.1001/jamacardio.2016.5228
18. Girdauskas E, Elefteriades JA. Importance of bicuspid aortic valve phenotype on aortopathy. *Ann Cardiothorac Surg*. 2022;11(4):470-472. doi: 10.21037/acs-2022-bav-16
19. Leone O, Biagini E, Pacini D, Zagnoni S, Ferlito M, Graziosi M, et al. The elusive link between aortic wall histology and echocardiographic anatomy in bicuspid aortic valve: implications for prophylactic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(2):322-7. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.05.064

Информация об авторах

Пугина Маргарита Юрьевна, м.н.с. НИЛ врожденных и приобретенных пороков сердца ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0009-0006-8871-9010.

Гареев Дамир Айдарович, клинический ординатор кафедры кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-3023-9739.

Information about the authors

Pugina Margarita Y., junior researcher Department of congenital and valvular heart diseases, cardiologist, Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0006-8871-9010.

Gareev Damir A., Resident of the Department of Cardiology, Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-3023-9739.

Korzova Maria A., student of the Faculty of Medicine of the

Коржова Мария Александровна, студентка лечебного факультета института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0009-0004-2084-2093.

Антонова Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, врач-патологоанатом, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-0996-4119.

Шадрина Ульяна Михайловна, м.н.с. НИЛ врожденных и приобретенных пороков сердца, врач-кардиолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-7259-1546.

Бабакехян Мэри Вартаповна, м.н.с. НИЛ врожденных и приобретенных пороков сердца ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0009-0003-2944-7607.

Воронкина Ирина Владимировна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории липопротеинов имени академика РАМН А.Н. Климова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0003-0078-4442.

Успенский Владимир Евгеньевич, д.м.н., заведующий НИЛ заболеваний аорты и аортального клапана, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-7929-0594.

Гордеев Михаил Леонидович, д.м.н., профессор, г.н.с. НИО кардиоторакальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0001-5362-3226.

Митрофанова Любовь Борисовна, д.м.н., профессор, г.н.с. НИЛ патоморфологии, зав. кафедрой патологической анатомии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0003-0735-7822.

Ольга Борисовна Иртыга, к.м.н., заведующая НИЛ врожденных и приобретенных пороков сердца, доцент кафедры кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-8656-3191.

Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0004-2084-2093.

Antonova Irina V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, pathologist, Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0996-4119.

Shadrina Ulyana M., junior researcher Department of congenital and valvular heart diseases, cardiologist, Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-7259-1546.

Babakekhyan Mary V., junior researcher Department of congenital and valvular heart diseases, cardiologist, Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0003-2944-7607.

Voronkina Irina V., Cand. Sci. (Bio.), Senior Researcher, Laboratory of Lipoproteins named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences A.N. Klimov, "Institute of Experimental Medicine", St. Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-0078-4442.

Uspensky Vladimir E., Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Aortic and Aortic Valve Diseases, Associate Professor of the Department of Cardiovascular Surgery, Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-7929-0594.

Gordeev Mikhail L., Dr. Sci. (Med.), professor, Senior Researcher Research Institute of Cardiothoracic Surgery, Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-5362-3226.

Mitrofanova Lubov' B., Dr. Sci. (Med.), professor, Senior Researcher Research Laboratory of Pathomorphology, Head of the Department of Pathological Anatomy, Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia; ORCID: 0003-0735-7822.

Olga B. Irtyuga, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of congenital and valvular heart diseases, cardiologist, Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8656-3191; olgir@yandex.ru.

Получено / Received: 27.07.2023

Принято к печати / Accepted: 04.08.2023

© Коллектив авторов, 2023

DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-70-75

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ МАРКЕРОВ ПРО/АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ ТКАНИ ПЕЧЕНИ ЖИВОТНЫХ-НОСИТЕЛЕЙ МЕЛАНОМЫ В16 ПРИ ВВЕДЕНИИ БИС-(3,5-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛ-4-ГИДРОКСИФЕНИЛ)ТИОЛАТА ДИМЕТИЛОЛОВА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

М.С. Алхусейн-Кулягинова, М.А. Додохова, Н.Д. Власова, Б.Г. Антонян, М.Х. Алашева, Д.А. Гречина, И.В. Васильев, М.В. Гулян, И.М. Котиева

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: оценка изменения активности маркеров про/антиоксидантной систем ткани печени животных-носителей меланомы В16 при введении бис-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)тиолат диметилолова (Ме-3) на разных этапах развития опухолевого процесса. **Материалы и методы:** исследование проведено на мышах линии С57В1/6 (самки). Через 48 часов после перевивки опухолевых клеток мышам-самкам линии С57В1/6 исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно 1 раз в сутки в течение 5 дней по классической методике, используемой для скрининга соединений с предполагаемым противоопухолевым действием. Тестируемые соединения вводили в суммарной дозе 375 мг/кг. Животных выводили из эксперимента на 7-е и 18-е сутки после перевивки опухолевых клеток. **Результаты:** при введении Ме-3 отмечено снижение малонового диальдегида как основного показателя активности перекисного окисления липидов на всех этапах развития опухолевого процесса. **Выводы:** разнонаправленное влияние Ме-3 на ферментативную активность антиоксидантной системы 7-е и 18-е сутки развития меланомы В16 позволяет предположить некоторую селективность действия в зависимости от исходного про/антиоксидантного статуса клетки, а также целесообразность изучения данной группы соединений в качестве субстрата для нанозимов с про/антиоксидантной активностью.

Ключевые слова: оловоорганические соединения, про/антиоксидантная активность, фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола, механизм действия, доклинические исследования, активные формы кислорода.

Для цитирования: Алхусейн-Кулягинова М.С., Додохова М.А., Власова Н.Д., Антонян Б.Г., Алашева М.Х., Гречина Д.А., Васильев И.В., Гулян М.В., Котиева И.М. Изменение активности маркеров про/антиоксидантной систем ткани печени животных-носителей меланомы В16 при введении бис-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)тиолат диметилолова на разных этапах развития опухолевого процесса. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023;4(3):70-75. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-70-75

Контактное лицо: Маргарита Стефановна Алхусейн-Кулягинова, rita.kuljaginva@rambler.ru.

CHANGES IN THE ACTIVITY OF MARKERS OF PRO/ANTIOXIDANT SYSTEMS OF LIVER TISSUE OF ANIMALS CARRYING MELANOMA В16 WITH THE INTRODUCTION OF BIS-(3,5-DI-TERT-BUTYL-4-HYDROXYPHENYL)DIMETHYLOLOVO THIOLATE AT DIFFERENT STAGES OF THE DEVELOPMENT OF THE TUMOR PROCESS

M.S. Alkhusein-Kulyaginova, M.A. Dodokhova, N.D. Vlasova, B.G. Antonyan, M.H. Alasheva, D.A. Grechina, I.V. Vasiliev, M.V. Gulyan, I.M. Kotieva

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to evaluate changes in the activity of markers of pro/antioxidant systems of liver tissue of animals carrying melanoma B16 with the introduction of dimethyltin bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthiolate) (Me-3) at different stages of the development of the tumor process. **Materials and methods:** the study was conducted on mice of the C57Bl/6 line (females). 48 hours after the transplantation of tumor cells to female mice of the C57Bl/6 line, the studied compounds were administered intraperitoneally 1 time per day for 5 days according to the classical method used for screening compounds with a suspected antitumor effect. The tested compounds were administered at a total dose of 375 mg/kg. The animals were removed from the experiment on the 7th and 18th days after the transplantation of tumor cells. **Results:** with the introduction of Me-3, there was a decrease in malondialdehyde as the main indicator of the activity of lipid peroxidation at all stages of the development of the tumor process. **Conclusions:** the multidirectional effect of Me-3 on the enzymatic activity of the antioxidant system on days 7 and 18 of the development of melanoma B16 suggests some selectivity of action depending on the initial pro/antioxidant status of the cell, as well as the expediency of studying this group of compounds as a substrate for nanozymes with pro/antioxidant activity.

Keywords: organotin compounds, pro/antioxidant activity, 2,6-di-tert-butylphenol fragment, mechanism of action, preclinical studies, reactive oxygen species.

For citation: Alkhusein-Kulyaginova M.S., Dodokhova M.A., Vlasova N.D., Antonyan B.G., Alisheva M.H., Grechina D.A., Vasiliev I.V., Gulyan M.V., Kotieva I.M. Changes in the activity of markers of pro/antioxidant systems of liver tissue of animals carrying melanoma B16 with the introduction of dimethyltin bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthiolate) (Me-3) at different stages of the development of the tumor process. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(3):70-75. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-70-75

Corresponding author: Margarita S. Alkhusein-Kulyaginova, rita.kuljaginv@rambler.ru.

Введение

Оловоорганические производные (IV) привлекли большое внимание в течение последних двух десятилетий благодаря своей потенциальной биологической активности, в том числе противоопухолевой, противовоспалительной, противомикробной, противогрибковой, антинемотической и антиинсектицидной [1, 2]. Среди всех субстанций, не содержащих платину, оловоорганические соединения (IV) могут быть наиболее многообещающими металлoléкарствами, поскольку в некоторых случаях они проявляют лучшие эффекты, чем цисплатин [3, 4].

Нами протестирован ряд гибридных оловоорганических соединений на моделях перевиваемых опухолей мышей [5, 6] и выявлены два соединения-лидеры: бис-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)тиолат диметилолова (Me-3) и (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)тиолат трифенилолова (Me-5). На обеих моделях злокачественного роста для Me-3 и Me-5 была выявлена высокая антиметастатическая и умеренная противоопухолевая активность в максимальной точке эффективности [5, 6].

Исходя из строения тестируемых соединений, литературных данных и результатов собственных исследований можно предположить, что одним из механизмов в реализации антиметастатической активности гибридных оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола, является изменение окислительного гомеостаза условно здоровой и атипичной клеток.

Активные формы кислорода (АФК) играют противоречивую роль в заболеваемости и прогрессировании рака. Антиоксиданты могут ингибировать канцерогенез путём подавления

уровня АФК, а также могут при определённых условиях вызывать чрезмерный окислительный стресс, что может вызывать гибель злокачественных клеток [7]. Чрезмерный клеточный окислительный стресс широко воспринимается как ключевой фактор патофизиологических состояний и развития рака [8]. Здоровые клетки используют несколько механизмов для поддержания внутриклеточных уровней активных форм кислорода (АФК) и общего окислительно-восстановительного гомеостаза, чтобы избежать повреждения ДНК, белков и липидов. Атипичные клетки, напротив, демонстрируют повышенный уровень АФК и усиленную регуляцию защитных антиоксидантных путей [9].

Сочетание в одной молекуле оловосодержащего и фенольного фрагмента открывают терапевтические возможности для разработки препаратов с различными противоопухолевыми механизмами действия

Цель исследования — оценка изменения активности маркеров про/антиоксидантной систем ткани печени животных-носителей меланомы B16 при введении бис-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)тиолат диметилолова (Me-3) на разных этапах развития опухолевого процесса.

Материалы и методы

Тестируемое соединение (рис. 1) бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Me-3) вводили в суммарной дозе 375 мг/кг.

Исследование проведено на мышах линии C57Bl/6 (самки). Через 48 часов после перевивки опухолевых клеток мышам-самкам линии

C57Bl/6 Me-3 вводили внутрибрюшинно 1 раз в сутки в течение 5 дней по классической методике, используемой для скрининга соединений с предполагаемым противоопухолевым действием. Животных выводили из эксперимента на 7-е и 18-е сутки после перевивки опухолевых клеток.

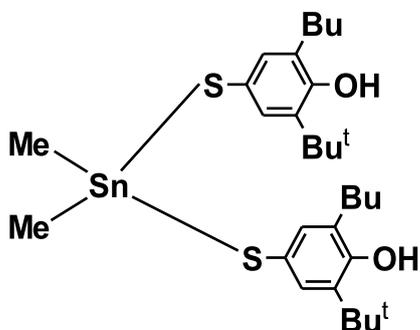


Рисунок 1. Структурная формула бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметиллова.

Примечание: обозначение радикалов: ^tBu – трет-бутил, Me – метил.

В гомогенатах печени животных-носителей меланомы B16 определяли некоторые маркеры активности ПОЛ и антиоксидантной защиты (АОЗ) стандартными методами иммуноферментного анализа (ИФА): малоновый диальдегид (МДА), глутатион восстановленный (GSH), супероксиддисмутаза (СОД) (ЕС 1.15.1.1), каталаза (ЕС 1.11.1.6), глутатионпероксидаза (ГП) (ЕС 1.11.1.9) и глутатионредуктаза (ГР) (ЕС 1.8.1.7).

Экспериментальная часть работы проводилась в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, дизайн исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 15/22 от 06 октября 2022).

Для анализа всех результатов применяли описательную статистику. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета компьютерных программ версии «Statistica 6.0». Нормальность распределения оценивали с помощью модифицированной версии метода Колмогорова-Смирнова, а именно по методике Андерсона-Дарлинга. Оценка достоверности различий между сравниваемыми параметрами проведена помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Сравнение групп производили попарно.

Результаты

По истечении срока наблюдения (7-е и 18-е сутки) произведена оценка изменения МДА и ферментов антиоксидантной защиты (рис. 2, 3, 4).

Уровень МДА оценивается нами как основной показатель активности ПОЛ, как его наиболее повреждающий побочный продукт [10]. При прогрессировании меланомы B16 и при отсутствии лечения уровень МДА повышается, что может являться косвенным показателем повышенного фона кислородных радикалов, что способствует процессам пролиферации и метастазирования [11]. При введении Me-3 отмечено снижение МДА на всех этапах развития опухолевого процесса.

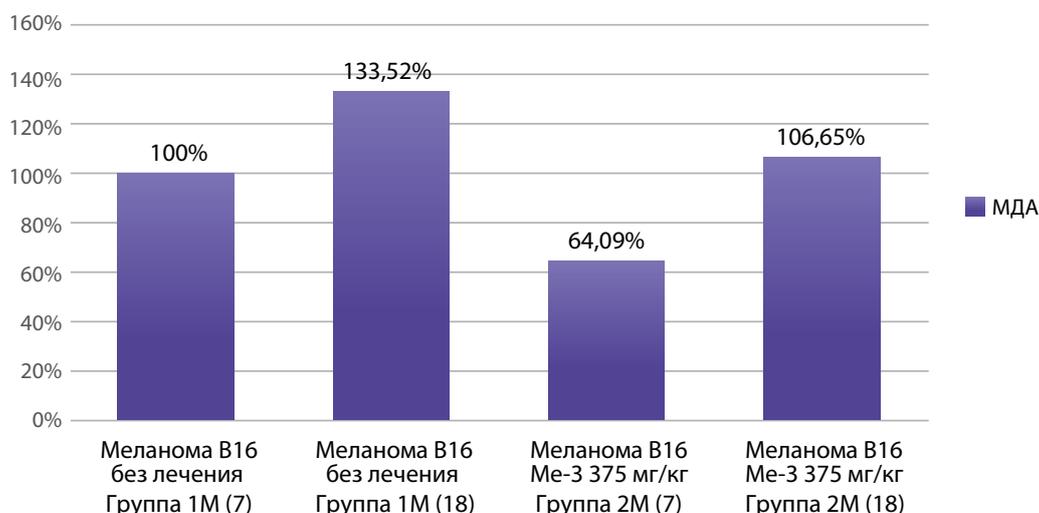


Рисунок 2. Динамика изменения МДА в гомогенате печени животных-носителей меланомы B16 в зависимости от стадии развития опухолевого процесса и введения Me-3.

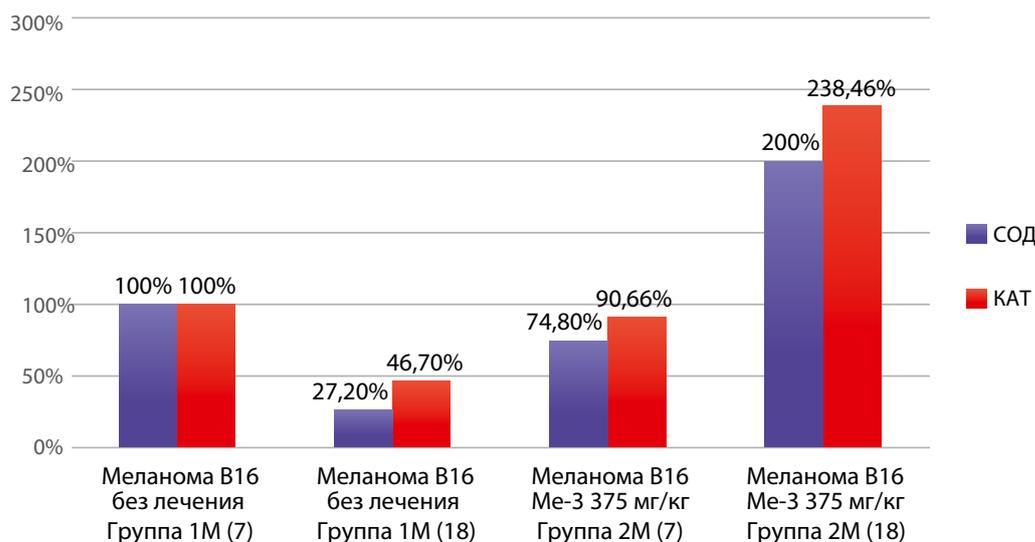


Рисунок 3. Динамика изменения СОД и КАТ в гомогенате печени животных-носителей меланомы В16 в зависимости от стадии развития опухолевого процесса и введения Ме-3.

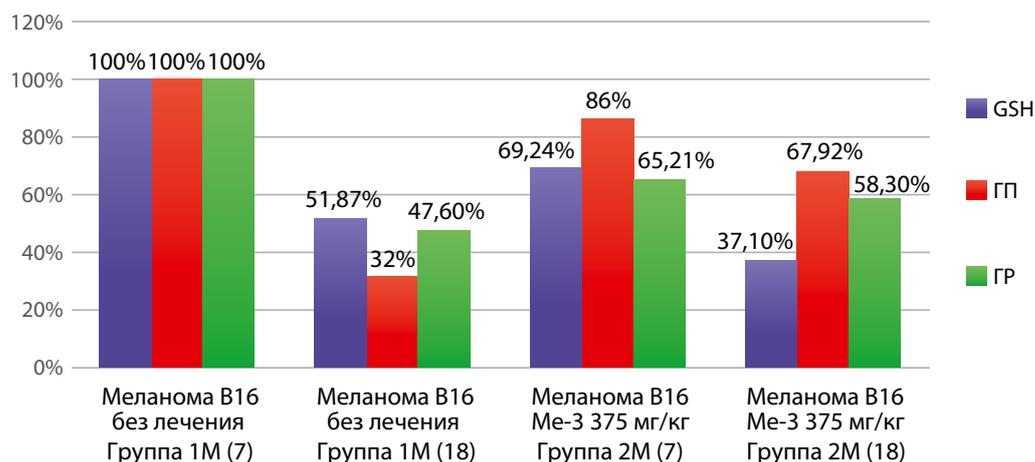


Рисунок 4. Динамика изменения восстановленного глутатиона, глутатионпероксидазы и глутатион редуктазы в гомогенате печени животных-носителей меланомы В16 в зависимости от стадии развития опухолевого процесса и введения Ме-3.

Разнонаправленное влияние Ме-3 на ферментативную активность антиоксидантной системы 7-е и 18-е сутки развития меланомы В16 позволяет предположить некоторую селективность действия в зависимости от исходного про/антиоксидантного статуса клетки. Редокс-активные металлы (в том числе и олово) могут участвовать в реакциях переноса электрона, их гомеостаз.

Обсуждение

Более инвазивные стадии злокачественных новообразований с большим потенциалом прогрессирования связаны с увеличением фермен-

тативной антиоксидантной активности и снижением неферментативной антиоксидантной способности [12, 13, 14]. Повышенные уровни АФК вызывают экспрессию антиоксидантных ферментов, таких как каталаза и супероксиддисмутаза, которые защищают клетки против окислительного стресса.

В организме возможным способом биотрансформации для соединений Ме-3 может являться гидролиз с накоплением в среде биоцидного фрагмента, содержащего Sn (IV), и свободной антиоксидантной группы. Противоопухолевая и антималярийная активность Ме-3 обусловлены как прямым биоцидным воздействием оловоорганического фрагмента, так и изменением про/антиоксидантного равновесия с нарушением клеточного метаболизма в целом.

Считается, что большинство фармакологических эффектов полифенолов является результатом их способности улавливать кислородные радикалы, образующиеся эндогенно [15]. Однако антиоксидантные свойства полифенольных веществ не могут полностью объяснить их химиопрофилактические свойства с учётом того, что подобные соединения обладают как антиоксидантными, так и прооксидантными свойствами [16, 17].

В последнее время в биомедицинских целях широко исследуются нанозимы, наноструктуры с активностью, имитирующей ферменты. В частности нанозимы, способные регулировать окислительно-восстановительный статус клеток, имитируя антиоксидантные ферменты в клетках млекопитающих, имеют большое терапевтическое значение при нарушениях, опосредованных окислительным стрессом [18]. Поскольку различие между физиологическим окислительным стрессом (окислительный эустресс) и патологическим окислительным стрессом (окислительный дистресс) находится на тонкой границе, создание нанозимов, которые могут по-разному воспринимать две крайности в клетках, тканях и органах и опосредовать соответствующие окислительно-восстановительные процессы, представляет собой важнейшую задачу для специалистов в области биомедицинских исследований [19]. Выявив способность переходных металлов и их

соединений поглощать АФК, можно легко сконструировать антиоксидантные нанозимы с одним активным центром [20].

В проведённом нами исследовании при введении гибридного оловоорганического соединения, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола: Ме-3, получены результаты, позволяющие предположить целесообразность изучения данной группы соединений в качестве субстрата для нанозимов с про/антиоксидантной активностью.

Заключение

По результатам нашего исследования бис-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)тиолат диметилолова (Ме-3) обладает некоторой селективностью действия в зависимости от исходного фона про/антиоксидантной активности в клетке, что обуславливает целесообразность дальнейшей разработки гибридных оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола, в качестве субстрата для нанозимов с про/антиоксидантной активностью.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Syed Annuar SN, Kamaludin NF, Awang N, Chan KM. Cellular Basis of Organotin(IV) Derivatives as Anticancer Metallo-drugs: A Review. *Front Chem*. 2021;9:657599. doi: 10.3389/fchem.2021.657599.
2. Додохова М.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Сухорукова Н.В., Ганцгорн Е.В., Алхусейн-Кулягинова М.С., и др. Оценка фармакотерапевтического потенциала оловоорганических соединений in vivo. *Биофармацевтический журнал*. 2021;13(3):30-34. DOI: 10.30906/2073-8099-2021-13-3-11-15
3. Attanzio A, D'Agostino S, Busà R, Frazzitta A, Rubino S, Girasolo MA, et al. Cytotoxic Activity of Organotin(IV) Derivatives with Triazolopyrimidine Containing Exocyclic Oxygen Atoms. *Molecules*. 2020;25(4):859. doi: 10.3390/molecules25040859
4. Tabassum S, Pettinari C. Chemical and Biotechnological Developments in Organotin Cancer Chemotherapy. *J. Organomet. Chem*. 2006;691:1761–1766. doi: 10.1016/j.jorganchem.2005.12.033
5. Dodokhova MA, Safronenko AV, Kotieva IM, Alkhuseyn-Kulyaginova MS, Shpakovsky DB, Milaev ER. Evaluation of the pharmacological activity of hybrid organotin compounds in a B16 melanoma model in the classical and metronomic administration modes. *Research Results in Pharmacology*. 2022;8(1):85–93. Doi: 10.3897/rrpharmacology.8.76363
6. Dodokhova MA, Safronenko AV, Kotieva IM, Alkhuseyn-Kulyaginova MS, Shpakovsky DB, Milaeva ER. Impact of organotin compounds on the growth of epidermoid Lewis carcinoma. *Research Results in Pharmacology*. 2021;7(4):81–88. Doi: 10.3897/rrpharmacology.7.71455
7. Slika H, Mansour H, Wehbe N, Nasser SA, Iratni R, Nasrallah G, et al. Therapeutic potential of flavonoids in cancer: ROS-mediated mechanisms. *Biomed Pharmacother*. 2022;146:112442. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112442.
8. Ogata FT, Simões Sato AY, Coppo L, Arai RJ, Stern AI, Pequeno Monteiro H. Thiol-Based Antioxidants and the Epithelial/Mesenchymal Transition in Cancer. *Antioxid Redox Signal*. 2022;36(13-15):1037-1050. doi: 10.1089/ars.2021.0199.
9. Azmanova M, Pitto-Barry A. Oxidative Stress in Cancer Therapy: Friend or Enemy? *ChemBiochem*. 2022;23(10):e202100641. doi: 10.1002/cbic.202100641.
10. Li Y, Zhao T, Li J, Xia M, Li Y, Wang X, Liu C, Zheng T, Chen R, Kan D, Xie Y, Song J, Feng Y, Yu T, Sun P. Oxidative Stress and 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE): Implications in the Pathogenesis and Treatment of Aging-related Diseases. *J Immunol Res*. 2022 Mar 23;2022:2233906. doi: 10.1155/2022/2233906.
11. Вострикова С.М., Гринев А.Б., Гогвадзе В.Г. Активные формы кислорода и антиоксиданты в канцерогенезе и терапии опухолей. *Биохимия*. 2020;85(10):1474-1488. DOI: 10.31857/S0320972520100139
12. Tossetta G, Fantone S, Montanari E, Marziani D, Goteri G. Role of NRF2 in Ovarian Cancer. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(4):663. doi: 10.3390/antiox11040663.
13. Lepara Z, Alić J, Lepara O, Spahović H, Fajkić A. Antioxidant status in patients with bladder cancer regarding cancer stage and grade. *Asian J Urol*. 2023;10(2):182-188. doi: 10.1016/j.ajur.2021.12.008.

14. Baseggio AM, Kido LA, Viganó J, Carneiro MJ, Lamas CA, Martínez J, et al. Systemic antioxidant and anti-inflammatory effects of yellow passion fruit bagasse extract during prostate cancer progression. *J Food Biochem*. 2022;46(3):e13885. doi: 10.1111/jfbc.13885.
15. Alhasawi MAI, Aatif M, Muteeb G, Alam MW, Oirdi ME, Farhan M. Curcumin and Its Derivatives Induce Apoptosis in Human Cancer Cells by Mobilizing and Redox Cycling Genomic Copper Ions. *Molecules*. 2022;27(21):7410. doi: 10.3390/molecules27217410.
16. Farhan M, Rizvi A, Ahmad A, Aatif M, Alam MW, Hadi SM. Structure of Some Green Tea Catechins and the Availability of Intracellular Copper Influence Their Ability to Cause Selective Oxidative DNA Damage in Malignant Cells. *Biomedicines*. 2022;10(3):664. doi: 10.3390/biomedicines10030664
17. Farhan M, Rizvi A, Ali F, Ahmad A, Aatif M, Malik A, et al. Pomegranate juice anthocyanidins induce cell death in human cancer cells by mobilizing intracellular copper ions and producing reactive oxygen species. *Front Oncol*. 2022;12:998346. doi: 10.3389/fonc.2022.998346.
18. Wang Y, Jia X, An S, Yin W, Huang J, Jiang X. Nanozyme-Based Regulation of Cellular Metabolism and their Applications. *Adv Mater*. 2023:e2301810. doi: 10.1002/adma.202301810.
19. Singh N, Sherin GR, Mughesh G. Antioxidant and Prooxidant Nanozymes: From Cellular Redox Regulation to Next-Generation Therapeutics. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2023;62(33):e202301232. doi: 10.1002/anie.202301232
20. Zhao J, Guo F, Hou L, Zhao Y, Sun P. Electron transfer-based antioxidant nanozymes: Emerging therapeutics for inflammatory diseases. *J Control Release*. 2023;355:273-291. doi: 10.1016/j.jconrel.2023.01.068

Информация об авторах

Алхусейн-Кулягинова Маргарита Стефановна, ассистент кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; rita.kuljaginva@rambler.ru, ORCID 0000-0001-5123-5289.

Додохова Маргарита Авдеевна, к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; dodohova@mail.ru, ORCID 0000-0003-3104-827X.

Власова Надежда Дмитриевна, младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; nadezhda.vlas161@yandex.ru, ORCID 0000-0002-4990-6036.

Антонян Борис Гагикович, обучающийся лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; boriska.antonyan@mail.ru, ORCID 0000-0002-0596-5819.

Алашева Милана-Мариат Хайдаровна, обучающийся педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; dozhuevamilana@gmail.com, ORCID 0000-0002-1493-5881.

Гречина Дарья Александровна, обучающийся лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; dafa12@mail.ru, ORCID 0009-0003-5966-774X.

Васильев Игорь Вячеславович, обучающийся лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ivkovih2003@gmail.com, ORCID 0009-0004-1678-1785.

Гулян Марина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; 25marinablik@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6023-8916

Котиева Инга Мовлиевна, д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; kukulik70@mail.ru, ORCID 0000-0002-2796-9466.

Information about the authors

Alkhuseyn-Kulyaginova Margarita S., Assistant of the Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; rita.kuljaginva@rambler.ru, ORCID 0000-0001-5123-5289.

Dodokhova Margarita A., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; dodohova@mail.ru, ORCID 0000-0003-3104-827X.

Vlasova Nadezhda D., Junior Researcher at the Central Research Laboratory, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; nadezhda.vlas161@yandex.ru, ORCID 0000-0002-4990-6036.

Antonyan Boris G., a student of the Faculty of Medicine and Prevention, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; boriska.antonyan@mail.ru, ORCID 0000-0002-0596-5819.

Alasheva Milana-Mariat H., student of the Pediatric Faculty, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; dozhuevamilana@gmail.com, ORCID 0000-0002-1493-5881.

Grechina Darya A., student of the Faculty of Medicine and Prevention, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; dafa12@mail.ru, ORCID 0009-0003-5966-774X.

Vasiliev Igor V., student of the Faculty of Medical Prevention, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ivkovih2003@gmail.com, ORCID 0009-0004-1678-1785.

Gulyan Marina V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; 25marinablik@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6023-8916.

Kotieva Inga M., Dr. Sci. (Med.), Vice-Rector for Scientific Work, Professor of the Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; kukulik70@mail.ru, ORCID 0000-0002-2796-9466.

Получено / Received: 21.07.2023

Принято к печати / Accepted: 31.07.2023

© Милованов С.С., 2023
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-76-86

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ И КЛАССИФИКАЦИИ ПАРАМЕТРОВ НАБОРА ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ II-III ФАЗ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

С.С. Милованов

ИП Милованов Святослав Сергеевич, Москва, Россия

Цель: изучить скорость набора пациентов для включения в клиническое исследование по различным параметрам и её изменение под действием внутренних факторов, разработать новые показатели, которые могли бы быть чувствительными для оценки действия обозначенных факторов. **Материалы и методы:** ретроспективный анализ данных II-III фаз четырёх клинических исследований в области онкологии и гематологии, проведенных с 2007 по 2017 гг. **Результаты:** изучена скорость набора пациентов, другие параметры набора пациентов и их деривативы, на которые воздействовали внутренние факторы. **Выводы:** набор пациентов подвержен воздействию внутренних факторов. Данное влияние может быть разнонаправленным: увеличивая набор пациентов или, наоборот, уменьшая его. Зная направленность воздействия определенного фактора, можно спрогнозировать успешность как набора пациентов, так и клинического исследования в целом.

Ключевые слова: набор пациентов, факторы набора пациентов, параметры набора пациентов, клиническое исследование.

Для цитирования: Милованов С.С. Новые подходы к оценке и классификации параметров набора пациентов для проведения II-III фаз клинических исследований. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023;4(3):76-86. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-76-86

Контактное лицо: Святослав Сергеевич Милованов, milovanovss@gmail.com.

NEW APPROACHES TO THE ASSESSMENT AND CLASSIFICATION OF PATIENT'S SELECTION PARAMETERS FOR PHASE II-III CLINICAL TRIALS

S.S. Milovanov

SE Milovanov Svyatoslav Sergeevich, Moscow Russia

Objective: to study the rate of enrollment of patients for inclusion in clinical trial according to various parameters and its change under the influence of internal factors, to develop new parameters and indicators that could be sensitive for assessing the effect of the this factors. **Materials and methods:** a retrospective analysis of phase II-III data from four phase II-III clinical trials in the field of oncology and hematology conducted from 2007 to 2017. **Results:** the rate of recruitment of patients, other parameters of recruitment of patients and their derivatives, which were influenced by internal factors, were studied. **Conclusions:** Patient recruitment is affected by internal factors. This impact can be multidirectional: can increase the number of patients or, conversely, reduce it. Knowing the direction of the influence of a certain factor, it is possible to predict the success of both the recruitment of patients and the success of the clinical trial in general.

Key words: patient recruitment, patient recruitment factors, patient recruitment parameters, clinical trial.

For citation: Milovanov S.S. New approaches to the assessment and classification of patient's selection parameters for phase II-III clinical trials. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2023;4(3):76-86. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-76-86

Corresponding author: Svyatoslav S. Milovanov, milovanovss@gmail.com.

Введение

Основным документом, определяющим проведение всех этапов клинического исследования, является его протокол. В свою очередь, важ-

нейшую роль как этап, во многом предопределяющий все дальнейшие периоды исследования, играет формулировка критериев включения-исключения и набор пациентов для участия в планируемом клиническом исследовании. Необ-

ходимость изучения факторов, влияющих на набор пациентов для включения в клинические исследования, очевидна ввиду их разнообразия, высокой изменчивости и связанных с этим затруднениями в их оценке [1]. D. Fogel [2] обнаружил более 30 факторов, влияющих на набор, и многие из них могут привести к неудаче набора пациентов и клинического исследования в целом. О возможности прогнозирования набора пациентов на основании влияния факторов, говорят M. Rutger et al. [3], и эти авторы также обнаружили более 30 факторов, по-разному действующих на набор пациентов. Основной подход, который использовали авторы для изучения влияния факторов — опросный метод. Как правило, классификация факторов затруднена, и каждый автор ограничивается их простым перечислением. Для оценки направленности влияния того или иного фактора авторы оценивают цифры набора пациентов как минимум в начале исследования [4] и в конце исследования. Производные параметров набора пациентов, такие как соотношение параметров или другие деривативы, очень редко встречается в оценке набора пациентов. Наиболее широко распространено соотношение фракции набора по отношению к гендерным и социальным слоям набранных пациентов [5, 6, 7, 8, 9], то есть число субъектов, делённое на количество потенциальных или вовлечённых пациентов для определения процента пациентов разного возраста, пола и расы пациентов, участвующих в исследовании.

Материалы и методы

В данной работе были использованы результаты набора пациентов и связанные с ним данные, полученные из клинических центров России, Украины и Белоруссии, учувствовавших в 4 международных мультицентровых клинических исследованиях (ММКИ) следующих заболеваний:

1. Рак головы и шеи (EudraCT – 2010-019952-35).
2. Рак лёгких (EudraCT – 2011-001084-42).
3. Колоректальный рак (EudraCT – 2006-004214-41).
4. Идиопатическая пурпура (EudraCT – 2009-014842-28).

Отбор данных: все клинических исследований завершены успешно, и это явилось критерием отбора данных ММКИ.

Всего набрано 622 пациента из 70 клинических центров, расположенных в 59 городах региона РУБ. Общее количество вовлечённых пациентов по всему миру — 1919.

При обработке данных были использованы методы описательной статистики, рассчитаны минимум и максимум значений, стандартное отклонение, средние значения, медиана, мода, коэф-

фициент вариации, доверительный интервал для параметров и показателей до и после завершения набора пациентов:

1. Тип сайта, предложенный для оценки набора. По фактической скорости набранных пациентов мы провели типирование и выделили 4 группы (типы сайтов):
 - молчащие сайты (со скоростью набора 0 рандомизированных пациентов (скрининг возможен) в месяц (тип 1));
 - низкорекрутинговые (скорость набора — от 0,01 до 0,19 пациентов в месяц, то есть 1 пациент за пять месяцев (тип 2));
 - среднерекрутинговые (скорость набора — от 0,20 до 0,89 пациентов в месяц, то есть 1 пациент за 5–1,4 месяца (тип 3));
 - высокорекрутинговые (скорость набора — от 0,90 до 3 пациентов в месяц, то есть 1 пациент за 1,1–0,3 месяца (тип 4)).
2. Параметр времени ответа клинического центра на отосланный по электронной почте адрес главного исследователя (в днях).
3. Период рекруитмента (в днях) — период времени от активации сайта до последнего набранного пациента.
4. Финальная скорость набора пациентов.
5. Планируемое количество пациентов — это план набора, спрогнозированный главным исследователем на этапе поиска клинических центров для проведения клинического исследования.
6. Предполагаемая скорость набора пациентов.
7. Финальный набор пациентов в клиническом центре.
8. Процент выполнения обещанного набора пациентов.
9. Опыт исследователя в клинических исследованиях в годах.
10. Время первого скрининга в днях (от активации клинического центра до первого скрининга).

Деривативы набора пациентов (соотношения параметров) показатели:

1. Отношение предполагаемого набора пациентов к целевому набору пациентов.
2. Отношение времени первичного ответа в днях к предполагаемому набору пациентов.
3. Обратное отношение времени первичного ответа в днях.
4. Обратное отношение предполагаемого набора пациентов.
5. Показатель 1 — отношение обратных отношений времени первичного ответа и предполагаемого набора пациентов.

Также для некоторых факторов использовались следующие деривативы параметров набора пациентов:

1. Количество клинических центров в одном городе (для фактора предварительного набора пациентов).

Таблица 1

Внутренние факторы

| № | Внутренние факторы |
|---|--------------------------------|
| 1 | 2 |
| 1 | Нозология протокола |
| 2 | Опыт исследователя |
| 3 | Предполагаемый набор пациентов |

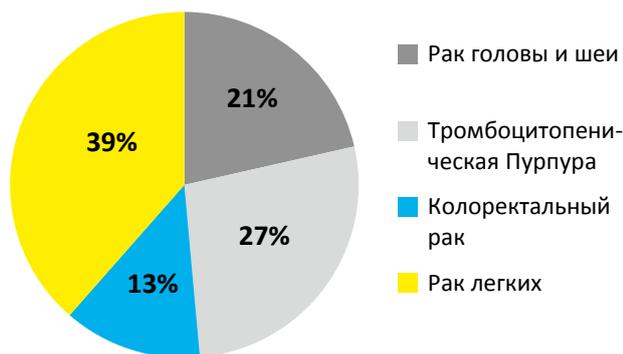


Рисунок 1. Распределение клинических исследований в центрах по нозологическим единицам.

2. Площадь области локализации клинического центра в км² (для фактора предварительного набора пациентов).

Также использованы дисперсионный анализ, методы корреляции Пирсона и Спирмена, расчет t-критерия Стьюдента.

Результаты

Мы выделили по отношению к сайту внутренние факторы (табл. 1).

Из рисунка 1 видно, что онкологическая нозология в указанный период преобладала, что

соотносится с общей тенденцией роста клинических исследований в этой области.

На рисунке 2 показано, распределение типов сайтов и нозологии протоколов.

Анализ рисунка 2 показывает, что молчащих сайтов во всех протоколах составляет от 15 до 40%. В протоколе колоректального рака высокий процент молчащих сайтов (33%) компенсируется более высоким процентом высокорекрутинговых сайтов (44%), однако это является исключением, и общая тенденция это большой процент молчащих сайтов и маленький процент высокорекрутинговых сайтов.

Изменение параметров набора пациентов и его деривативов под влиянием фактора нозологии протокола представлено в таблице 2/

Таким образом, из представленных в таблице 2 данных видно, что:

- из 14 параметров и показателей имеют статистическую разницу имеют 10, что составляет 71%;
- в протоколе по раку головы и шеи и колоректальном раке статистически достоверно больше высокорекрутинговых сайтов;
- время первого отклика статистически более короткое у сайтов по протоколу рака головы и шеи по сравнению с сайтами по протоколам идиопатической пурпуры и колоректального рака;
- финальная скорость набора пациентов очень высокая у сайтов по протоколу рака головы и шеи по сравнению с сайтами по протоколу колоректального рака и самая низкая у сайтов по протоколу идиопатической пурпуры;
- нет различий между запланированной скоростью набора по протоколам, что может свидетельствовать о том, что изначально влияние нозологии протокола не учитывается;
- финальный набор пациентов на сайтах также имеет статистически достоверную разницу;
- предполагаемый набор пациентов также имеет статистическую разницу между сай-

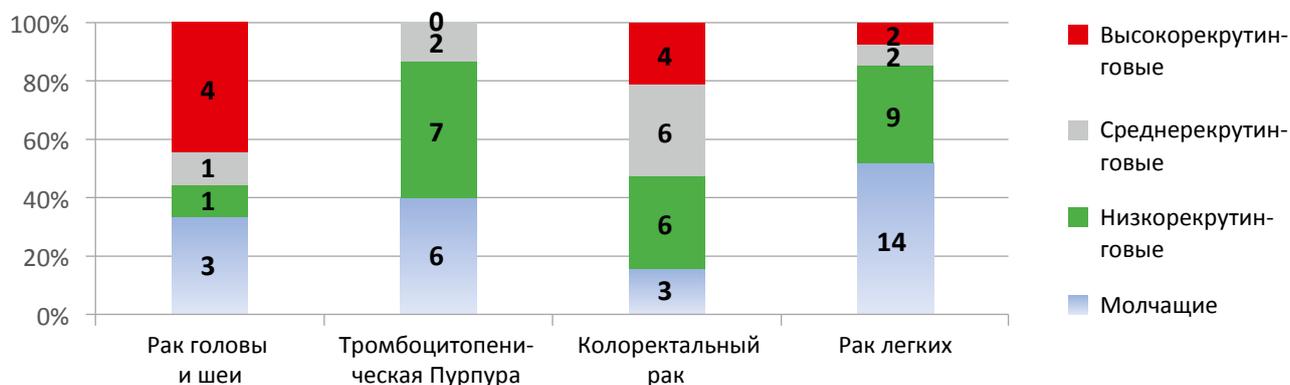


Рисунок 2. Распределение типов клинических центров в зависимости от нозологии.

Таблица 2

Параметры набора пациентов на КЦ в зависимости от протокола

| № | Параметр, р-значение | Нозология протокола, Х± | | | |
|----|--|-------------------------|---------------------------------|------------------|------------------------------|
| | | 1 Рак легких N=27 | 2 Колоректальный рак N=19 | 3 ИТП N=15 | 4 Рак головы и шеи N=9 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 1 | Тип сайта Р 4/3<0,01 4/1<0,01 3/2<0,01 | 1,7±0,11 | 2,58±0,12 | 1,73±0,08 | 2,67±0,17 |
| 2 | Время первичного ответа в днях Р 4/3<0,001 4/2<0,001 | 20,37±2,14 | 31,16±3,41 | 28,47±2,32 | 13,56±1,13 |
| 3 | Финальный период набора пациентов в днях | 728 | 728 | 728 | 730,33±0,58 |
| 4 | Финальная скорость набора пациентов в месяц Р 4/3<0,01 4/1<0,01 2/3<0,01 4/2<0,01 | 0,16±0,04 | 0,44±0,06 | 0,07±0,01 | 1,1±0,14 |
| 5 | Предполагаемый набор пациентов Р 1/3<0,01 4/1<0,01 2/3<0,01 4/2<0,01 | 12,74±0,53 | 12,68±0,35 | 6,53±0,4 | 6,56±0,36 |
| 6 | Скорость предполагаемого набора пациентов в мес. | 0,27±0 | 0,5 | 0,31±0 | 0,3 |
| 7 | Финальный набор пациентов на КЦ Р 3/4<0,01 1/4<0,01 2/3<0,01 2/4<0,01 | 4,04±1,1 | 11,37±1,49 | 2,6±0,35 | 28,67±3,7 |
| 8 | Процент выполнения предполагаемого набора пациентов Р 4/3<0,01 4/1<0,01 2/3<0,01 4/2<0,01 | 37,23±10,44 | 96,27±13,56 | 33,39±4,26 | 503,33±75,96 |
| 9 | Опыт исследователя в годах | 6,07±0,06 | 5,74±0,39 | 4,6±0,25 | 6,22±0,05 |
| 10 | Время первого скрининга в днях 1/2<0,01 3/1<0,01 4/2<0,01 | 39,52±8,09 | 130,84±15,3 | 100,67±14,48 | 31,11±6,64 |
| 11 | Отношение предполагаемого набора пациентов/таргетный набор пациентов Р 1/2<0,001 1/3<0,001 1/4<0,001 2/3<0,001 2/4<0,001 | 3,75±0,15 | 2,82±0,08 | 9,47±0,58 | 0,67±0,04 |
| 12 | Отношение времени первичного ответа / предполагаемый набор пациентов Р 1/2<0,001 1/3<0,01 2/3<0,01 3/4<0,01 | 1,68±0,16 | 2,66±0,29 | 6,24±0,78 | 2,17±0,21 |
| 13 | Обратное отношение 1 / время первичного ответа в дн. | 0,1±0,01 | 0,07±0,01 | 0,05±0 | 0,37±0,06 |

Таблица 2 (окончание)

| № | Параметр, р-значение | Нозология протокола, X± | | | |
|----|---|-------------------------|---------------------------------|------------------|------------------------------|
| | | 1 Рак легких N=27 | 2 Колоректальный рак N=19 | 3 ИТП N=15 | 4 Рак головы и шеи N=9 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 14 | Обратное отношение 1 / предполагаемый набор пациентов | 0,09±0 | 0,08±0 | 0,21±0,02 | 0,17±0,01 |
| 15 | Показатель 1 ((обратное отношение время первичного ответа в дн.) / (обратное отношение предполагаемого набора пациентов)) P 1/2<0,011 1/3<0,011 1/4<0,01 2/3<0,01 2/4<0,01 | 1,18±0,13 | 0,9±0,09 | 0,36±0,04 | 1,91±0,27 |

Таблица 3

Изменение параметров и показателей набора пациентов под влиянием опыта исследователя

| № | Параметр, P-значение | Опыт исследователя, годы X± | | |
|----|--|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| | | 1 Опыт до 4 лет N=14 | 2 Опыт от 4,1–6,9 лет N=38 | 3 Опыт более 7 лет N=18 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1 | Тип сайта по набору пациентов | 2,36±0,26 | 1,97±0,16 | 2,06±0,27 |
| 2 | Время первичного ответа в днях P 1/2<0,01 2/3<0,01 | 28,71±4,61 | 18,11±2,23 | 33,39±7,58 |
| 3 | Финальный период набора пациентов в днях | 884±48,96 | 795,61±22,69 | 768,44±27,19 |
| 4 | Финальная скорость набора пациентов в месяц | 0,32±0,11 | 0,29±0,1 | 0,44±0,18 |
| 5 | Скорость предполагаемого набора пациентов по протоколу в КЦ в мес. P 1/2<0,01 2/3<0,01 | 0,42±0,03 | 0,28±0,01 | 0,4±0,03 |
| 6 | Финальный набор пациентов в КЦ | 8,79±2,93 | 7,68±2,48 | 11,5±4,8 |
| 7 | Предполагаемый набор пациентов | 10,07±1,25 | 11,08±0,79 | 10±0,96 |
| 8 | Процент выполнения предполагаемого набора пациентов | 87,08±30,46 | 90,12±40,13 | 178,98±94,01 |
| 9 | Время первого скрининга в днях P 1/2<0,01 | 132,14±31,3 | 54,39±13,41 | 79,22±29,64 |
| 10 | Отношение предполагаемого набора пациентов / таргетный набор пациентов P 2/3<0,01 | 5,48±1,05 | 4,65±0,67 | 2,73±0,29 |
| 11 | Показатель Отношение первичного ответа к предполагаемому набору пациентов в % | 4,65±1,55 | 1,95±0,27 | 3,89±1,07 |
| 12 | Обратное отношение время первичного ответа в дн. | 0,06±0,01 | 0,11±0,03 | 0,17±0,07 |
| 13 | Обратное отношение предполагаемого набора пациентов | 0,14±0,03 | 0,11±0,01 | 0,14±0,02 |
| 14 | Показатель 1 (обратное отношение время первичного ответа в дн. к обратному отношению предполагаемого набора пациентов) | 0,67±0,2 | 1,1±0,19 | 1,13±0,36 |

Таблица 4

Изменение параметров и показателей под влиянием обещаний предполагаемого набора пациентов на КЦ

| № | Параметр, Р-значение | N=70 X± | | |
|----|---|---|--|--|
| | | 1 — Предполагаемый набор от 2 до 10 пациентов (N=36) | 2 — Предполагаемый набор от 11 до 23 пациентов (N=32) | 3 — Предполагаемый набор более 24 пациентов (N=2) |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | Тип сайта по набору пациентов P 1/2<0,001 | 2±0,17 | 3,99±0,43 | 2 |
| 2 | Время первичного ответа в днях P 1/2<0,01 P 1/3<0,01 P 2/3<0,01 | 22,61±3,1 | 53,8±8,25 | 11±3,92 |
| 3 | Финальный период набора пациентов в днях P 1/2<0,01 | 869,56±29,39 | 1711,28±61,6 | 728 |
| 4 | Финальная скорость набора пациентов в месяц | 0,36±0,12 | 0,46±0,15 | 0,07692 |
| 5 | Необходимое количество пациентов по протоколу | 386,75±51,86 | 718,81±121,05 | 385 |
| 6 | Предполагаемая скорость необходимого по протоколу набора пациентов в месяц P 1/2<0,01 | 0,58±0,06 | 1,33±0,15 | 1,27 |
| 7 | Финальное количество набранных пациентов | 9,72±3,2 | 13,04±3,9 | 2 |
| 8 | Предполагаемый набор пациентов P 1/2<0,01 P 1/3<0,01 | 6,89±0,41 | 21,82±1,48 | 24,5±0,49 |
| 9 | Процент выполнения предполагаемого набора пациентов | 162,51±61,68 | 111,06±32,58 | 8,17±0,16 |
| 10 | Опыт исследователя в годах P 1/2<0,01 | 5,58±0,29 | 10,53±0,93 | не рассчитывалось |
| 11 | Время первого скрининга в днях P 1/3<0,01 P 2/3<0,01 | 105,83±20,96 | 153,01±50,3 | 65±53,9 |
| 12 | Количество сайтов в одном городе P 1/2<0,01 | 1,06±0,04 | 3,18±0,46 | 6 |
| 13 | Площадь области КЦ в км ² | 620,79±112,67 | 1585,33±344,51 | 277,5±178,85 |
| 14 | Отношение предполагаемого набора пациентов к целевому набору пациентов в % P 1/2<0,01 P 2/3<0,01 | 4,29±0,69 | 11,29±2,39 | 6,36±0,13 |
| 15 | Отношение время первичного ответа в днях к предполагаемому набору пациентов P 2/3<0,01 | 4,1±0,8 | 6,16±1,17 | 0,45±0,17 |
| 16 | Обратное отношение время первичного ответа в днях | 0,15±0,04 | 0,12±0,02 | 0,1±0,04 |
| 17 | Обратное отношение предполагаемого набора пациентов P 2/3<0,01 | 0,17±0,02 | 0,25±0,04 | 0,04±0 |
| 18 | Показатель 1 (обратное отношение время первичного ответа в днях к обратному отношению предполагаемого набора пациентов) P 2/3<0,01 | 0,93±0,24 | 1,36±0,18 | 2,59±0,97 |

тами, проводящими исследования по различным протоколам. Это говорит о том, что исследователи на местах на основании своего опыта понимают: протокол имеет своё влияние на скорость набора пациентов;

- процент выполнения обещанного набора был статистически очень высоким на сайтах по протоколу рака головы и шеи (более чем в пять раз) и низким — на сайтах с протоколами по раку лёгких и идиопатической пурпуре. Точное совпадение обещанного набора отмечалось на сайтах с колоректальным раком;
- время первого скрининга было наименьшим на сайтах протокола рака головы и шеи;
- показатель отношения предполагаемого набора пациентов к таргетному набору пациентов был самым низким на сайтах протокола рака головы и шеи и самым высоким — на сайтах протокола идиопатической пурпуре.
- показатель отношения первого отклика и предполагаемого набора пациентов также самый низкий на сайтах протокола рака головы и шеи и самый высокий на сайтах протокола идиопатической пурпуре.

Таким образом, видно, что нозология протокола имеет влияние на набор пациентов, и это влияние было различно и разнонаправленно.

В дальнейшем мы рассмотрели влияние опыта исследователя на изменение параметров набора пациентов и их деривативов. Для этого мы типировали главных исследователей в зависимости от опытности в три группы:

- с опытом работы до 4 лет (начинающие);
- с опытом работы от 4,1 до 6,9 лет (опытные);
- с опытом работы больше 7 лет (с большим опытом работы).

Изменения параметров набора пациентов и их деривативов под влиянием опыта исследователя представлены в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что из 14 параметров только 4 имели статистически значимую разницу (28,6%), а также большинство параметров и показателей не имели статистически достоверной разницы. Время первого отклика — самое быстрое во второй группе и самое долгое в группе опытных исследователей. Параметр финального набора пациентов не имеет статистической разницы, что говорит о том, что вовлечение неопытных исследователей не имеет большого влияния на набор пациентов. Время первого скрининга длиннее у малоопытных исследователей. Предполагаемая скорость набора пациентов меньше у исследователей с опытом от 4 до 7 лет. Таким образом, можно констатировать, что влияние опыта исследователя на набор пациентов минимально.

Далее мы оценили влияние обещанного главными исследователями набора пациентов — предполагаемого набора пациентов.

Сайты, потенциально имевшие пациентов и планировавшие набрать определенное количество пациентов, были распределены в четыре группы:

- до 1 пациента — низкий потенциал набора пациентов;
- от 2 пациента до 10 — умеренный потенциал набора пациентов;
- от 11 пациентов до 23 — средний потенциал набора пациентов;
- больше 23 пациентов — высокий потенциал набора пациентов.

В анализируемых нами исследованиях не было клинических центров с низким потенциалом работы. Изменение параметров и показателей набора пациентов представлены в таблице 4.

Анализ таблицы 4 показывает, что из 18 параметров и показателей 11 имели статистически значимую разницу (61%). Сайты с потенциалом набора более 11 пациентов в месяц были в основном высокорекрутинговыми, в то время как сайты с потенциалом до 10 пациентов — в основном низкорекрутинговыми. Время первичного отклика было коротким у сайтов с низким потенциалом набора. Период набора пациентов был в итоге коротким у сайтов с низким потенциалом. Финальный набор пациентов был более высоким у сайтов с высоким потенциалом. Сайты с высоким потенциалом были опытными исследователями. Время до первого скринированного пациента было самым маленьким у сайтов с высоким потенциалом. Количество сайтов в низком потенциале всегда было одним в городе, в то время как со средним потенциалом — 3 и более. Площадь области нахождения сайта была наибольшей у сайтов со средним потенциалом набора пациентов, в то время как у сайтов с высоким потенциалом площадь локализации была наименьшей. Показатель соотношения обещанных пациентов и таргетных был самым высоким у центров с потенциалом от 11 до 23 пациентов. Показатель времени первого отклика и запланированных пациентов был самым высоким у центров с потенциалом от 11 до 23 пациентов и менее единицы — у центров с потенциалом более 23. Обратное отношение предполагаемого набора пациентов было наибольшим у сайтов со средним потенциалом набора. Показатель 1 был наибольшим у сайтов с высоким потенциалом набора пациентов.

Таким образом, разнонаправленность полученных значений требует более углубленного изучения влияния предполагаемого набора пациентов.

Кумулятивные значения количества параметров и показателей, подверженных изменениям под влиянием внутренних факторов, показаны на рисунке 3.

Параметры и показатели, подверженные изменению под влиянием всех трёх внутренних факторов, представлены на рисунках 4, 5 и 6.



Рисунок 3. Процент параметров набора пациентов и их деривативов, подверженных изменениям под влиянием внутренних факторов, %

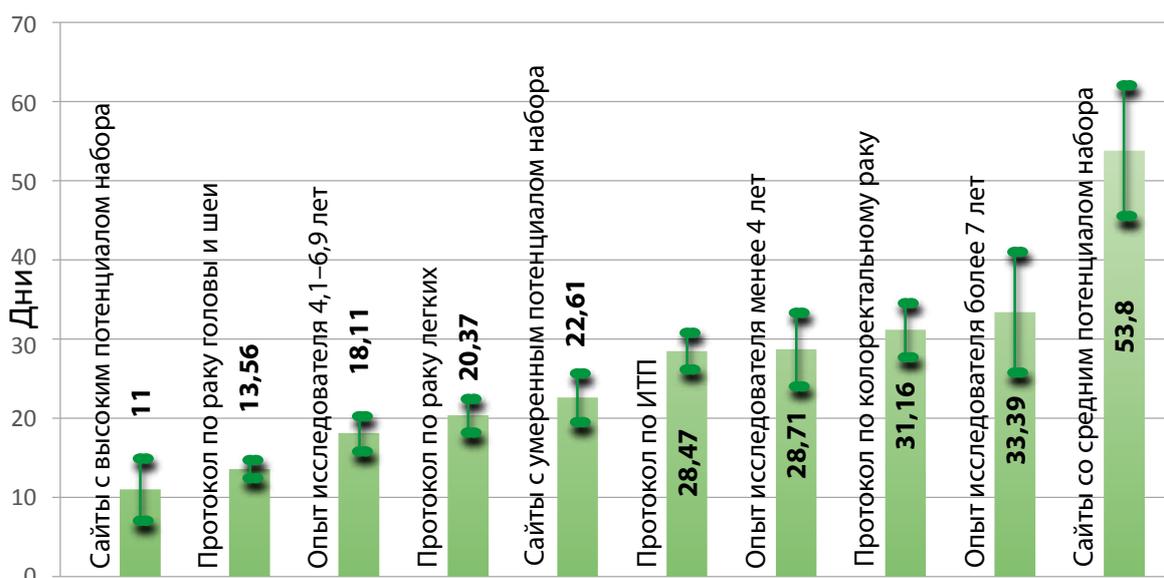


Рисунок 4. Изменение времени первичного ответа под влиянием внутренних факторов.

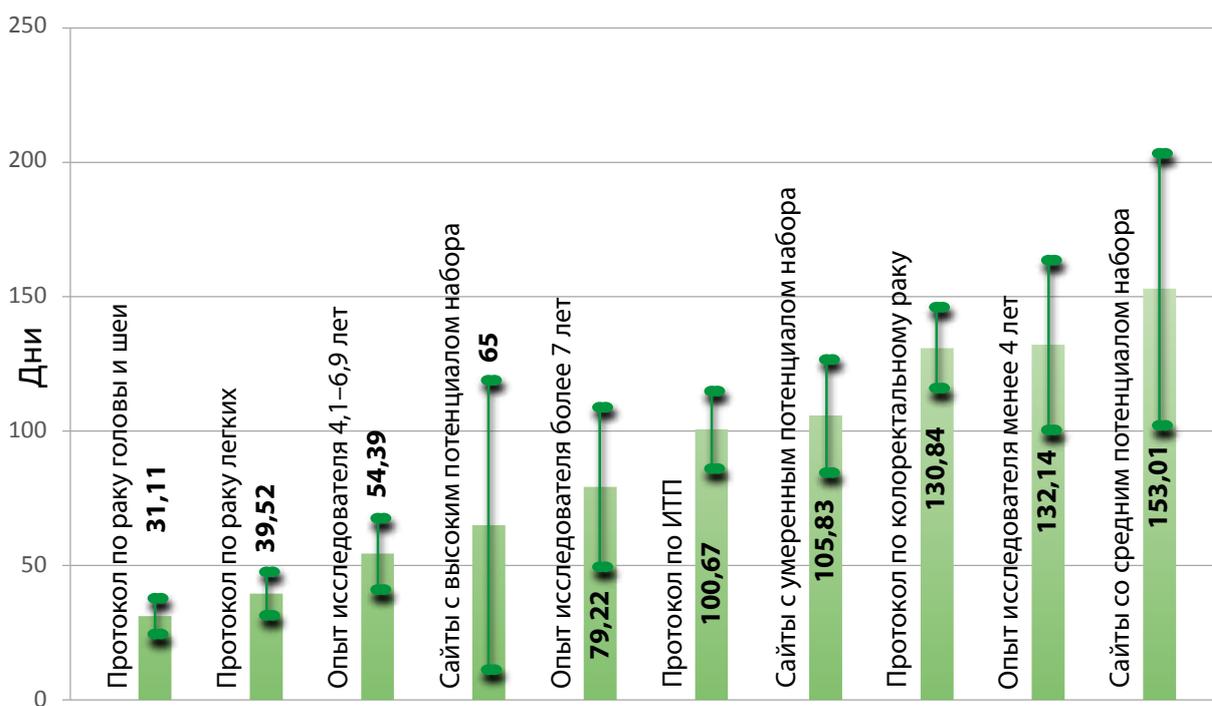


Рисунок 5. Изменение времени первого скрининга под влиянием внутренних факторов.

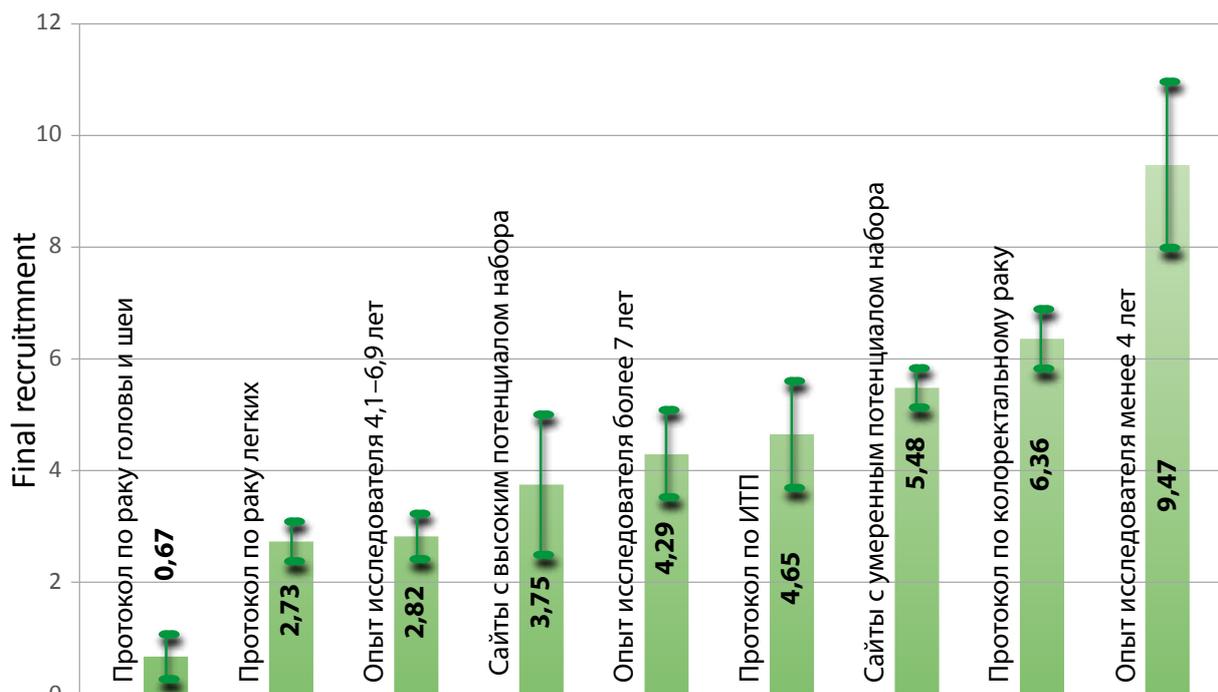


Рисунок 7. Изменение предполагаемого и финального набора пациентов под влиянием внутренних факторов.

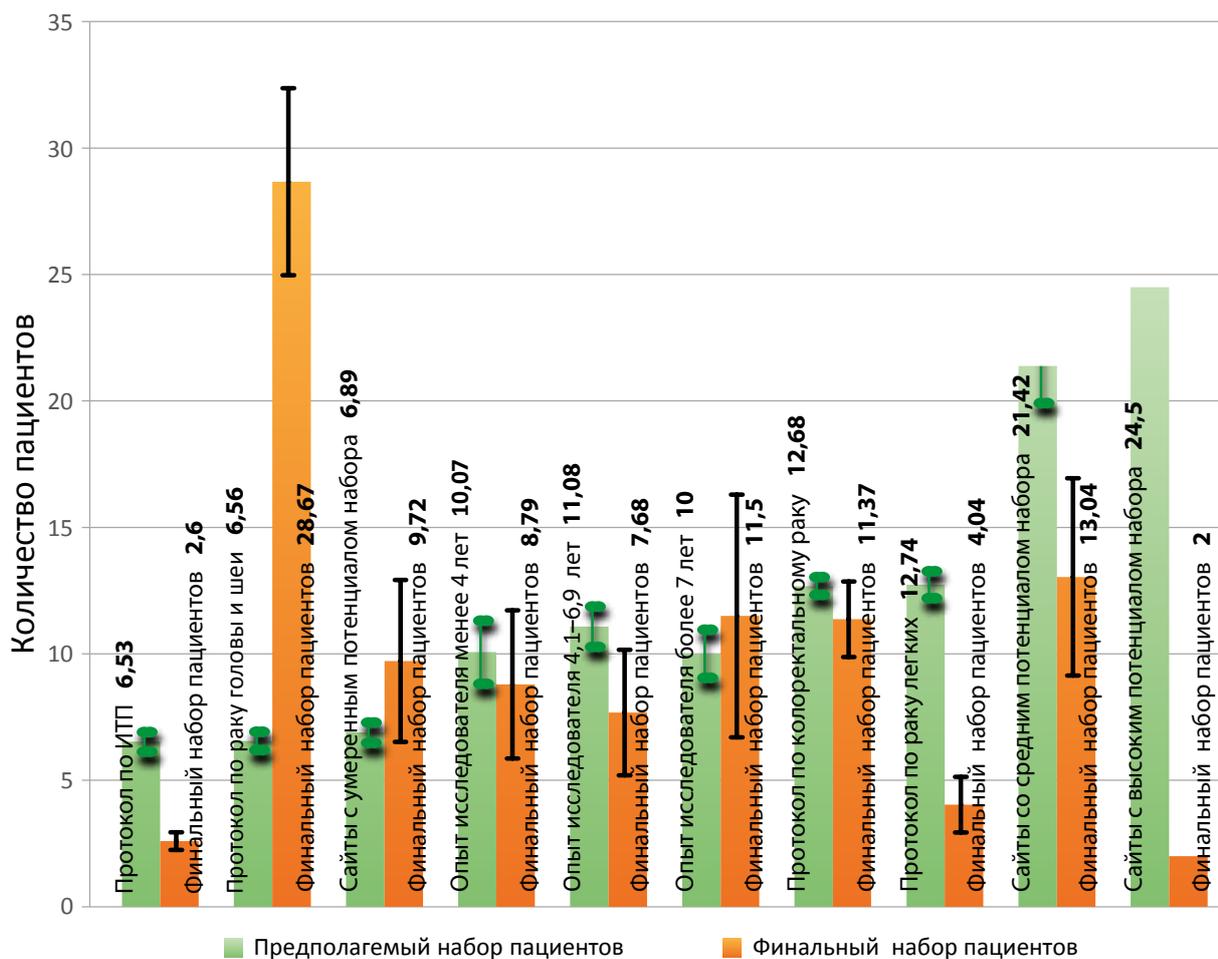


Рисунок 6. Изменение показателя «Предполагаемый набор пациентов/Таргетный набор пациентов под влиянием внутренних факторов».

Мы видим что, изменения параметров варьируются более чем пятикратно, в то время как изменения показателя — вплоть до 15 кратных значений.

На рисунке 7 представлены изменения значений параметров предполагаемого и окончательного набора пациентов под влиянием внутренних факторов.

Обсуждение

Как свидетельствуют систематические отчеты, 33% клинических центров и главных исследователей не могут включить в исследование ни одного пациента [10], что является причиной неудач до 76% клинических исследований II и III фаз. R. Bienkowski с соавт. [11] сообщают о 80% отказов при скрининге в большинстве клинических исследований. Исследованные авторами причины мы впервые назвали внутренними факторами, а также предложили разделить их на три фактора — нозологию протокола, предполагаемый набор пациентов и опыт исследователей.

Авторы отмечают, что у 80% потенциальных пациентов есть желание участвовать в исследовании, но только 10% из них действительно участвует [12, 13]. Подтверждение этому выводу мы увидели у сайтов с высоким потенциалом набора, когда финальный набор пациентов составлял 10% от заявленного. Также, по нашим данным, пациенты с раком головы и шеи участвуют в исследовании очень активно, финальные цифры набора превышали цифры предварительного набора кратно, что может трактоваться как важность патологии, в которой пациенты значительно мотивированы на лечение. Незначительное превышение финального набора пациентов также показали сайты с умеренным потенциалом набора пациентов и в сайтах с опытным главным исследователем, что может интерпретироваться нами как мотивированность самих исследователей достичь целевых цифр набора пациентов в первом случае и авторитет главного исследователя во втором. Во всех остальных значениях, по нашим сведениям, финальный набор пациентов был меньше, чем предложенный центрами в на-

чале исследования, что укладывается в общую картину клинических исследований [14].

Мы обнаружили, что некоторые параметры набора пациентов и их деривативы имеют статистически значимые различия под влиянием предложенных внутренних факторов, и на основании количества измененных параметров мы ранжировали значимость внутренних факторов. Важнейшим внутренним фактором является, по нашим данным, нозология протокола.

Авторы использовали соотношение параметров, таких как факция набора пациентов [15], и мы также значительно расширили количество деривативов параметров – их соотношений и выявили, что деривативы более чувствительны к влиянию внутренних факторов.

Выводы

Набор пациентов для проведения II-III фаз клинических исследований подвержен воздействию внутренних факторов, и данное влияние может быть разнонаправленным: как увеличивая набор пациентов, так и, наоборот, уменьшая его. Зная направленность воздействия определенного фактора, можно спрогнозировать успешность и набора пациентов, и клинического исследования в целом.

Мы впервые предложили свою классификацию факторов и выявили их влияние на параметры набора пациентов и их деривативы. Полученные знания позволят проактивно действовать при планировании набора пациентов и в его процессе, что позволит увеличить долю клинических исследований, успешных по набору пациентов.

Участие авторов. Автор Милованов Святослав Сергеевич полностью и единолично разработал модели, проанализировал и интерпретировал результаты, написал текст.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Автор данной статьи сообщает об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Автор выражает благодарность рецензентам статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chin Feman SP, Nguyen LT, Quilty MT, Kerr CE, Nam BH, Conboy LA, et al. Effectiveness of recruitment in clinical trials: an analysis of methods used in a trial for irritable bowel syndrome patients. *Contemp Clin Trials*. 2008;29(2):241-51. doi: 10.1016/j.cct.2007.08.004
2. Fogel DB. Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood of success: A review. *Contemp Clin Trials Commun*. 2018;11:156-164. doi: 10.1016/j.conctc.2018.08.001
3. van den Bor RM, Grobbee DE, Oosterman BJ, Vaessen PWJ, Roes KCB. Predicting enrollment performance of investigational centers in phase III multi-center clinical trials. *Contemp Clin Trials Commun*. 2017;7:208-216. doi: 10.1016/j.conctc.2017.07.004
4. Kibby M. Patient recruitment feasibility. *Applied Clinical Trials*.

- 2011;20(6):80-87
5. Fouad MN, Lee JY, Catalano PJ, Vogt TM, Zafar SY, West DW, et al. Enrollment of patients with lung and colorectal cancers onto clinical trials. *J Oncol Pract.* 2013;9(2):e40-7. doi: 10.1200/JOP.2012.000598
 6. Murthy VH, Krumholz HM, Gross CP. Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities. *JAMA.* 2004;291(22):2720-6. doi: 10.1001/jama.291.22.2720
 7. Stewart JH, Bertoni AG, Staten JL, Levine EA, Gross CP. Participation in surgical oncology clinical trials: gender-, race/ethnicity-, and age-based disparities. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(12):3328-34. doi: 10.1245/s10434-007-9500-y
 8. Du W, Gadgeel SM, Simon MS. Predictors of enrollment in lung cancer clinical trials. *Cancer.* 2006;106(2):420-5. doi: 10.1002/cncr.21638
 9. Institute of Medicine (US) Committee on Cancer Clinical Trials and the NCI Cooperative Group Program. *A National Cancer Clinical Trials System for the 21st Century: Reinvigorating the NCI Cooperative Group Program.* Nass SJ, Moses HL, Mendelsohn J, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010. PMID: 25032387.
 10. *The Thomson Corporation Annual Report 2004.*
 11. Bienkowski RS, Norman M, Goldfarb. Screen Failures in Clinical Trials: Financial Roulette or the Cost of Doing Business? *Journal of clinical research best practices.* 2008;4(7)
 12. Bachenheimer JF. Good recruitment practice: Working to create the bond between study and subject. *Applied Clinical Trials.* 2004;13(4):56-59.
 13. Bachenheimer JF, Brescia BA. *Reinventing Patient Recruitment: Revolutionary Ideas for Clinical Trial Success.* Surrey, UK: Gower Publishing, 2007.
 14. Wooden K, Shneider JC. *The CRA's guide to monitoring clinical research.* Thomson; 2003.
 15. Myles PS, Williamson E, Oakley J, Forbes A. Ethical and scientific considerations for patient enrollment into concurrent clinical trials. *Trials.* 2014;15:470. doi: 10.1186/1745-6215-15-470

Информация об авторе

Милованов Святослав Сергеевич – к.м.н., независимый исследователь; ИП Милованов Святослав Сергеевич, Москва, Россия; milovanovss@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9843-6096

Information about author

Milovanov Svyatoslav S. – Cand. Sci. (Med.), independent researcher; IP Milovanov Svyatoslav Sergeevich, Moscow, Russia; milovanovss@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9843-6096

Получено / Received: 16.07.2023

Принято к печати / Accepted: 01.08.2023

СЛОЖНЫЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СЛУЧАЙ ПОРАЖЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ГРАНУЛЕМАТОЗЕ С ПОЛИАНГИИТОМ (ВЕГЕНЕРА)

В.А. Невзорова¹, Н.В. Шестакова¹, М.В. Мокшина¹, Е.В. Самойленко², А.В. Чернышенко²

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия
²КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница №1», Владивосток, Россия

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА, гранулематоз Вегенера) — редкое аутоиммунное заболевание, характеризующееся васкулитом сосудов мелкого и среднего калибра и образованием гранулём с наиболее частым вовлечением в патологический процесс верхних дыхательных путей, лёгких, почек, глаз. В отсутствие лечения ГПА быстро прогрессирует и приводит к летальному исходу. Начало заболевания возможно в любом возрасте. Фармакотерапия направлена на подавление иммунопатологических реакций, лежащих в основе заболевания, для достижения полной ремиссии ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами системного васкулита (ANCA-SV). В статье рассматривается сложный для диагностики случай поражения дыхательных путей при ГПА у женщины 60 лет.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом, аутоиммунный васкулит, диагностика, лечение.

Для цитирования: Невзорова В.А., Шестакова Н.В., Мокшина М.В., Самойленко Е.В., Чернышенко А.В. Сложный для диагностики случай поражения дыхательных путей при гранулематозе с полиангиитом (Вегенера). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(3):87-93. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-87-93

Контактное лицо: Наталья Валентиновна Шестакова, shestakovanv@list.ru.

A DIFFICULT TO DIAGNOSE CASE OF RESPIRATORY TRACT INJURY IN GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS

V.A. Nevzorova¹, N.V. Shestakova¹, M.V. Mokshina¹, E.V. Samoilenko², A.V. Chernyshenko²

¹Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia
²Vladivostok Clinical Hospital №1, Vladivostok, Russia

Granulomatosis with polyangiitis (GPA, Wegener's granulomatosis) is a rare autoimmune disease, characterized by vasculitis of small and medium-sized vessels, as well as the formation of granulomas and the most frequent involvement of the upper respiratory tract, lungs, kidneys and eyes in the pathological process. In the absence of treatment, the disease progresses rapidly and is fatal. The onset of the disease is possible at any age. Pharmacotherapy is aimed at suppressing the immunopathological reactions underlying the disease in order to achieve complete remission associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies of systemic vasculitis (ANCA-SV). The article deals with a difficult case for diagnosis of respiratory tract damage in GPA in a 60-year-old woman.

Keywords: granulomatosis with polyangiitis, autoimmune vasculit, diagnosis, treatment.

For citation: Nevzorova V.A., Shestakova N.V., Mokshina M.V., Samoilenko E.V., Chernyshenko A.V. A difficult to diagnose case of respiratory tract injury in granulomatosis with polyangiitis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(3):87-93. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-87-93

Corresponding author: Natalya V. Shestakova, shestakovanv@list.ru.

Введение

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) или гранулематоз Вегенера — аутоиммунный васкулит мелких сосудов, тесно связанный с цитоплазматическими антителами против нейтрофилов

(Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies — ANCA), с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, лёгких и почек. Классическая клиническая триада состоит из некротического гранулематозного воспаления верхних и/или нижних дыхательных путей, некротического гло-

мерулонефрита и аутоиммунного некротического системного васкулита, поражающего преимущественно мелкие сосуды. В отсутствие лечения заболевание быстро прогрессирует и приводит к летальному исходу. Этиология ГПА связана с экологическими и инфекционными триггерами, провоцирующими начало заболевания у генетически предрасположенных людей [1, 2].

Распространённость ГПА в мире чётко не определена. По разным данным, она составляет от 24 до 160 случаев на 1 млн населения. Отмечен рост заболеваемости ГПА, начиная с 1980-х гг., со стабилизацией к началу 2000-х гг. Чаще всего ГПА регистрируют в Северной Европе. ГПА с одинаковой частотой поражает лиц мужского и женского пола. Некоторое преобладание мужчин над женщинами имеет место в европейских популяциях, женщины чаще страдают ограниченной формой ГПА. Крайне редко ГПА встречается у японцев и афроамериканцев. Начало ГПА возможно в любом возрасте. Пик заболеваемости ГПА приходится на 35–55 лет [3].

Важнейшим звеном патогенеза ГПА являются процессы, связанные с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA), которые способны активировать нейтрофилы, увеличивать их адгезию к эндотелию и индуцировать дегрануляцию нейтрофилов с повреждением эндотелия и развитием некротизирующего васкулита. ANCA — это гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с различными ферментами цитоплазмы нейтрофилов, в первую очередь с протеиназой-3 (эта разновидность антител выявляется при васкулите Вегенера чаще) и миелопероксидазой (при выявлении которой прогноз хуже). Морфологический субстрат заболевания — гранулёмы, сопровождающиеся некрозом [3, 4].

Диагностика данного заболевания может быть сложной из-за разнообразной клинической картины и возможного поражения практически всех органов и систем. У пациентов с клинически активным ГПА могут отмечаться такие неспецифические симптомы, как недомогание, миалгия, артралгия, анорексия, потеря массы тела и гипертермия. Симптомами ГПА со стороны верхних дыхательных путей могут быть заложенность носа, насморк, корки в носу, носовые кровотечения. Хронический ринит, синусит и отсутствие ответа на традиционное лечение может стать поводом для исключения ГПА. Перфорация носовой перегородки с седловидной деформацией носа является распространённым проявлением ГПА. Серозный средний отит с потерей слуха и стридор также могут быть симптомами ГПА. Возможно проявление поражения лёгких кашлем, одышкой, лёгочным кровотечением, вызванным альвеолярным капилляритом и дыхательной

недостаточностью. К особенностям лёгочной патологии при этом заболевании можно отнести и возможность бессимптомного течения. Рентгенологическая картина ГПА может быть представлена инфильтратами, полостными образованиями, плевральным выпотом [4, 5].

При проведении дифференциальной диагностики ГПА следует учитывать другие гранулематозные заболевания и инфекции. В литературе обсуждается проблема сложности дифференциальной диагностики гранулематоза Вегенера и туберкулеза лёгких, а также возможного терапевтического действия противотуберкулезных препаратов у больных ГПА. ГПА дифференцируют с инфекционными заболеваниями, злокачественными новообразованиями и другими формами васкулитов. В частности, ГПА следует дифференцировать с НК/Т-клеточной лимфомой с поражением средней части лица, синдромом Гудпасчера, различными формами гломерулонефрита, злоупотреблением кокаином, саркоидозом, гемолитико-уремическим синдромом, системной красной волчанкой, гистиоцитозом. Правильный диагноз необходим для своевременного начала лечения, при этом решающая роль в диагностике ГПА принадлежит патоморфологу [3–5].

Основная цель фармакотерапии направлена на подавление иммунопатологических реакций, лежащих в основе заболевания для достижения полной ремиссии ANCA-SV. В лечении тяжёлой формы ГПА используют с целью индукции ремиссии стандартную схему терапии: циклофосфамид (перорально и внутривенно) в сочетании с высокими дозами глюкокортикостероидов. Побочными эффектами циклофосфамида, связанными с его токсичностью, являются геморрагический цистит, значительное увеличение риска рака мочевого пузыря, бесплодие, цитопения. Новая стратегия лечения — генно-инженерная анти-В-клеточная терапия ритуксимабом. Ритуксимаб в сочетании с высокими дозами глюкокортикостероидов (химерные моноклональные антитела класса G против CD20) является менее токсичной альтернативой циклофосфамида. Возможно проведение плазмафереза при прогрессирующем течении ГПА с поражением почек и уремией. После индукции ремиссии с целью предотвращения рецидивов используется длительная поддерживающая терапия: могут быть использованы ритуксимаб, метотрексат, азатиоприн, лефлуномид, микофенолата мофетил. Важен мониторинг инфекционных осложнений у пациентов с ГПА на фоне проведения иммуносупрессивного лечения. Профилактика пневмоцистной пневмонии осуществляется приёмом триметоприма-сульфаметоксазола. Длительный приём глюкокортикостероидов требует контроля минеральной плотности костей и профилактики остеопороза [5, 6].

Клиническое наблюдение

Пациентка З., 60 лет, жительница г. Владивостока, 26.11.2022 поступила в пульмонологическое отделение КГБУЗ «ВКБ №1» с жалобами на слабость, потливость, частый, изнуряющий кашель, боли в грудной клетке.

Анамнез жизни. Профессиональные вредности отрицает. Бытовой анамнез удовлетворительный. Питание разнообразное. Вредные привычки отрицает. Эпидемиологический анамнез: от COVID не вакцинирована, за пределы РФ последние 3 месяца не выезжала, в контакте с инфекционными больными, а также лицами, прибывшими из стран неблагополучных по COVID-19, не находилась. Аллергологический анамнез не отягощён.

Анамнез заболевания. Наблюдалась по поводу хронического тонзиллита, 20 лет назад перенесла правосторонний гайморит. В 2016 г. без видимой причины появилась боль в мягких тканях правой плечевой области с ограничением движений в правом плечевом суставе, при обследовании выявлено в повышении СРБ до 19 мг/л. Состояние расценено как проявление остеоартрита. Занималась гимнастикой, проводились сеансы остеопатии — с эффектом. В 2017 г. боли в мышцах возобновились (с симметричным поражением плечевого и тазового пояса, с нарушением чувствительности этих областей), принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с эффектом. В октябре 2020 г. рецидив болей в мышцах (плечевой, тазовый пояс, шейно-воротниковая зона) с повышением С-реактивный белок (СРБ) до 26 мг/л, СОЭ до 40 мм/час, установлен диагноз ревматической полимиалгии, наблюдалась ревматологом, назначен метипред в дозе 6 мг (1,5 табл.) — с быстрым и полным положительным эффектом. В декабре 2020 г. перенесла новую коронавирусную инфекцию, на фоне и после которой отметила появление корочек в носу, при отделении которых выделялось умеренное

количество крови. В ноябре 2021 г. находилась на обследовании в ревматологическом отделении: ревматоидный фактор (РФ) — 64,9 МЕ/мл, СОЭ — 37 мм/ч, СРБ — 14,5 мг/л, креатинфосфокиназа (КФК) — 247,4 Ед/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 187,8 Ед/л, антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП) — 2,12 ед/мл, антиген HLA-B27 — отр., миозитная панель — отр., антинуклеарные антитела (АНА) — отр. При снижении дозы метипреда до 4 мг/сутки отмечено усиление миалгий, появление артрита мелких суставов с разрешением симптомов после увеличения дозы метипреда до 8 мг. Со стероидосберегающей целью назначен метотрексат 15 мг/нед. С августа 2022 г. появился кашель с небольшим количеством мокроты с отдельными прожилками крови. В октябре 2022 г. на флюорографии и мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК) выявлено периферическое образование S6 правого лёгкого и единичные бронхоэктазы с признаками активности (рис. 1).

Метотрексат отменён. Консультирована фтизиатром, при обследовании кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) в мокроте не выявлены, ПЦР мокроты на микобактерии туберкулёза (МБТ) отрицательная, результат пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (Диаскинтест) отрицательный. Диагноз туберкулёза отвергнут. Заподозрена гамартома, консультирована хирургом-онкологом, планировалось оперативное вмешательство с диагностической целью, биопсия. В рамках предоперационного обследования выполнена фибробронхоскопия, после проведения которой у пациентки появилась фебрильная лихорадка, усилился кашель. Амбулаторно проводилась антибактериальная терапия (левофлоксацин, азитромицин в течение 10 дней), отмечено снижение температуры тела до субфебрильных значений, сохранялся малопродуктивный кашель. На контрольных МСКТ ОГК от 22.11.2022 г. отрицательная динамика: в обоих лёгких выявлены хаотично расположенные раз-

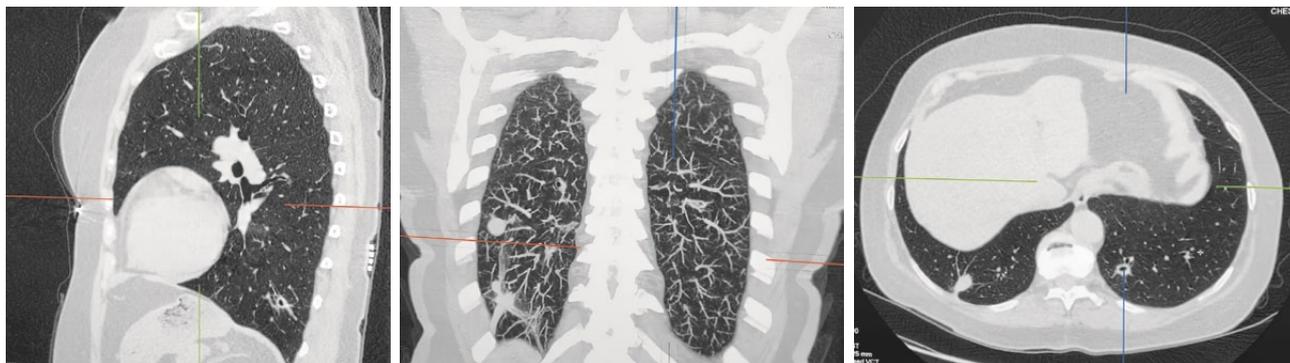


Рисунок 1. МСКТ ОГК от 04.10.2022 г.

норазмерные фокусы, некоторые — с признаками деструкции. Заподозрена септическая эмболия лёгких, пациентка направлена на стационарное лечение в пульмонологическое отделение.

Данные объективного осмотра при поступлении. Общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Нормальное питание. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки физиологической окраски и влажности, чистые. Периферических отёков нет. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Опорно-двигательный аппарат без видимой патологии. Система органов дыхания: дыхание через нос свободное, число дыхательных движений — 18 в минуту, SpO_2 — 98% на атмосферном воздухе, перкуторно ясный лёгочный звук, аускультативно дыхание жесткое, над нижними долями с двух сторон выслушиваются сухие хрипы. Система органов кровообращения: границы сердца в норме, тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС — 70 в минуту, АД — 120/80 мм рт. ст. Система органов пищеварения: патологических изменений слизистой ротовой полости нет, живот мягкий, безболезненный при пальпации, размеры печени в норме, пальпация безболезненная, селезёнка не пальпируется, стул регулярный, оформленный. Почки не пальпируются, мочеиспускание свободное, безболезненное. Щитовидная железа не пальпируется. Менингеальные знаки отсутствуют. Расстройства координации нет.

При поступлении в пульмонологическое отделение выставлен диагноз «Двухсторонняя абсцедирующая пневмония, тяжёлое течение, на фоне иммунодефицита. Бронхоэктазы в S10 правого и левого лёгкого».

Данные лабораторных исследований: гемоглобин — 126-99 г/л, тромбоциты — $368-469 \times 10^9$ /л, лейкоциты — $8,6-11,8 \times 10^9$ /л, эозинофилы — 1%, СОЭ — 58 мм/час. Биохимические показатели (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, мочевины, электролиты, печеночные пробы) в норме. СРБ — 58-90-134 мг/л, прокальцитонин (ПКТ) отрицательный. Общий

анализ мочи без патологии. При посевах крови и мокроты патогенная микрофлора не выявлена.

Данные инструментальных исследований. Выполнено электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) — патологии не выявлено. На МСКТ ОГК с контрастированием от 04.12.2022 г. признаки двусторонних мультифокальных инфильтративно-некротических изменений лёгочной паренхимы, дефектов контрастирования лёгочных артерий не определяется, учитывая клинику-анамнестические данные, дифференцировать септическую (в том числе микотическую) эмболию и некротизирующий аутоиммунный васкулит (рис. 2).

В динамике выполнена бронхоскопия (06.12.2022 г. и 15.12.2022 г.). Заключение — «Склерозирующий бронхит. Бронхоэктазы». Произведён забор смывных вод на ПЦР, люминисцентную микроскопию, посев. Материал направлен в лабораторию Приморского краевого противотуберкулезного диспансера. В мокроте КУМ (люминисцентная микроскопия) не обнаружены, методом ПЦР в смывных водах бронхов МБТ не обнаружены. При посевах крови и мокроты патогенная микрофлора не выявлена.

На МСКТ ОГК от 25.12.2022 г. новых очагов не выявлено (проведён анализ результатов предыдущих исследований), но старые увеличились в размерах, плохо дренируются, по-прежнему больше данных о септической пневмонии, можно думать о микобактериозе, грибковом заболевании, системном васкулите (рис. 3). Антитела к *Asp.fumigatus* IgG, IgE не обнаружены.

В анализах крови в динамике нарастает анемия (гемоглобин — до 99 г/л), СРБ — до 134,4 мг/л. На фоне проводимой антибактериальной терапии широкого спектра, противогрибковой терапии (амоксциллин/клавулановая кислота, моксифлоксацин, меропенем, цефоперазон/сульбактам, амикацин, флуконазол) положительной динамики нет.



Рисунок 2. МСКТ ОГК с контрастированием от 04.12.2022 г.

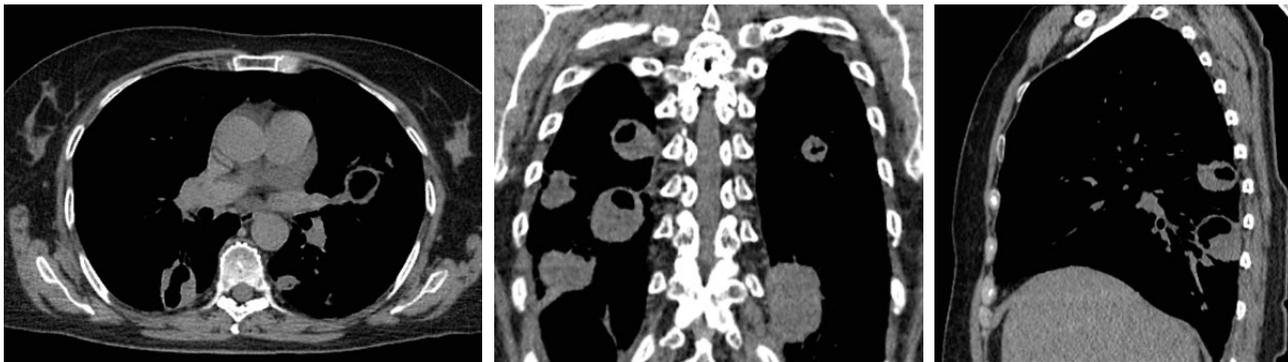


Рисунок 3. МСКТ ОГК от 25.12.2022 г.

29.12.2022 г. пациентка выписана из пульмонологического отделения, согласована госпитализация в ревматологическое отделение КГБУЗ «ВКБ №2» для верификации диагноза системного васкулита, коррекции лечения.

11.01.2023 г. госпитализирована в ревматологическое отделение. Обследована: антитела к протеиназе 3 (анти-ПР-3) и антитела к миелопероксидазе (анти-МПО) — отр., РФ — 113,8 МЕ/мл, АЦЦП — отр., СРБ — 116,5 мг/л. Обсуждался диагноз системного васкулита — не подтверждён. На рентгенограмме придаточных пазух носа признаки правостороннего катарального гайморита, этмоидита, ринита. Выполнено УЗИ ОБП, почек, мочеочников, мочевого пузыря, патологии не выявлено. Выполнено исследование иммунного статуса. Выписана из ревматологического отделения 20.01.2023 г., рекомендовано дальнейшее наблюдение врача пульмонолога для определения тактики лечения.

После выписки наблюдается пульмонологом. На МСКТ ОГК в динамике от 04.02.2023 г. разнонаправленная, больше отрицательная динамика: уменьшение в размерах части фокусов с одновременным увеличением других и появлением новых. Направлена для обследования в ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

С 02.03.2023 г. по 23.03.2022 г. обследовалась в ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». Проведена диагностика гранулематозных васкулитов: титр антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) класса IgG, нРИФ — 1:2560 (норма до 1:40), анти-МПО — 36,5 отн. ед./мл (норма до 20), анти-ПР3 — менее 0,6 отн. ед./мл (норма), антитела к базальной мембране клубочка (анти-БМК) — отр., СРБ — 60 мг/л, гемоглобин — 108-118 г/л, тромбоциты — $437-373 \times 10^9$ /л, лейкоциты — $10-8,8 \times 10^9$ /л, эозинофилы — 1%, СОЭ — 116-85 мм/час, креатинин, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко — в пределах нормы. В мокроте КУМ (люминисцентная микроскопия) не обнаружены,

методом ПЦР микобактерии туберкулёза не обнаружены. На рентгенограмме органов грудной клетки множественные разнокалиберные образования и тонкостенные воздушные полости с преимущественной локализацией в нижней доле правого лёгкого, а также в проекции верхней зоны и S6 левого лёгкого. Верхние зоны лёгких эмфизематозно вздуты. Сетчатый пневмосклероз равномерно распределён по всем лёгочным полям, жидкость в плевральных полостях не определяется. По сравнению с МСКТ ОГК от 04.02.23 — прогрессирующий распад в округлых образованиях обоих лёгких. На МСКТ придаточных пазух носа: признаки ринита, верхнечелюстного синусита (больше справа). При бронхоскопии на слизистой дистальной трети левого главного бронха, левого нижнедолевого бронха, промежуточного бронха определяются множественные высыпания белесоватого цвета на фоне яркой гиперемии и эктазии сосудов слизистой, в просвете бронхов отмечается наличие множественных сгустков геморрагического секрета без достоверной визуализации источника (состоявшееся кровотечение, картина гиперпластических изменений слизистой). В бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ): КУМ (люминисцентная микроскопия) не обнаружены, методом ПЦР микобактерии туберкулёза не обнаружены. Цитологическое исследование мазков-отпечатков: пласты клеток бронхиального эпителия с наличием выраженных дистрофических изменений. Гистологическое исследование биопсийного материала слизистой бронхов: выраженная воспалительная инфильтрация смешанного характера из лимфоцитов, гистиоцитов, плазматических клеток, единичных сегментоядерных лейкоцитов, в том числе расположенная перикапиллярно с инфильтрацией стенок сосудов, на одном из участков обнаружено скопление лимфо-гистиоцитарных клеток по типу псевдогранулемы. Выполнено ЭКГ, ЭхоКГ, функции внешнего дыхания (ФВД) в пределах нормы. По результатам проведённого обследования установлен диагноз гранулематоза с полиангиитом. Пациентка консультирована зав.

отделением ревматологии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, для проведения неотложной анти-В клеточной терапии ритуксимабом показана госпитализация в ревматологическое отделение.

С направительным диагнозом «Гранулематоз с полиангиитом АНЦА-ассоциированный, с поражением легких, верхних дыхательных путей (гайморит, некротический ринит), бирмингемский индекс активности васкулита (BVAS — 12 баллов)» пациентка 24.03.2023 госпитализирована в ревматологическое отделение (с нефрологическими койками и кабинетом терапии генно-инженерными биологическими препаратами) ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации с целью неотложной инициации анти-В-клеточной терапии ритуксимабом.

Данные лабораторных исследований в НИИ ревматологии: гемоглобин — 116 г/л, тромбоциты — 327×10^9 /л, лейкоциты — $9,3 \times 10^9$ /л, эозинофилы — 1%, СОЭ — 12 мм/час. Биохимические показатели (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, мочевины, кислота, электролиты, печеночные пробы) в норме. Иммунологические показатели: СРБ — 54,3 мг/л, IgG — 13,5 г/л, рANCA/антитела к МПО — 0,6 ед/мл (норма до 5), сANCA/антитела к ПР3 — 2,4 ед/мл (норма — до 10), витамин Д — 41,74 нг/мл (норма — более 30).

Обсуждение

У данной пациентки заболевание характеризуется преимущественным поражением верхних дыхательных путей, бронхов, лёгких (множественные двусторонние инфильтраты с деструкцией, кровохарканье), суставов (артрит), мышц (миалгии), лихорадкой. В результате проведённого обследования туберкулёз исключён. В пользу диагноза «Гранулематоз с полиангиитом», помимо деструктивного поражения лёгких, свидетель-

ствует заинтересованность верхних дыхательных путей (некротический ринит, синусит), результаты биопсии бронхов (периваскулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация, содержащая нейтрофилы), высокая лабораторная активность (СРБ — 54 мг/л, тромбоциты — до 437×10^9 /л), гиперпродукция РФ, высокий титр АНЦА класса IgG (1:2560), однократно обнаруженные анти-МПО в умеренном количестве (1,8 норм).

Принимая во внимание деструктивное поражение лёгких с кровохарканьем и риском присоединения инфекционных осложнений, в качестве стратегии лечения по зарегистрированным показаниям выбрана анти-В клеточная терапия ритуксимабом в сочетании с невысокой дозой глюкокортикоидов (преднизолон 15 мг/сут.).

27.03.2023 г. введён ритуксимаб в/в 500 мг с удовлетворительной переносимостью. Лечение проведено на основе стандартов медицинской помощи.

За период госпитализации осложнений не возникло, достигнут положительный результат. Пациентка выписана для продолжения лечения на амбулаторном этапе. Рекомендовано продолжить анти-В клеточную терапию по месту жительства с трёхкратным введением ритуксимаба в/в 500 мг с интервалом 7 дней, после премедикации (метилпреднизолон — 500 мг в/в капельно, супрастин — 1,0 в/в капельно), в день введения и 1-2 дня после него — апиксабан 2,5 мг 2 раза в день, под тщательным контролем после каждой инфузии общего анализа крови, СРБ, общего анализа мочи. По завершении курса ритуксимаба контроль IgG, СРБ, МСКТ ОГК. Даны подробные рекомендации по обследованию на амбулаторном этапе: наблюдение ревматолога, диаскин-тест и консультация фтизиатра каждые 6 мес. Рекомендации по продолжению терапии: продолжить приём метипреда с увеличением дозы до 3 табл. (12 мг) утром (до 08.00); гастропротекторы (омепразол, пантопразол или рабепразол) 20 мг 2 раза в день; повторные курсы введения ритуксимаба с интервалом 4-6 мес.; препараты витамина Д длительно.

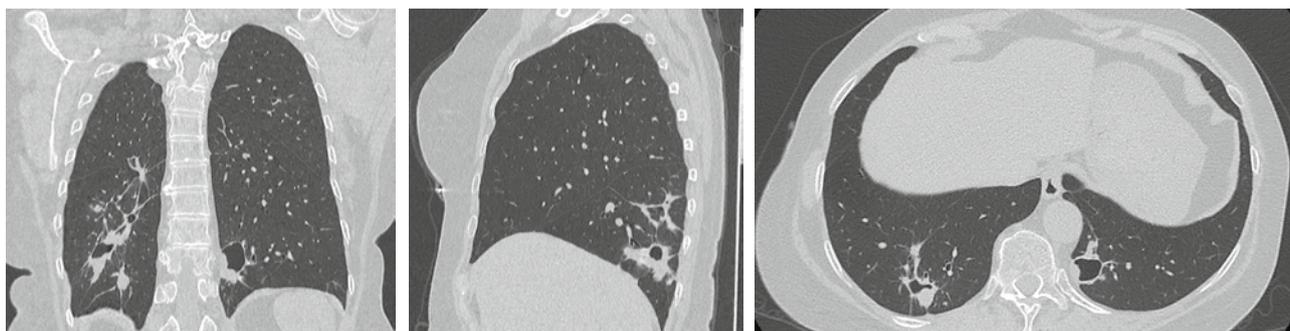


Рисунок 4. МСКТ ОГК от 02.05.2022 г.

Прогноз течения заболевания благоприятный. Рекомендованы диета с ограничением легкоусвояемых углеводов, жиров, богатая кальцием (молочные продукты), лечебная гимнастика, освидетельствование в МСЭ по месту жительства для определения группы инвалидности.

После окончания 1 курса анти-В клеточной терапии ритуксимабом на контрольной МСКТ ОГК от 02.05.2023 г. отмечена положительная динамика в виде уменьшения и частичного, практически полного, разрешения (исчезновения) объёмных некротических очагов лёгких, с признаками значительного снижения распространения процесса (рис. 4).

Заключение

В данном клиническом случае продемонстрирована трудность диагностики гранулематоза с

полиангиитом. С момента дебюта заболевания пациентка обращалась и наблюдалась у разных специалистов (терапевт, пульмонолог, фтизиатр, ревматолог). Для постановки диагноза потребовался тщательный анализ клинической картины в целом, результатов множественных проведённых лабораторных исследований, которые в большинстве своём были малоинформативными, инструментальных исследований в динамике. Удалось получить морфологическое подтверждение диагноза ГПА по результату исследования одиночной гранулемы. Назначение патогенетической терапии привело к регрессу симптомов ГПА и улучшению прогноза пациентки.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лаушкина Ж.А., Пушкарева Е.Ю., Медведев С.А., Филимонов П.Н., Ягубкин П.А. Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера): клинический случай гипердиагностики туберкулеза легких. *Пульмонология*. 2022; 32 (1): 130–136. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-130-136.
2. Akiyama M, Zeisbrich M, Ibrahim N, Ohtsuki S, Berry GJ, Hwang PH, et al. Neutrophil Extracellular Traps Induce Tissue-Invasive Monocytes in Granulomatosis With Polyangiitis. *Front Immunol*. 2019;10:2617. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02617.
3. Серебрякова Е.Н., Волосников Д.К., Пищальников А.Ю., Глазырина Г.А., Сударева О.О., Негденова О.С. Гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом). *Трудный пациент*. 2021;19(4):39–44. DOI: 10.224412/2074-1005-2021-4-39-44.
4. Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Звоноренко М.С. Трудности диагностики гранулематоза Вегенера у взрослых в современной клинической практике (клиническое наблюдение). *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2016;3(51):49–54. eLIBRARY ID: 27249184 EDN: UQRGZV
5. Черняев А.Л., Березовский Ю.С., Войтковская К.С., Михалева Л.М., Самсонова М.В. Диагностика гранулематоза Вегенера у пациента 14 лет. *Архив патологии*. 2013;75(3):40–47. eLIBRARY ID: 19093381 EDN: QBVIMB
6. Войцеховский В.В., Погребная М.В., Гоборов Н.Д., Фомина О.П., Горячева С.А. Клиническое наблюдение пациентки с гранулематозом Вегенера. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2017;1(66):89–97. DOI: 10.12737/article_5a24d1a5e1f301.09080009.

Информация об авторах

Невзорова Вера Афанасьевна, д.м.н., профессор, директор института терапии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия; nevzorova@inbox.ru

Шестакова Наталья Валентиновна, к.м.н., доцент, доцент института терапии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия; shestakovanv@list.ru

Мокшина Маргарита Вадимовна, к.м.н., доцент, доцент института терапии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия; mokshinam@mail.ru

Самойленко Елена Витальевна, заведующая пульмонологическим отделением КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница №1», Владивосток, Россия; samoylenko.ev@mail.ru

Чернышенко Александр Вячеславович, врач-рентгенолог, руководитель центра лучевой диагностики КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница №1», Владивосток, Россия; chernyishenko@gmail.com

Information about the authors

Невзорова Вера А., Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of therapy and instrumental diagnostics, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; nevzorova@inbox.ru

Shestakova Natalya V., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Institute of therapy and instrumental diagnostics, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; shestakovanv@list.ru

Mokshina Margarita V., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, associate of the Institute of therapy and instrumental diagnostics, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; mokshinam@mail.ru

Samoylenko Elena V., head of the pulmonology department of Vladivostok clinical hospital №1, Vladivostok, Russia; samoylenko.ev@mail.ru

Chernyishenko Aleksandr V., radiologist, head of the Center of radiation diagnostics, Vladivostok clinical hospital №1, Vladivostok, Russia; chernyishenko@gmail.com

Получено / Received: 28.06.2023

Принято к печати / Accepted: 17.07.2023

© Коллектив авторов, 2023

DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-94-100

СЛУЧАЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ СИНДРОМА ГУДПАСЧЕРА

Л.Н. Елисеева¹, В.П. Куринная², О.С. Неустроева², О.В. Максимовских², Д.Н. Малахова²

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

Представлено описание случая развития редкого заболевания, ассоциированного с антителами к базальной мембране клубочков почек (синдрома Гудпасчера) у молодой женщины. Случай характеризуется типичным течением заболевания с высоким титром антител к базальной мембране клубочков, поражением почек с формированием терминальной почечной недостаточности и инфильтративным поражением лёгких. Пусковым моментом развития болезни, вероятно, стало массивное повреждение тканей после интенсивного длительного массажа. Диагноз подтвержден клинически и данными иммунологического исследования. Пациентке проведена интенсивная терапия, включая использование генноинженерной терапии, с последующим развитием инфекции COVID-19, эффективно леченной традиционными методами. В течение года наблюдения достигнута стабилизация аутоиммунного процесса на фоне комбинированной терапии. Подчеркнута трудность курации пациентов с пневмо-ренальным аутоиммунным повреждением и возможность достижения положительного течения заболевания на фоне поликомпонентной интенсивной терапии.

Ключевые слова: синдром Гудпасчера, антитела к базальной мембране клубочков.

Для цитирования: Елисеева Л.Н., Куринная В.П., Неустроева О.С., Максимовских О.В., Малахова Д.Н. Случай интенсивной терапии синдрома Гудпасчера. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023;4(3):94-100. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-94-100

Контактное лицо: Людмила Николаевна Елисеева, Yeliseyeva@mail.ru.

AN INTENSIVE CARE CASE OF GOODPASTURE'S SYNDROME

L.N. Eliseyeva¹, V.P. Kurinnaya², O.S. Neustroeva², O.V. Maksimovskikh², D.N. Malakhova²

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²Scientific Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital, Krasnodar, Russia

A case report of a rare disease associated with antibodies to the basement membrane of the glomeruli of the kidneys (Goodpasture's syndrome) in a young woman is presented. The case is characterized by a typical course of the disease with a high titer of antibodies to the basement membrane of the glomeruli, kidney damage with the formation of terminal renal failure and infiltrative lung damage. The starting point for the development of the disease was probably massive tissue damage after an intense long massage. The diagnosis was confirmed clinically and by immunological data. The patient underwent intensive therapy, including the use of genetic engineering therapy with the subsequent development of covid-19 infection, effectively treated with traditional methods. During the year of observation, stabilization of the autoimmune process was achieved against the background of combination therapy. The difficulty of curing patients with pneumo-renal autoimmune damage and the possibility of achieving a positive course of the disease on the background of multicomponent intensive therapy are emphasized.

Keywords: Goodpasture's syndrome, antiglomerular basement membrane antibodies.

For citation: Eliseyeva L.N., Kurinnaya V.P., Neustroev O.S., Maksimovskikh O.V., Malakhova D.N. An intensive care case of Goodpasture's syndrome. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2023;4(3):94-100. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-94-100

Corresponding author: Liudmila N. Eliseyeva, Yeliseyeva@mail.ru.

Среди тяжёлых заболеваний с прогностически неблагоприятным исходом описывают редкий синдром Гудпасчера. В современной классификации системных васкулитов (Chapel Hill Consensus Conference, 2012 г.) [1]. Этот синдром включён в группу «Васкулиты с поражением со-

судов мелкого калибра» и обозначен как «заболевания, ассоциированные с антителами к БМК» (БМК базальная мембрана клубочков). В англоязычной медицинской литературе заболевание рассматривается как редкое аутоиммунное антигломерулярное повреждение базальной

мембраны (GBM) почек с возможным ассоциативным поражением легких [2]. Ведущими патогенными аутоантителами являются изотипы IgG против неколлагенового домена альфа-3 цепи типа IV коллагена [3], проявляющиеся диффузным линейным окрашиванием GBM (гломерулярной базальной мембраны) на IgG при иммунофлуоресцентной микроскопии [4]

Причины развития заболевания остаются неизвестными [5], обсуждаемые возможные вирусные или бактериальные влияния не находят подтверждения, несмотря на то что первые два случая, описанные самим Гудпасчером, зафиксированы после пандемии вирусной инфекции [6]. В связи с этим каждый случай заболевания, подтвержденный иммунологическим тестированием, представляет интерес в накоплении знаний о возможных причинах развития данной патологии.

Мы представляем описание нашего наблюдения за молодой женщиной с исходно высокоактивным течением заболевания, наблюдение за которой продолжается в течение года.

Пациентка П., 32 года, доставлена в ГБУЗ НИИ-ККБ №1 по линии санитарной авиации 16.06.2022 г. с жалобами на общую и мышечную слабость, отеки нижних конечностей, повышение АД до 185/120 мм рт. ст. Заболела остро 29.05.2022 г., когда заметила появление крови в моче. За несколько дней до этого ей проводился трёхдневный курс вакуумного массажа по 1,5 часа и липолифтинг. С 02.06.2022 г. зафиксировано повышение температуры тела до 38,0 °С, терапевтом по м/жительства назначен нолицин и отвары почечного сбора, что не дало эффекта. С 12.06.2022 г. отметила уменьшение количества мочи до 50 мл, появилась тошнота, рвота, но за медицинской помощью обратилась только 15.06.2022 г., из-за клинической тяжести госпитализирована в АРО ЦРБ. В это время лабораторно определено наличие азотемии (креатинин крови — 1133 мкмоль/л, мочевины — 36 ммоль/л), повышение С-реактивного белка (СРБ) до 209,3 мг/л, тяжёлая анемия (Hb 62 г/л). Начата антибактериальная терапия (АБТ) цефепимом 4,0/сутки, инфузия эритроцитарной массы. За сутки выделено 300 мл мочи. 16.06.2022 г. лабораторно креатинин крови с увеличением до 1249 мкмоль/л, мочевины — 38 ммоль/л, пациентка доставлена в приёмное отделение ГБУЗ НИИ – ККБ1, госпитализирована в нефрологическое отделение №1 (по тяжести АРО) для уточнения диагноза и заместительной почечной терапии (ЗПТ).

Анамнез жизни: туберкулёз, гепатиты, сахарный диабет, венерические заболевания отрицает. В декабре 2021 г. оперативное лечение кисты бартолиновой железы. Беременностей — 3, роды — 2, выкидыш — 1 (причины не

уточнялись). Аллергоанамнез на медикаменты не отягощён, ковид-19 инфекцией не болела, не вакцинирована. Объективно при поступлении состояние тяжёлое, температура тела с максимальным подъёмом в течение суток — до 38,4°С. В лёгких аускультативно везикулярное дыхание ослаблено в нижних отделах, ЧДД — 22–24 в мин., SpO₂ — 88–92%, с подачей увлажнённого O₂ 12 л/мин. через назальные канюли.

По данным УЗИ органов брюшной полости и почек, признаки гидроперитонеума, выраженных диффузных изменений паренхимы почек, ЖКБ, холецистолитиаза, диффузных изменений печени, поджелудочной железы. На спиральной КТ органов грудной клетки — картина инфильтративных изменений лёгких (признаки отёка). Двусторонний малый гидроторакс. Диффузные изменения печени. Признаки диффузных изменений и снижения функции почек. Гидроперитонеум. Малый гидроперикард. Холецистолитиаз. Мы выполняли контрастное исследование больной с ОПП основываясь на современном представлении о безопасности таких вмешательств на фоне ЗПТ, которую пациентка в это время получала [7–9].

Полное описание КТ изменений: «На томограмме и серии аксиальных КТ-срезов получены изображения грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и полости таза в нативном виде и после болюсного в/в введения контрастного препарата (омнипак, 100мл) и при отсроченных исследованиях через 5 мин. Легкие уменьшены в объёме, коллабированы сегменты н/долей. В обоих лёгких, преимущественно в прикорневых отделах, визуализируются участки пониженной воздушности, инфильтрации. В S4 справа, S4, S5 слева — дисквидные ателектазы. В плевральных полостях жидкость, толщиной слоя до 14 мм справа и 9 мм слева. В полости перикарда жидкость до 9 мм. Бронхи визуализируются обычными. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. По наружной поверхности печени, в подпечёночном пространстве, параллельно, в боковых фланках, межпечельно, в полости таза — жидкость до 34 мм. Печень не увеличена, плотность ее диффузно снижена до 49 ед.Н. Ворота печени структурны. Внутри- и внепечёночные желчные протоки не расширены. В полости желчного пузыря группа мелких конкрементов. Поджелудочная железа подчёркнуто дольчатого строения. Очаговых изменений в паренхиме не выявлено. Ретропанкреатическая клетчатка и мезентериальные сосуды визуализируются. Надпочечники не увеличены, ветви их обычной толщины. Положение, форма почек обычные. Размеры их увеличены, контрастирование их выражено снижено. Через 5 мин. ЧЛС не контрастированы. Моче-

вой пузырь заполнен не туго, катетеризирован. Увеличенных лимфатических узлов в брюшной полости, забрюшинном пространстве и полости таза не выявлено. Костные структуры просмотрены на специальном окне. Остеолитических, остеопластических очагов не выявлено».

Эхокардиографически — незначительное количество жидкости в полости перикарда, сократимость миокарда не нарушена. Эзофагогастродуоденоскопия выявила признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, наличие эрозивного антрум-гастрита не ассоциированного с *Helicobacter pylori*. Лабораторные исследования от 16.06.2022 г: группа крови — А (II) Rh+ полож., АГ/АТ ВИЧ не выявлено, комплексная серологическая реакция на сифилис (ИФА и МР) отрицательная. Анемия средней тяжести нормохромная нормоцитарная (эритроциты — $2.61 \times 10^{12}/л$; гемоглобин — 76 г/л; гематокрит — 21.70%), остальные показатели в референсных пределах. Биохимия крови: СРБ — 176.00 мг/л (норма <8.00), общий белок — 59.00 г/л, альбумин — 27.30 г/л, гипергликемия (глюкоза крови — 18.70 ммоль/л), азотемия (креатинин — 1743.00 мкмоль/л, мочевины — 31.60 ммоль/л). Общий анализ мочи: цвет красный, относительная плотность — 1,010, Ph 9,0, лейкоциты — 25 кл/мкл, белок — 1,0 г/л, глюкоза — 2,8 ммоль/л, эритроциты — 250 кл/мкл. ПЦР-диагностика: SARS-CoV-2 не обнаружено. Бактериологическое исследование: в мокроте от 28.06.2022 выявлена *Klebsiella pneumoniae*, в посеве мочи *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis*.

Пациентке начата ЗПТ, гемотрансфузии эритроцитарной массы для коррекции тяжелой анемии, однако прогрессировали явления дыхательной недостаточности. По данным КТ, отрицательная динамика двустороннего инфильтративного процесса (рис. 1).

Учитывая клиническую картину, прогрессирующий характер течения заболевания с сочетанным поражением почек и лёгких конси-

лиумом обсужден вопрос диагностики синдрома Гудпасчера и других системных васкулитов. Выполнено исследование иммуноблота (Line-3): результат PR3 +/- (неопределённо), MPO +/- (неопределённо), GBM — положительно (++++). ИФА-маркеры: АТ к базальной мембране гломерулярного аппарата 36.05 ед/мл (норма 0.00–20.00). Установлен клинический диагноз «Синдром Гудпасчера».

Динамика общего анализа мочи (10 и 20.06.22 соответственно): цвет светло-жёлтый, относительная плотность — 1,015, Ph — 8,0/9,0, лейкоциты — 500 кл/мкл, белок — 1,5/0,75 г/л, глюкоза — отр., эритроциты — 250 кл/мкл. В связи минимальным объёмом мочи суточная протеинурия не исследовалась. В дальнейшем у пациентки сохранялась анурия и исследование мочи не выполнялось.

С 23.06.2022 г. начата иммуносупрессивная терапия кортикостероидами в пульс дозах (введено суммарно ивепред 500 мг в/в 2 р/сут. 4 г), с переводом на пероральный приём преднизолона 60 мг/сут., 4 сеанса плазмафереза, дробное введение циклофосфана (ЦФ) по 200 мг в/в капельно №23 (суммарная доза — 4,6 г). 14.07.2022 г. к лечению добавлен Ритуксимаб 1000 мг в/в капельно однократно. Дополнительная терапия: инфузионные растворы, эр. взвесь (А (II) Rh+ положит), магния сульфат 25%, промедол однократно, антикоагулянты (эниксиум), бисопролол — 2,5 м/сут, АБТ (цефсон — 2,0 г с 17.06 по 20.06.2022, левофлоксацин с 17.06 по 20.06.2022, максиктам — 4,0 г/сут. с 20.06.2022 по 23.06.2022, меропенем — 0,5 г 3 раза в сут с 23.06.2022 по 20.07.2022г), эпозэтин альфа (эральфон), дюфалак, метоклопрамид, ингибиторы протонной помпы (омепразол, эзомепразол), метронидазол, препарат железа (сорбифер), ингаляции беродуала.

В связи с сохраняющейся анурией пациентка представлена комиссии Краснодарского края по координации деятельности медицинских

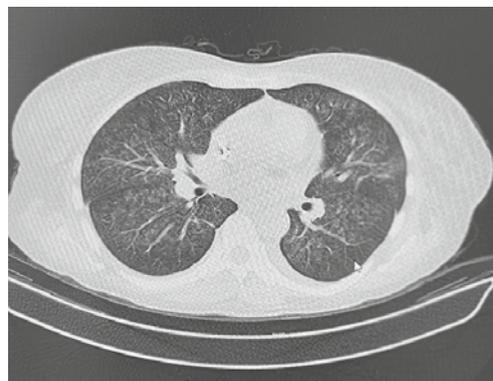


Рисунок 1. КТ-картина инфильтративного поражения лёгких у пациентки ПКМ, 32 года.

организаций по определению тактики ведения пациента с хронической почечной недостаточностью. Начата подготовка к системному гемодиализу. На фоне проводимой терапии регрессировали явления дыхательной недостаточности с положительной КТ картиной.

С использованием телемедицинских технологий пациентка обсуждена с заведующим ревматологическим отделением клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева МГУ №1 им. И.М. Сеченова г. Москва Новиковым П.И., отмечено, что диагноз «Синдром Гудпасчера» достоверен, проводимое лечение соответствует международным рекомендациям. Полный клинический диагноз сформулирован следующим образом: «МКБ 10 основного заболевания: N17.8 Другая острая почечная недостаточность».

Основное заболевание — синдром Гудпасчера с поражением почек, лёгких (двусторонний инфильтративный процесс, положительная динамика), гематологический синдром (тяжёлая анемия, тромбоцитопения), иммунологический синдром (GBM ++++), на кортикостероидной терапии, в том числе в пульс-дозах, ЦФ (суммарная доза — 4,8г), ритуксимабом 1000 мг (14.07.2022 г.). Осложнения основного заболевания — хроническая болезнь почек С5, программный гемодиализ, двусторонний малый гидроторакс (положительная динамика). Сопутствующие заболевания — ЖКБ, холецистолитиаз.

Перед выпиской по КТ ОГК от 19.07.2022 г. положительная динамика инфильтративного процесса в лёгких, сохраняющихся изменений в нижней доле правого легкого. Двусторонний гидроторакс, гидроперикард — положительная динамика.

Результаты лабораторных исследований от 21.07.2022 г.: СОЭ по Вестергрену — 2 мм/ч, лейкоциты — 7.10×10^9 /л, анемия средней степени тяжести (эритроциты — 2.66×10^{12} /л, гемоглобин — 86 г/л, гематокрит — 25%), средний объём эритроцита — 92.00 фл; среднее сод. гемоглобина — 32.30 пг, тромбоциты — 113×10^9 /л. Дифференцировка лейкоцитов: нейтрофилы — 83.80%, abs — 5.98×10^9 /л, лимфоциты — 7.40%, abs — 0.53×10^9 /л, моноциты — 7.20%, abs — 0.51×10^9 /л, эозинофилы — 1.10%, abs — 0.08×10^9 /л, базофилы — 0.50%, abs — 0.04×10^9 /л.

Биохимия крови: нормализовалась гликемия (глюкоза — 4.50 ммоль/л), снизились проявления азотемии (мочевина — 15.20 ммоль/л, креатинин — 382.00 мкмоль/л), электролиты в норме, общий белок — 54.30 г/л, альбумин — 35.00 г/л, снизился СРБ до 50.95 мг/л. 21.07.2022 г. пациентка переводится в стационар по месту жительства санитарным транспортом района в сопровождении медицинского персонала для

продолжения дальнейшего лечения и динамического наблюдения. Рекомендовано продолжить терапию кортикостероидами 60 мг/сут. до 1 мес., затем снижать до 10 мг/сут. в течение 3 мес. от начала терапии, прием эндоксана 100 мг/сут. *per os*, к терапии добавить флуконазол 100–150 мг 1 раз в 3 дня, бисептол 480 мг через день, эвушелд в/м однократно (с целью профилактики новой коронавирусной инфекции). С заместительной целью — постоянный приём кетоаналогов аминокислот по 4 таб. 3 раза в сут. во время еды. Альфакальцидол 0,25 мкг + карбонат кальция 500 мкг по 1 капсуле на всё время приёма преднизолона. Контроль уровня общего кальция, фосфора крови. С целью коррекции анемии — железа III гидроксид полимальтозат 200 мг/сут., контроль общего анализа крови. Эпоэтин альфа 2000 ЕД п/к 3 раза в нед. Гипотензивная терапия: моксонидин — 0,2 мг по 1 таб. 2 раза в сутки, метопролол — 25 мг по 1 таб. 2 раза в день.

После выписки продолжена заместительная почечная терапия в региональном диализном центре, рекомендованную медикаментозную терапию принимала. Через 3 дня после выписки на очередной процедуре ГДФ поднялась температура тела до 38,5 °С. Назначен аугментин 1000мг/сут. 3 дня прогрессировали слабость, одышка, гипертермия, увеличился в объёме живот. Присоединилась диарея, в связи с чем принимала энтерофурил. Состояние с ухудшением. Лабораторно лейкопения — $1,4 \times 10^9$ /л, Нв — 50г/л, тромбоцитопения — 78×10^9 /л. Направлена к нефрологу поликлиники НИИ-ККБ1. При обследовании диагностирована новая коронавирусная инфекция COVID-19, подтверждённая (вирус идентифицирован методом ПЦР от 05.08.2022 г.). Пациентка госпитализирована в инфекционную больницу (ГБУЗ СКИБ), после выписки, из которой продолжена амбулаторная терапия по месту жительства. Суммарно к началу сентября пациентка снизила дозу преднизолон до 30 мг/сут., принимала эндоксан 50 мг/сут., суммарная доза — ЦФ 5,5 г, продолжала приём флуконазола 150 мг (два раза в неделю), бисептол — 480 мг (3 р/неделю). Гипотензивная терапия: бисопролол — 5 мг/сут, нифекард — 30 мг, моксонидин — 0,4–0,6 мг/сут. Получала ЗПТ в диализном центре (Анапа) с одновременной коррекцией анемии введением эритропоэтина в сочетании с препаратами железа, последняя процедура ГДФ — 05.09.22 г. 06.09.22 г. сформирована АВ-фистула на левом предплечье, и пациентка вновь госпитализирована в нефрологическое отделение №1 для коррекции иммуносупрессивной терапии. Сохраняются отёки нижних конечностей, тошнота, периодически рвота. АД с повышением до 185/120 мм рт. ст. Состоя-

ние при поступлении удовлетворительное. Стерoidalный кушингоид. Кожные покровы бледные с иктеричным оттенком, единичные подкожные гематомы. Центральный венозный катетер (ЦВК диализный) в правой яремной вене, без признаков воспаления. Температура — 36,5 °С. Доступные пальпации л/узлы не увеличены, ИМТ — 20,57 кг/м², ЧДД — 14 в мин., SpO₂ — 96%. В лёгких единичные сухие хрипы. Живот «поддут», безболезненный, симптомов раздражения брюшины нет. Печень не увеличена, по Курлову — 10*8*7 см. Кишечник безболезненный, селезёнка не пальпируется. Визуально область почек не изменена, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон, отеки голеней и стоп. Анурия.

На КТ-срезах изображения грудной клетки в сравнении с 12.07.2022 г. выявлена положительная динамика инфильтративного процесса в лёгких. Двусторонний гидроторакс, положительная динамика слева. Гидроперикард, без динамики. Правое лёгкое уменьшено в объёме, в плевральной полости справа скопление жидкости толщиной слоя 6 мм, слева не определяется (ранее — 13 мм). Бронхи нижней доли левого лёгкого сближены, частично заполнены содержимым. Полисегментарно в лёгких сохраняются значительной меньшей распространённостью «нежные матовые» участки инфильтрации, не затрагивающие субплевральные отделы лёгких. В полости перикарда жидкость до 14 мм. Внутригрудные л/узлы не увеличены. Остеолитических, остеопластических очагов не выявлено. В теле Th6-позвонок очаг уплотнения до 8 мм (остеосклероз).

УЗИ от 07.09.2022 г.: в левой верхней конечности кровотоки определяются. В мягких тканях п/о области паравазально лоцируются жидкостные скопления неправильной формы до 4–5 мм толщиной. УЗ-признаки гидроперитонеума, выраженных диффузных изменений паренхимы почек, нефроптоза справа, ЖКБ, холецистолитиаза, диффузных изменений печени, поджелудочной железы.

ЭКГ от 07.09.2022 г.: ритм сердца синусовый, 74 уд./мин. QT — 372 мс. Эл. ось отклонена влево. Нельзя исключить рубцовые изменения миокарда передне-перегородочной, верхушечной области.

Эзофагогастродуоденоскопия от 13.09.2022 г. — недостаточность кардии, хронический катаральный дистальный рефлюкс-эзофагит, эрозивная антральная гастропатия.

Клинический анализ крови при поступлении: лейкоциты — 6.81×10^9 /л, анемия нормохромная нормоцитарная (эритроциты — 2.63×10^{12} /л, гемоглобин — 78 г/л, гематокрит — 23.90%), тромбоциты — 176×10^9 /л. Дифференцировка лейкоцитов: нейтрофилы — 61.60%, abs — 4.20×10^9 /л, лимфо-

циты — 25.60%, abs — 1.74×10^9 /л, моноциты — 10.60%, abs — 0.72×10^9 /л, эозинофилы — 0.30%, abs — 0.02×10^9 /л, базофилы — 0.10%, abs — 0.01×10^9 /л, СОЭ — по Вестергрену 2 мм/ч. Протромбиновое время — 11.10 сек., МНО — 0.98, АЧТВ — 29.10 сек., АЧТВ-отношение — 1.00, фибриноген — 3.14 г/л. Биохимия крови: глюкоза — 4.50 ммоль/л, мочевины — 15.70 ммоль/л, креатинин — 477.00 мкмоль/л, мочевины — 358 мкмоль/л, кальций общий — 2.11 ммоль/л, фосфор неорганический — 0.70 ммоль/л, натрий — 141 ммоль/л, калий — 4.70 ммоль/л, хлориды — 107 ммоль/л, билирубин общий — 9,0 мкмоль/л, общий белок — 59.00 г/л, альбумин — 36 г/л, АСТ — 14.0 ед./л, АЛТ — 14.0 ед./л, щелочная фосфатаза — 97 ед./л, альфа-амилаза — 71.00 ед./л, триглицериды — 1.64 ммоль/л, холестерин общий — 4.62 ммоль/л, холестерин низкой плотности — 2.00 ммоль/л, холестерин высокой плотности — 1.87 ммоль/л.

Рекомендовано продолжить лечение и наблюдение у терапевта по месту жительства, нефролога регионального диализного центра, продолжить заместительную почечную терапию в региональном диализном центре (явка в диализный центр 16.09.2022 г.), уход за артерио-венозной фистулой, соблюдение водного режима, избегать переохлаждений, санация очагов инфекции. Гипотензивная терапия под контролем АД: бисопролол 5 мг 1 табл. в 9:00, лозартан 100 мг 1 табл. в 19:00, моксонидин 0,2 мг по 1 таб. 2 раза в сутки в 10:00 и 22:00, метилпреднизолон 4 мг 4 таб. утром в течение недели, затем постепенно снизить на 1/2 таб. в 7 дней до 2 таб. в сутки. Далее дозу препарата не уменьшать. Гастропротекторы длительно, контроль ЭФГДС через 1 месяц. Альфакальцидол 0,25 мкг+ карбонат кальция 500 мг по 1 капсуле на всё время приёма преднизолона. С целью коррекции анемии 1 железа III гидроксид полимальтозат 200 мг/сут., эпоэтин альфа 2000 ЕД п/к 3 раза в нед. Контроль показателей крови. Консультация ревматолога, нефролога ККДП через 2 месяца с целью коррекции иммуносупрессивной терапии.

В марте 2023 г. пациентка осмотрена нефрологом и ревматологом в поликлинике ГБУЗ НИИ-ККБ 1. Отмечено стабильное состояние, доза метилпреднизолона снижена до 8 мг/сут. Остальная сопутствующая терапия продолжается.

Таким образом, в представленном нами случае наблюдения за пациенткой с типичным течением синдрома Гудпасчера заболевание развивалось после длительных сеансов аппаратного массажа и выполнения процедуры липолифтинга. Наличие антител к базальной мембране клубочков почек подтверждено при лабораторном

исследовании. Первичное поражение почек на фоне терапии восстановить не удалось, пациентка находится на системной заместительной почечной терапии. В клинической литературе описаны случаи фульминантного течения синдрома Гудпасчера [10]. Считают, что патоморфологической картиной поражения почек при синдроме Гудпасчера является геморрагический некротизирующий альвеолит и нефрозонефрит с формированием фокально сегментарного некротизирующего гломерулонефрита с полулуниями и склерозированием клубочков [11, 12], что и определяет необратимость почечных нарушений. В нашем наблюдении биопсия почек не проводилась в следствие высокого риска осложнений на фоне анемии и тромбоцитопении. Выявленные при поступлении гипергликемию и глюкозурию мы объяснили примененными по м/жительства глюкокортикостероидами, в дальнейшем эти изменения не выявлялись в связи с постоянным контролем и соответствующей коррекцией.

Обсуждение механизмов развития заболевания в описанном случае, вероятно, предполагает анализ возможности посттравматического повреждения по аналогии с синдромом длительного сдавления и возможными иммунными влияниями вакуумного массажа и липолифтинга по аналогии с развитием ASIA- синдрома.

Синдром длительного сдавления мягких тканей (СДС или синдром позиционного сдавления, синдром раздавливания, краш-синдром, миоренальный синдром) — патологический процесс, который развивается после продолжительного нарушения кровоснабжения и ишемии вследствие длительного сдавления извне большой массы мягких тканей и характеризуется, помимо местных, системными патологическими изменениями, в первую очередь развитием миоглобинурийного нефроза и острого поражения почек. Выделяют 4 степени тяжести, периоды и клинические проявления поражений. В рассматриваемом нами случае сдавление вакуумными приборами

занимало не более 1,5 час., не сопровождалось внешними изменениями сдавливаемых тканей, что не соответствует даже лёгкой степени развития СДС. В литературе по этому вопросу также не описывается облигатное поражение лёгких (при отсутствии сдавления грудной клетки)¹ [13, 14].

В описанном нами случае мы более склонны объяснить формирование патологии по механизму развития так называемого ASIA-синдрома на фоне применения липолифтинга. Липолифтингом обозначают оперативное вмешательство по коррекции или увеличению ягодичной области методом трансплантации жировой ткани пациента. ASIA-синдром описан в 2011 г. как аутоиммунный воспалительный синдром, индуцированный адьювантами [15, 16].

Применение генноинженерного препарата (ритуксимаб) способствовало стабилизации активно прогрессирующего аутоиммунного воспалительного процесса, однако закономерное последующее развитие лейкопении, вероятно, явилось фоном для присоединения новой инфекции COVID-19. Интересным фактом, касающимся течения синдрома Гудпасчера, является низкая частота рецидивов заболевания, что требует пересмотра объёма терапии в динамическом наблюдении за пациентами [17]. Мы надеемся, что описанный нами случай типичного течения синдрома Гудпасчера, начало которого ассоциировано с невирусными воздействиями, поможет врачам первичного звена в быстром принятии решения о диагностических исследованиях с определением АТ к гломерулярной базальной мембране.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. №1399н "Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при синдроме длительного сдавления"

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1–11. DOI: 10.1002/art.3771
2. Cui Z, Turner N, Zhao MH. Antiglomerular basement membrane disease: clinical features and diagnosis. 4th edn. Oxford: Oxford University Press, Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 2016;599–605. DOI: 10.1093/med/9780199592548.003.0072_update_001
3. Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, Vanacore R, Voziyan P, Kitching AR, et al. Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. *N Engl J Med.* 2010;363(4):343–54. doi: 10.1056/NEJMoa0910500
4. Silva N, Oliveira L, Frutuoso M, Morgado T. Anti-glomerular basement membrane disease: A case report of an uncommon presentation. *J Clin Nephrol.* 2019;3:061–065. Doi: 10.29328/journal.jcn.1001027
5. Мухин Н.А. Синдром Гудпасчера: патогенез, диагностика, лечение. *Фарматека.* 2011;18:8–14. eLIBRARY ID: 18353290 EDN: PLQGJR
6. Goodpasture EW. Landmark publication from The American Journal of the Medical Sciences: The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. *Am J Med Sci.* 2009;338(2):148–51. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31818fff94
7. Клинические рекомендации. *Острое повреждение почек (ОПП).* 2020.

8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*. Kidney Int Suppl; 2012.
9. ACR Manual on Contrast Media. Version 10.1, 2015
10. Коломиец В.И., Брежнева Е.Б., Лысогоров Б.Н., Манохина О.Ю. Синдром Гудпасчера. *Крымский терапевтический журнал*. 2020;(4):68-72. eLIBRARY ID: 45569679 EDN: KDLTJ
11. Greco A, Rizzo M, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Pagliuca G, et al. Goodpasture's syndrome: a clinical update. *Autoimmun Rev*. 2015;14(3):246-53. doi: 10.1016/j.autrev.2014.11.006
12. Cui Z, Zhao MH. Advances in human antglomerular basement membrane disease. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(12):697-705. doi: 10.1038/nrneph.2011.89
13. Александрова И.В., Марченкова Л.В. Синдром длительного сдавления. *Скорая медицинская помощь: национальное руководство*. Под ред. Багненко С.Ф., Хубутии М.Ш., Мирониченко А.Г., Миннуллина И.П. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
14. Бордаков В.Н., Алексеев С.А., Чуманевич О.А., Пацай Д.И., Бордаков П.В. Синдром длительного сдавления. *Военная медицина*. 2013;1:26-32. eLIBRARY ID: 20936564 EDN: RQEAMP
15. Montealegre G, Uribe R, Martínez-Ceballos MA, Rojas-Villarraga A. ASIA syndrome symptoms induced by gluteal biopolymer injections: Case-series and narrative review. *Toxicol Rep*. 2021;8:303-314. doi: 10.1016/j.toxrep.2021.01.011
16. Cohen Tervaert JW, Martinez-Lavin M, Jara LJ, Halpert G, Watad A, Amital H, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) in 2023. *Autoimmun Rev*. 2023;22(5):103287. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103287
18. *Клинические рекомендации Диагностика и лечение гломерулонефрита, обусловленного антителами к базальной мембране клубочка 2021*.

Информация об авторах

Елисеева Людмила Николаевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВПО «Кубанской государственной медицинской университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, ORCID 0000-0002-5275-3261, yeliseyeva@mail.ru.

Куринная Валерия Павловна, врач-нефролог высшей категории зав. нефрологическим отделением № 1, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия; ORCID 0000-0001-7121-6456, nephronn@rambler.ru.

Неустроева Ольга Сергеевна, врач-нефролог высшей категории нефрологического отделения № 1, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия; ORCID 0009-0009-4598-588X, newosik@mail.ru.

Максимовских Ольга Владимировна, врач-нефролог высшей категории нефрологического отделения № 1, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия; ORCID 0009-0002-2850-8300, olga-maksimovskikh@yandex.ru.

Малахова Дарья Николаевна, врач-нефролог второй категории нефрологического отделения № 1, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия, ORCID 0009-0007-4478-4723, nephronn@rambler.ru.

Information about authors

Eliseyeva Lyudmila N., Dr. Sci. (Med), Professor, Head of Department of Faculty Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0002-5275-3261, yeliseyeva@mail.ru

Kurinnaya Valeria P., nephrologist of the highest category, Head of Department of Nephrology No. 1, Scientific Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital, Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0001-7121-6456, nephronn@rambler.ru

Neustroeva Olga S., nephrologist of the highest category, of Nephrology Department No. 1, Scientific Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital, Krasnodar, Russia, ORCID 0009-0009-4598-588X, newosik@mail.ru

Maksimovskikh Olga V., nephrologist of the highest category of the Nephrology Department No. 1, Scientific Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital, Krasnodar, Russia, ORCID 0009-0002-2850-8300, olga-maksimovskikh@yandex.ru

Malakhova Darya N., nephrologist of the second category of the Nephrology Department No 1, Scientific Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital, Krasnodar, Russia, ORCID 0009-0007-4478-4723, nephronn@rambler.ru.

Получено / Received: 25.05.2023

Принято к печати / Accepted: 12.07.2023

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА В ПРАКТИКЕ ИНТЕРНИСТА

Н.В. Хайло¹, О.В. Целуйко¹, Д.А. Калмыкова¹, Л.В. Морозова¹, Г.В. Янковская², Д.В. Фомин¹

¹ФГБОУВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

²ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр ФМБА России», Ростов-на-Дону, Россия

В представленном клиническом случае авторы обращают внимание клиницистов (терапевтов, гастроэнтерологов, хирургов, врачей общей практики) на проблему антибиотик-ассоциированной диареи, вызванной нерациональным использованием антибактериальных препаратов. Описаны трудности диагностики и ведения пациентов с антибиотик-ассоциированной формой псевдомембранозного колита.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, псевдомембранозный колит, *Clostridium difficile*, Covid-19, антибиотикотерапия, месалазин, «острый живот».

Для цитирования: Хайло Н.В., Целуйко О.В., Калмыкова Д.А., Морозова Л.В., Янковская Г.В., Фомин Д.В. Клинический случай тяжелого течения псевдомембранозного колита в практике интерниста. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(3):101-107. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-101-107

Контактное лицо: Олег Владимирович Целуйко, oleg.celuiko@mail.ru.

CLINICAL CASE OF SEVERE COURSE OF PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS IN THE PRACTICE OF AN INTERNIST

N.V. Khailo¹, O.V. Tseluiko¹, D.A. Kalmykova¹, L.V. Morozova¹, G.V. Yankovskaya², D.V. Fomin¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Southern District Medical Center of the FMBA of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Draw the attention of clinical therapists, gastroenterologists, surgeons, general practitioners to the problem of antibiotic-associated diarrhea caused by the irrational use of antibacterial drugs. To highlight the difficulties in diagnosing and managing patients with antibiotic-associated pseudomembranous colitis

Keywords: antibiotic-associated diarrhea, pseudomembranous colitis, *Clostridium difficile* Covid-19, antibiotic therapy, mesalazine, «acute abdomen».

For citation: Khailo N.V., Tseluiko O.V., Kalmykova D.A., Morozova L.V., Yankovskaya G.V., Fomin D.V. Clinical case of severe course of pseudomembranous colitis in the practice of an internist. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(3):101-107. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-101-107

Corresponding author: Oleg V. Tseluiko, oleg.celuiko@mail.ru.

Введение

Эффективность и своевременность этиотропной антибактериальной терапии на сегодняшний день является одной из приоритетных задач для мировой и отечественной медицины в лечении инфекционных болезней. При этом не всегда учитываются возможные осложнения современной антибактериальной терапии, которая в случаях нерационального потребления может привести к существенному изменению микрофлоры желудочно-кишечного тракта и индуцировать

развитие патоморфологических изменений в кишечнике, а также антибиотикорезистентности.

В настоящее время в реальной клинической практике одним из наиболее частых и весьма грозных осложнений антибактериальной терапии является антибиотик-ассоциированная диарея (ААД).

Возникновение данного осложнения не только затягивает лечебный процесс, делая его более трудоёмким и экономически затратным, но и ухудшает прогноз на быстрое и полное выздоровление.

В основе формирования ААД лежит нарушение состава кишечной микрофлоры в виде угнетения симбиотических микроорганизмов и роста патогенной флоры [1], а современная классификация ААД подразумевает её разделение на два основных вида: идиопатическую ААД (причина 80% всех случаев диарей, ассоциированных с приёмом антибактериальных средств) и диарею, вызванную инфекцией *Clostridium difficile*, в тяжёлой вариации протекающей в форме псевдомембранозного колита (ПМК) — остро воспалительного заболевания кишечника. Последний вид ААД относится к тяжёлым инфекционным заболеваниям, во многих случаях приводящим к летальным исходам, поскольку при тяжёлых формах заболевания возможны системные осложнения, в том числе лихорадка, гипотензия и шок [2].

Актуальность проблемы ААД, вызванной токсин-продуцирующим штаммом *Clostridium difficile*, в настоящее время определяется широким, а порой бесконтрольным и нерациональным применением антибиотиков [3] в сочетании с возрастными особенностями пациента, развитием иммуносупрессивных состояний [4] на фоне приёма кортикостероидов и других иммуносупрессантов, длительное нахождение в отделениях реанимации и интенсивной терапии [5, 6], а также коморбидным фоном больных.

Клинический случай

Пациентка, 63 года, 29.04.2021 г. в экстренном порядке была госпитализирована в терапевтическое отделение РКБ ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России с жалобами на жидкий стул до 8 раз в сутки периодически с примесями слизи, боли в животе спастического характера в правой и левой подвздошных областях, вздутие живота, выраженную общую слабость, снижение веса, повышение температуры тела до 38°C.

Из медицинской документации: в феврале 2021 г. находилась на лечении в моноинфекционном госпитале с диагнозом «Коронавирусная инфекция (COVID-19), лабораторно подтверждённая, тяжёлой степени тяжести, осложнённая двусторонней полисегментарной интерстициальной пневмонией». Пациентке проводился курс лечения согласно принятым клиническим рекомендациям: системные глюкокортикостероиды (дексаметазон), противовирусное лечение, а также антибактериальная терапия (цефтриаксон, левофлоксацин). На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика, выписана в удовлетворительном состоянии. Спустя неделю после выписки, 13.03.2021

г., самочувствие пациентки резко ухудшилось, появились боли острого характера в левой подвздошной области с повышением температуры тела до 39°C, ознобом, тошнотой. Вызвана скорая помощь, с учётом тяжести состояния пациентка была госпитализирована в МБУЗ ЦРБ Аксайского района. При осмотре хирургом наблюдалась клиническая картина «острого живота». В связи с этим было выполнено экстренное оперативное вмешательство — диагностическая лапаротомия. Выявлен диффузный серозно-фибринозный перитонит, перекрут пряди большого сальника. Выполнена резекция пряди большого сальника, санация, дренирование брюшной полости. Повторно пройден курс антибактериальной терапии (цефтриаксон), проводилась симптоматическая терапия. По результатам стационарного лечения: нормализация температуры тела, уменьшение абдоминальных болей, однако на момент выписки пациентка периодически отмечала наличие слизи в кале.

С 16.04.21 г. вновь усиление абдоминального болевого синдрома в левой подвздошной области, жжение в прямой кишке, жидкий стул до 4–5 раз в сутки. Пациентка самостоятельно обратилась за медицинской помощью в хирургическое отделение МБУЗ ЦРБ Мясикинского района. Повторно была выполнена лапаротомия, хирургическое лечение спаечного процесса (висцеролиз), санация, дренирование брюшной полости. Вновь проведён курс антибактериальной терапии (ципрофлоксацин). Консультирована гастроэнтерологом. 26.04.2021 г. выписана с диагнозом «Болезнь Крона, обострение». Рекомендована противовоспалительная терапия (месалазин — 4 гр/сут. в гранулах), глюкокортикостероидная терапия (метилпреднизолон — 40 мг/сут.), симптоматическая терапия.

С 28.04.2021 г. почувствовала ухудшение самочувствия, отметила появления жидкого стула до 8 раз в сутки с примесями слизи, боли в правой и левой подвздошной области спастического характера, вздутие живота, нарастание слабости, повышение температуры тела до 37,8°C. В связи с этим 29.04.2021 г. обратилась к гастроэнтерологу в консультативно-диагностический кабинет стационара РКБ ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России. Было выполнено УЗИ ОБП, описано наличие свободной жидкости в плевральных и брюшной полостях. Осмотрена хирургом, данных об острой хирургической патологии не выявлено.

С учётом тяжести состояния пациентка была госпитализирована в терапевтическое отделение РКБ ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России с целью обследования и дальнейшего лечения.

Из анамнестических данных: наследственный анамнез — без особенностей, туберкулез, ви-

русный гепатит В, С, венерические заболевания отрицает. Страдает хроническим гастроудоденитом, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в течение 10 лет, последнее обострение в октябре 2020 г. Операции ранее 2021 г. не проводились. Травмы отрицает. Аллергологический анамнез не отягощён. Эпидемиологический анамнез: контакт за последние 14 дней с лихорадящими и инфекционными больными (в том числе ОРВИ, новой коронавирусной инфекцией Covid-19) отрицает. Вредные привычки отрицает.

При поступлении и объективном исследовании пациентки обращали на себя внимание дефицит массы тела (ИМТ 17 кг/м²), гиподинамия, некоторая заторможенность, кожные покровы субиктеричные, сухие, тургор снижен, пастозность голеностопных суставов, температура тела 37,8°C, тоны сердца ритмичны, приглушены, ЧСС — 92 уд./мин., АД — 90/60 мм рт. ст. В лёгких ослабление везикулярного дыхания в нижних отделах, сатурация на уровне 98%. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии и по ходу кишечника, урчание при пальпации, по средней линии п/о рубец без признаков воспаления. В левой подвздошной области п/о рана с серозно-светлым отделяемым — место фиксации дренажной трубки. Язык сухой, обложен белым налетом. Печень не пальпируется. Стул жидкий до 8 раз в день от 300 мл до 700 мл.

Выполнено предгоспитальное обследование на ВИЧ, гепатиты, сифилис, получены отрицательные результаты. Данные лабораторно-биохимических показателей представлены в таблице 2. В общем анализе кала большое количество слизи.

Далее описаны данные, полученные при поступлении 29.04.21 г. в инструментальных исследованиях.

ЭКГ от 29.04.2021 г.: ритм синусовый, 80 уд./мин. ЭОС горизонтальная. Синдром С-ЛС (PQ — 0.09 с.) Нарушение процессов реполяризации в миокарде ишемического характера.

ЭФГДС от 29.04.2021 г.: микоз пищевода. Хронический поверхностный гастрит. Рубцовая деформация луковицы ДПК. (компенсированный стеноз?) Поверхностный дуоденит. На момент осмотра данных за острый эрозивно-язвенный процесс, кровотечение нет.

УЗИ ОБП от 29.04.2021 г.: визуализация затруднена (асептические повязки в области послеоперационной раны и дренажей). Межпеченочно и в малом тазу лоцируется незначительное количество свободной жидкости.

УЗИ плевральных полостей от 29.04.2021 г.: в плевральных полостях лоцируется свободная жидкость с мелкодисперсным содержимым, нитями фибрина (справа — до 500 мл, слева — около 150 мл).

КТ ОБП, забрюшинного пространства, малого таза с в/в контрастированием от 29.04.2021 г.: КТ-признаки псевдомембранозного колита? (циркуляторное утолщение стенок толстого кишечника на всём протяжении), диффузных изменений паренхимы печени, поджелудочной железы, двустороннего гидроторакса, небольшого количества жидкости в брюшной полости, малом тазу. Рекомендована колоноскопия.

С учётом клинической картины, анамнестических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований было принято решение о проведении дальнейшего обследования с целью дифференциальной диагностики между следующими нозологическими единицами: болезнью Крона, псевдомембранозным колитом, хроническим спастическим колитом.

В связи с этим был произведен забор кала на исследование уровня кальпротектина, анализ кала на дисбактериоз, ПЦР кала на *Clostridium difficile*, анализ крови на прокальцитонин, маннанный антиген (Mn-антиген) *C. albicans*, бактериальный посев раневого содержимого на микрофлору и чувствительность к антибиотикам.

Незамедлительно была начата терапия (табл 1).

30.04.2021 г. на фоне проводимой терапии сохранялись жалобы на жидкий стул до 8 раз в сутки с примесями слизи, боли в правой и левой подвздошных областях спастического характера, вздутие живота, общую слабость, лихорадку до 37,5–38°C.

30.04.2021 г. выполнена фиброколоноскопия (ФКС) с полифокальной биопсией, по данным которой в толстой кишке на всем протяжении (от области ануса и до купола слепой кишки) отмечается повышенная ригидность стенки, яркая гиперемия и выраженный отёк слизистой оболочки, множественные дефекты слизистой оболочки неопределённой формы, размерами от 0,5 до 1,5 и до 2,0 см, выполненные фибрином, практически полное отсутствие сосудистого рисунка, участки бугристых гипергрануляций. Наиболее выраженные изменения отмечаются в прямой кишке и ректосигмовидном отделе, а также в области илеоцекального клапана. Осмотрен терминальный отдел подвздошной кишки на расстоянии 2,0 см (проксимальное продвижение эндоскопа не представляется возможным из-за выраженной ригидности стенки кишечника) — слизистая оболочка розового цвета, ворсинчатой структуры.

30.04.2021 г. повторно выполнен УЗИ-контроль плевральных полостей: отмечалась отрицательная динамика, а именно нарастание уровня свободной жидкости в плевральной полости справа около 1160 мл, слева — до 350 мл, с мелкодисперсным содержимым, нитями фибрина.

Было принято решение о выполнении плевральной пункции справа с эвакуацией 550 мл светло-соломенной жидкости с последующим проведением цитологического исследования (в том числе на атипичные клетки) и бактериологического исследования. В мазках обнаружены эритроциты, лимфоциты в большом количестве, немногочисленные лейкоциты. Клетки мезотелия с признаками пролиферации и дистрофическими изменениями. Кокковая флора, при окрашке по Циль-Нильсену ВК не выявлены.

После пункции выполнена контрольная рентгенография ОГК, по данным которой лёгочные поля без видимых очаговых и инфильтративных изменений. Лёгочный рисунок не изменен. Корни структурны. Латеральные синусы: слева запаян, в заднем синусе справа небольшое количество жидкости (до 200–300 мл). Контур куполов диафрагмы прослеживается. Тень сердца, дуга аорты в пределах возрастной рентгеновской нормы.

30.04.21 г. были получены результаты дополнительного обследования: в анализе кала на дисбактериоз — снижение бифидобактерий (105 КОЕ-гр), лактобактерий (<105 КОЕ-гр), энтерококков (104 КОЕ-гр), анализ на прокальцитонин — 0,48 нг/мл (референс <0,5 нг/мл), что свидетельствует об отсутствии лабораторных данных за септический процесс, отрицательный анализ на маннанный антиген (Mn-антиген) *C. albicans* — 51,1 ПГ/мл (референс <62,5 ПГ/мл). Продолжен приём Флуконазола 150 мг/сут

per os. — положительный анализ на фекальный кальпротектин (1805 мкг/гр (референс <100 мкг/гр)). Продолжен приём Месалазина в дозе 4 г/сут.

На фоне проводимого лечения за период с 30.04.2021 г. по 02.05.2021 г. отмечалась положительная динамика: уменьшение объема и частоты стула до 6 раз в сутки, уменьшение абдоминального болевого синдрома, уменьшение слабости, снижение лихорадки до 37,5°C. Динамика лабораторно-биохимических показателей крови представлена в таблице 2. По данным УЗИ-контроля плевральных полостей, уменьшение гидроторакса справа до 400 мл, слева — до 8 мл, уменьшение жидкости в брюшной полости. 02.05.2021 г. получен положительный результат ПЦР кала на *Clostridium difficile* — 207 КОЕ (референс <106 КОЕ).

С учётом полученных результатов плановая терапия была откорректирована (табл. 1). За период с 03.05.2021 г. по 08.05.2021 г. общее состояние пациентки с положительной динамикой: стул кашицеобразный до 3–5 раз в сутки, уменьшение абдоминального болевого синдрома, слабости, стабилизация веса, субфебрильная лихорадка до 37,3–37,5°C. Отмечалась положительная динамика лабораторно-биохимических показателей крови (табл. 2).

Результат бактериологического анализа, отделяемого послеоперационной раны — получен полирезистентный штамм *A. baumannii*, резистентный к цефалоспорином, фторхинолонам,

Таблица 1

| Препарат | 29.04 | 02.05 | 08.05 |
|--|--------|-------|-------|
| | 2021г. | | |
| Альбумин р-р 20% 100 мл в/в капельно | + | | |
| Калия хлорид р-р 40 мг/мл 20 мл | + | | |
| Магния сульфат р-р 250 мг/мл 3 мл | + | | |
| Глюкоза р-р 5% 200 мл | + | | |
| Инсулин короткого действия р-р 100 МЕ/мл 0,02 мл | + | | |
| Метронидазол 500 мг 100 мл в/в капельно* | + | | |
| Ванкомицин 250 мг* | + | | |
| Омепразол 40 мг/сут. в/в струйно | + | | |
| Панкреатин 75 000 ED/сут. <i>per os</i> | + | | |
| Флуконазол 150 мг/сут. <i>per os</i> | + | | |
| Месалазин 4 г/сут. в гранулах | + | | |
| Метилпреднизолон 20 мг/сут. с постепенным снижением дозы на 2 мг каждые 2 суток до полной отмены | + | | |
| Рифаксимин 800 мг/сут. | | + | |
| Тигециклин по схеме 100 мг первая нагрузочная доза, далее по 50 мг 2 раза в сутки в/в капельно | | | + |

Примечание: *наиболее стабильная и высокая чувствительность *Cl. difficile* наблюдается к ванкомицину и метронидазолу [7].

аминогликозидам, карбапенемам, но чувствительный к Тигециклину. Произведена коррекция терапии (табл 1).

На фоне проведённой коррекции терапии с 09.05.2021 г. по 15.05.2021 г. наблюдалась стабилизация состояния, уменьшение слабости, болевого синдрома, стул кашицеобразный до 3 раз в сутки, нормализация температуры. Положительная лабораторная динамика (табл. 2). По данным УЗИ-контроля, в плевральных полостях сохранялся справа гидроторакс до 150 мл, слева — до 8 мл, в брюшной полости межпеченью незначительное количество свободной жидкости.

11.05.21 г. получены результаты гистологического исследования биоптата. Заключение: участок слизистой подвздошной кишки обычного строения; участки слизистой толстой кишки с хроническим воспалением в строме, в некоторых и фрагментов с экссудатом, формирующим псевдомембрану, — морфологическая картина псевдомембранозного колита.

На основании клинической картины, динамики объективного состояния пациентки и результатов лабораторно-инструментальных исследований были установлены заключительные клинические диагнозы. Основной — «Псевдомембра-

нозный колит, антибиотик-ассоциированный, высокой степени активности. Осложнения: Асцит. Двусторонний гидроторакс. Синдром избыточного бактериального роста. Анемия II ст, хронического заболевания. Гипоальбуминемия. Дефицит массы тела (ИМТ 17 кг/м²)». Сопутствующий — «Постковидный синдром, реконвалесцент внебольничной двусторонней полисегментарной вирусной (Covid-19) пневмонии». Состояние после оперативного вмешательства: 13.03.2021 г. — лапаротомия, резекция пряди большого сальника, санация, дренирование брюшной полости; 16.04.21 г. — релапаротомия, санация брюшной полости, дренирование. Микоз пищевода. Хронический гастродуоденит, нестойкая ремиссия. Язвенная болезнь ДПК, стадия ремиссии. Рубцовая деформация луковицы ДПК.

С 16.05.21 г. по 20.05.21 г. на фоне проводимой терапии наблюдалось улучшение общего самочувствия, регресс слабости, отёчного синдрома, прибавка в весе на 1 кг, стул 1–2 раза в сутки кашицеобразный, купирован болевой абдоминальный синдром, стойкая нормализация температуры, послеоперационная рана без признаков воспаления, заживление вторичным натяжением, нормализация лабораторно-биохимических

Таблица 2

| Общий анализ крови | 29.04 | 02.05 | 08.05 | 15.05 | 20.05 |
|-----------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | 2021 г. | | | | |
| Гемоглобин (г/л) | 98 | 105 | 110 | 112 | 115 |
| Гематокрит (%) | 48 | | | | |
| СОЭ (мм/ч) | 38 | 25 | 22 | | 20 |
| Лейкоциты (ммоль/л) | 12,7x10 ⁹ | 10,7x10 ⁹ | 9,8x10 ⁹ | 8,2x10 ⁹ | 6,3x10 ⁹ |
| Нейтрофилы (%) | 78 | | | | |
| Биохимический анализ крови | 29.04 | 02.05 | 08.05 | 15.05 | 20.05 |
| | 2021 г. | | | | |
| Общий белок (г/л) | 51 | 54 | 57 | 61 | 66 |
| Альбумин (г/л) | 27 | 27 | 29 | 33,1 | 37 |
| СРБ (мг/л) | 99 | 85 | 75 | 7 | 5 |
| γ-ГТП (Ед/л) | 239,7 | 200 | | 73,4 | 53 |
| Железо сыворотки (мкмоль/л) | 9,1 | | | | 9,1 |
| Лактат (ммоль/л) | 1,72 | 54 | 57 | 61 | |
| Коагулограмма | 29.04 | 02.05 | 08.05 | 15.05 | 20.05 |
| | 2021 г. | | | | |
| Фибриноген (г/л) | 7,16 | | 5,455 | 4,78 | |
| D-димер | 1870,5 | | | | |
| Электролиты КЩС | 29.04 | 02.05 | 08.05 | 15.05 | 20.05 |
| | 2021 г. | | | | |
| Калий (ммоль/л) | 3,2 | | 3,96 | | 4,8 |
| pH крови | 7,47 | | | | 7,418 |

(табл. 2) и инструментальных показателей: по данным УЗИ-контроля, в плевральных полостях уменьшение свободной жидкости справа до 80 мл, слева — до 3 мл, в брюшной полости межпеченью незначительное количество свободной жидкости.

Пациентка была выписана на 21 день госпитализации на амбулаторное лечение со следующими рекомендациями:

1. Диспансерное наблюдение терапевта, гастроэнтеролога. Диета, режим питания.
2. Месалазин 3 гр/сут в гранулах 3 мес., контроль кальпротектина через 1 мес., ФКС-контроль с полифокальной биопсией через 3 мес. с последующей коррекцией терапии.
3. Пробиотики (Энтерол 500 мг/сут. 1 мес). Контроль микробиологического исследования кала через 1,5 месяца.
4. Рабепразол 20 мг/сут. 1 мес.
5. Ферменты (Панкреатин 10 000 ЕД) в основные приёмы пищи.
6. Контроль ОАК, биохимического анализа крови, ПЦР кала на *Clostridium difficile*, УЗИ плевральных полостей, ОБП через 10 дней.

Заключение

Приведённый клинический случай наглядно указывает на главный постулат в практике врача любой специальности — *primum non nocere*. Правильно собранный анамнез, тактика дополнительного обследования и дифференциальной диагностики, а также рациональная схема начатой медикаментозной терапии с учетом риска наличия ААД с развитием ПМК у пациента уже с осложнённым течением заболевания позволили поставить правильный клинический диагноз, предотвратить дальнейшее прогрессирование патологического процесса и развитие неблагоприятного исхода заболевания, а последующая коррекция терапии позволила получить хороший клинический эффект.

Манифестация характерной для ПМК симптоматики на фоне иммунодефицита ассоциирована с результатом воздействия факторов вирулентности *C. difficile* — токсинов А, В, которые вызывают повреждение и воспаление стенок кишечника в результате нарушения эпителиального барьера [2], возникающего в результате снижения оксигенации, повреждения эндотелия и нарушения притока крови к слизистой оболочке толстой кишки [8], индукции провоспалительных цитокинов с последующим развитием некроза эпителиоцитов. Диарея, абдоминальный синдром, гипертермия, лейкоцитоз и гипоальбуминемия, явления интоксикации на фоне предшествующего применения АБ-терапии, приёма иммуносупрессивных препаратов (ГКС), текущая или предшествующая госпитализация интенсивной антибиотикотерапией больного [4] является основанием для целенаправленной диагностики ассоциированного с *Clostridium difficile* колита (ПМК). Особенное внимание следует уделить пациентам, перенесшим COVID-19, поскольку ПМК является тяжёлым осложнением при новой коронавирусной инфекции [6, 9].

Широкое применения антибактериальной терапии, увеличение частоты встречаемости ААД, трудности в клинической диагностике и высокий риск развития осложнений выдвинули CD-ассоциированную болезнь в ранг социально значимых и прогностически неблагоприятных заболеваний, которые могут развиваться у пациентов как терапевтического, так и хирургического профилей. Своевременная и правильная постановка диагноза ПМК у пациентов с гастроэнтерологическими жалобами позволяет начать раннюю адекватную терапию и предупредить развитие тяжелых осложнений, таких как токсический мегаколон, перфорация кишечной стенки и полиорганная недостаточность.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Потапова Т.В., Ермоленко К.Д., Лиознов Д.А. Псевдомембранозный колит: факторы риска, клиническая картина, лечение. *Фарматека*. 2018;2(355):64-68. DOI: 10.18565/pharmateca.2018.2.64-68
2. Черненко Т.В. Псевдомембранозный колит: диагностика, лечение и профилактика (обзор литературы). *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2016;(1):33–39. eLIBRARY ID: 25778788 EDN: VSDBAL
3. Николаева И.В., Халиуллина С.В., Муртазина Г.Х., Анохин В.А. Инфекция, вызванная *Clostridioides (Clostridium) difficile*. Обзор актуальных клинических рекомендаций. *Практическая медицина*. 2020;18(6):106-112. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-106-112
4. Ерусланов Б.В., Светоч Э.А., Мицевич И.П., Фурсова Н.К. *Clostridioides difficile* – возбудитель антибиотик-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита. *Бактериология*. 2022;7(2):50-63. DOI: 10.20953/2500-1027-2022-2-50-63
5. Потапова Т.В., Ермоленко К.Д. Клинико-лабораторная характеристика антибиотик-ассоциированной диареи в период пандемии COVID-19. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2023;12(1):42-49. DOI: 10.34883/PI.2023.12.1.025

6. Пиманов С.И., Рущкая И.А. Ультразвуковая характеристика псевдомембранозного колита при инфекции COVID-19. *University Therapeutic Journal*. 2021;3(S3):11-12. eLIBRARY ID: 47480483 EDN: IRDFBM
7. Жариков А.Н., Алиев А.Р., Власов К.Е., Холоденко М.Г., Карпова Н.С., Трубочников И.В. и др. Вопросы патоморфологии и лечения тяжелых форм псевдомембранозного колита. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;(6):38-44. DOI 10.20333/25000136-2022-6-38-44
8. Тимербулатов М.В., Аитова Л.Р., Гришина Е.Е., Сакаев Э.М., Щекин В.С., Щекин С.В., и др. Псевдомембранозный колит на фоне перенесенной коронавирусной инфекции. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022;(8):53-60. DOI: 10.17116/hirurgia202208153
9. Тимербулатов Ш.В., Тимербулатов М.В., Ахмеров Д.Р., Тимербулатов В.М., Гафарова А.Р. Псевдомембранозный колит у пациентов с COVID-19 (обзор литературы). *Колопроктология*. 2022;21(4):111-119. DOI: 10.33878/2073-7556-2022-21-4-111-119

Информация об авторах

Хайло Наталья Васильевна, к.м.н. доцент кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0009-0006-6433-7958; natalia.khaylo@yandex.ru.

Целуйко Олег Владимирович, ординатор 2 года кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0009-0009-1688-2697; oleg.celuiko@mail.ru.

Калмыкова Дарья Алексеевна, студентка 5 курса лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0001-6754-9039; dariayankovskaya@mail.ru.

Морозова Любовь Викторовна, студентка 5 курса лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0009-0003-5382-8346; morozova.lyubov.2000@mail.ru.

Янковская Галина Васильевна, к.м.н., Главный внештатный специалист – клинический фармаколог, ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр ФМБА России», Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0009-0009-6864-2695; ddarydaary@mail.ru.

Фомин Дмитрий Витальевич – студент педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; visef77@mail.ru.

Information about the authors

Khailo Natalya V., Cand. Sci. (Med.). Associate Professor of the Department of Internal Diseases No. 1, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0009-0006-6433-7958; natalia.khaylo@yandex.ru.

Tseluiko Oleg V., 2-year resident of the Department of Internal Medicine No. 1, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0009-0009-1688-2697; oleg.celuiko@mail.ru.

Kalmykova Daria A., student of the 5th year of education, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0001-6754-9039; dariayankovskaya@mail.ru.

Morozova Lyubov V., student of the 5th year of education, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0009-0003-5382-8346; morozova.lyubov.2000@mail.ru.

Yankovskaya Galina V., Cand. Sci. (Med), Chief External specialist – Clinical Pharmacologist of the Southern District Medical Center of the FMBA of Russia, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0009-0009-6864-2695; ddarydaary@mail.ru.

Fomin Dmitriy V., student, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; visef77@mail.ru

Получено / Received: 31.05.2023

Принято к печати / Accepted: 11.07.2023

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНОЙ С СИНДРОМОМ ВЕРНЕРА

А.В. Хрипун^{1,2}, И.А. Багаева², Е.С. Годунко^{1,2}, О.В. Бухтин¹, А.А. Терентьев¹, А.И. Чесникова¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

²ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия

Синдром Вернера является заболеванием, характеризующимся преждевременным старением организма, в том числе более ранним развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы (генерализованного атеросклероза, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца), и возникновением таких фатальных осложнений, как инфаркт миокарда и инсульт, в более молодом возрасте. Именно сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти пациентов с синдромом Вернера, продолжительность жизни которых не превышает 50 лет. Поэтому пациенты с данным синдромом нуждаются в регулярном наблюдении для раннего выявления признаков сердечно-сосудистых заболеваний, увеличения качества и продолжительности жизни.

Ключевые слова: прогерия, синдром Вернера, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, атеросклероз.

Для цитирования: Чесникова А.И., Хрипун А.В., Багаева И.А., Годунко Е.С., Бухтин О.В., Терентьев А.А. Клинический случай ишемической болезни сердца у больной с синдромом Вернера. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(3):108-113. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-108-113

Контактное лицо: Олег Владимирович Бухтин, buhtin.oleg@yandex.ru.

A CLINICAL CASE OF AN ISCHEMIC HEART DISEASE WITH WERNER SYNDROME

A.V. Khripun^{1,2}, I.A. Bagaeva², E.S. Godunko^{1,2}, O.V. Bukhtin¹, A.A. Terentyev¹, A.I. Chesnikova¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

Werner's syndrome is a disease characterized by premature aging, including the earlier development of diseases of the cardiovascular system: generalized atherosclerosis, hypertension, ischemic heart disease, and the occurrence of fatal complications such as myocardial infarction, stroke, at a younger age. It is cardiovascular diseases are the main cause of death of patients with Werner syndrome, whose life expectancy does not exceed 50 years. Therefore, patients with this syndrome need regular monitoring for early detection of signs of cardiovascular diseases, an increase in the quality and duration of life.

Keywords: progeria, Werner syndrome, ischemic heart disease, myocardial infarction, atherosclerosis.

For citation: Khripun A.V., Bagaeva I.A., Godunko E.S., Bukhtin O.V., Terentyev A.A., Chesnikova A.I. A clinical case of an ischemic heart disease with Werner Syndrome. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(3):108-113. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-108-113

Corresponding author: Oleg V. Bukhtin, buhtin.oleg@yandex.ru.

Введение

Прогерия — это редкое наследственное заболевание, характеризующееся преждевременным старением [1], поражением кожи, опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы. Выделяют два варианта прогерии: детская прогерия, или синдром Хатчинсона-Гилфорда, и прогерия взрослых, или синдром Вернера. [2]

Синдром Вернера был впервые описан немецким студентом-медиком Отто Вернером в 1904 г., наблюдавшим четырех братьев и сестер в возрасте от 31 до 40 лет с сочетанием низкорослости, катаракты, склеродермии и ранним поседением волос [1, 3]. Средняя частота синдрома Вернера в мире 1:1000000, наибольшая частота встречаемости синдрома Вернера в Японии (от 1:20 000 до 1:40000). Вероятность рождения ребёнка с синдромом Вернера выше при

кровном родстве родителей. [4]

Синдром Вернера наследуется по аутосомно-рецессивному типу. [5] Причиной развития этого синдрома является мутация гена WRN, расположенного в 8-й хромосоме и кодирующего фермент геликазу. Геликаза WRN поддерживает стабильность хромосом посредством участия в репликации, репарации и рекомбинации ДНК. [1, 6] Нарушение синтеза геликазы WRN приводит к ускоренному укорочению теломер, нарушению процессов репликации и репарации ДНК, из-за чего ускоряются процессы клеточного старения. Также при синдроме Вернера происходят ускоренные изменения в метилировании ДНК, аналогичные тем, которые развиваются при нормальном старении. [3].

Клиническая картина синдрома Вернера: пациенты с синдромом Вернера нормальны при рождении, растут и развиваются без особенностей. Первые признаки заболевания появляются в возрасте 14–15 лет, при начале полового созревания. Отсутствует скачок роста в пубертатном периоде, рост пациентов с синдромом Вернера не превышает 150 см. Зачастую отставание в росте остаётся незамеченным, что затрудняет своевременную диагностику заболевания. [4] Затем происходит истончение подкожной клетчатки, черты лица становятся заострёнными, нос приобретает клювовидную форму, ротовое отверстие сужено. Конечности у пациентов с синдромом Вернера тонкие из-за атрофии подкожной клетчатки и мышц. Развивается преждевременное поседение волос. [2]

Пациенты с синдромом Вернера часто страдают болезнями сердечно-сосудистой системы: уже в молодом возрасте у них развивается генерализованный атеросклероз, причём у таких больных чаще поражаются не только крупные артерии, но и артерии мелкого калибра. [7] Атеросклероз приводит к появлению стенокардии, инфарктов миокарда, инсультов. Нередко эти заболевания сопровождаются сахарным диабетом 2 типа. Также для пациентов с синдромом Вернера характерно развитие двусторонней катаракты. [4] Различные нарушения костного метаболизма, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, проявляющиеся метастатической кальцификацией мягких тканей, являются ещё одним характерным проявлением синдрома Вернера. [3]

Риск возникновения злокачественных опухолей при синдроме Вернера также значительно выше, чем в общей популяции. Спектр злокачественных опухолей при синдроме Вернера достаточно широк, самыми частыми являются эпителиальные новообразования щитовидной железы, злокачественная меланома, менингиома, саркомы мягких тканей и костей, лейкозы [8].

Средний возраст смерти пациентов с синдромом Вернера — 54 года, основными причинами смерти являются злокачественные заболевания и инфаркт миокарда. Пациентам с синдромом Вернера рекомендованы регулярные обследования для раннего выявления сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований с целью увеличения продолжительности жизни и повышения её качества [4, 5].

Описание клинического случая

Пациентка И., 37 лет, поступила в кардиологическое отделение для больных с острым коронарным синдромом №1 ГБУ РО РОКБ с жалобами на одышку, давящие боли за грудиной, головную боль и головокружение при повышении артериального давления.

Анамнез заболевания. Пациентка наблюдается у кардиолога по месту жительства с 2020 г., когда был выявлен стеноз аортального клапана. С осени 2022 г. стала отмечать появление одышки и боли за грудиной при незначительной физической нагрузке, купирующихся самостоятельно в покое через 1–2 минуты. В январе 2023 г. пациентка была госпитализирована в стационар по месту жительства с диагнозом «острый инфаркт миокарда», проводилось медикаментозное лечение по стандартам ведения при остром коронарном синдроме (ОКС) (антикоагулянты, двойная антиагрегантная терапия, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), бета-адреноблокаторы), коронароангиография не проводилась. В марте 2023 г. пациентка была госпитализирована с диагнозом «Острый повторный инфаркт миокарда» в кардиологическое отделение ГБУ РО ЦГБ г. Каменск-Шахтинский, где была выполнена коронароангиография, произведено стентирование инфаркт-зависимых артерий (ствола левой коронарной артерии и передней межжелудочковой ветви). В последующем пациентка И. была выписана со следующими рекомендациями по терапии: ацетилсалициловая кислота 100 мг, тикагрелор 90 мг 2 раза в день, периндоприл 2,5 мг, бисопролол 5 мг, верошпирон 25 мг, аторвастатин 40 мг. Со слов пациентки, она регулярно принимала назначенную терапию, наблюдалась у врача по месту жительства, боли за грудиной и одышка не беспокоили. Настоящее ухудшение с 04.07.2023 г., когда у пациентки во время пребывания в стационаре по месту жительства на фоне интенсивного внутривенного введения цитофлавина (объём инфузии — 600–800 мл), нестабильности цифр артериального давления (АД) с тенденцией к гипертензии развился

интенсивный ангинозный приступ, сопровождавшийся отёком лёгких, повышением АД до 180/110 мм рт. ст. На выполненной ЭКГ выявлен подъём сегмента ST в отведениях V1, V2, V3, был поставлен диагноз «Острый повторный передне-перегородочный инфаркт миокарда с подъёмом ST», проведена тромболитическая терапия (пу-ролаза), купирован отёк лёгких, 05.07.2023 г. Пациентка была переведена по линии санавиации в ГБУ РО РОКБ для дальнейшего лечения.

Анамнез жизни. С 3 лет родители пациентки И. начали отмечать отставание в росте от сверстников, сниженную массу тела. В апреле 2023 г. обратилась к генетику, на основании анамнеза и объективных данных поставлен диагноз «Прогерия». В 2009 г. пациентка родила дочку путём кесарева сечения, дочка здорова. Хронические заболевания отрицает, аллергологический анамнез не отягощён.

Объективные данные

Антропометрические данные: рост — 1,45 м, масса тела — 28 кг, ИМТ=13,3 кг/м². Фенотип: кахектичное телосложение, заострённое лицо, экзофтальм, микрогнатия, клювовидный нос, истончённые кожные покровы, слабо развитая подкожно-жировая клетчатка, мышечная атрофия.

Сердечно-сосудистая система: АД = 120/75 мм рт. ст., ЧСС = 79 в мин. Патологической пульсации периферических сосудов нет. Расширения вен нет. Верхушечный толчок усиленный, определяется в V-межреберье. Тоны сердца ритмичны, приглушены, над аортальным клапаном систолический шум, проводящийся на сосуды шеи.

Дыхательная система: одышка в покое. Грудная клетка правильной формы, при перкуссии ясный легочной звук, при аускультации везикулярное дыхание, проводится во все отделы, хрипов нет, шума трения плевры нет.

Дополнительные методы исследования, проведённые в ГБУ РО РОКБ:

- ЭКГ от 05.07.2023 (при поступлении): ритм синусовый, ЧСС = 79 в мин. Очаговые изменения в миокарде передне-перегородочной области ЛЖ. Гипертрофия ЛЖ (рис.1);
- тропониновый тест 05.07.2023 (при поступлении): менее 40 нг/л (отрицательный);
- ЭхоКГ от 05.07.2023: ЛП — 32 мм, апикально — 29*38 мм, ПЖ — 17 мм, ПП апикально — 27*37 мм. КДР = 42 мм, КДО = 79 мл, ФВ = 54%. МЖП в диастолу — 13–14 мм, ЗСЛЖ в диастолу — 12–13 мм. Уплотнение стенок аорты, склеротические изменения створок аортального, митрального и трикуспидального клапана. Умеренный стеноз аортального клапана (PG макс. на АК — 64 мм рт. ст., средн. — 32 мм рт. ст.). Недостаточность аортального клапана (НАК) 2 степени, недостаточность митрального клапана (НМК) 2 ст., недостаточность трикуспидального клапана (НТК) 2 ст. Гипертрофия левого желудочка. Гипокинез задней стенки ЛЖ. Лёгочная гипертензия (расчётное давление в полости правого желудочка — 45 мм рт. ст.). Выпот в плевральных полостях: справа — 30 мм, слева — 40 мм (лёжа на спине);
- УЗИ брахиоцефальных артерий от 05.07.2023 г. — стеноз устья ВСА 60%;

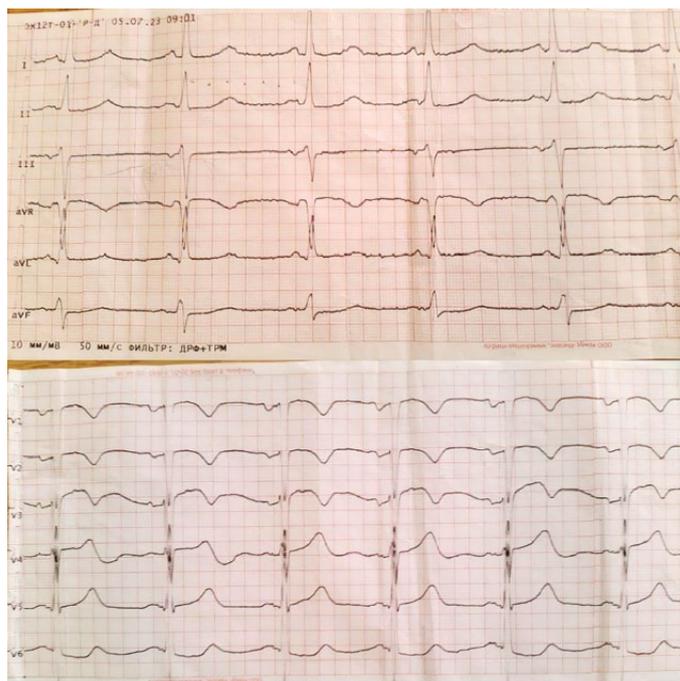


Рисунок 1. ЭКГ пациентки И. при поступлении.

- УЗИ артерий нижних конечностей от 06.07.2023г.: справа стеноз общей бедренной артерии 20%, нижней трети передней большеберцовой артерии 50–60%, слева стеноз нижней трети передней большеберцовой артерии 50–60%;
 - коронарография от 05.07.2023г.: ствол левой коронарной артерии и передняя межжелудочковая ветвь — состояние после стентирования, стенты проходимы, рестенозов нет. Диагональная ветвь, огибающая ветвь, ветвь тупого края, правая коронарная артерия — без гемодинамически значимых стенозов. Заднебоковая ветвь — стеноз средней трети 50%;
 - холтеровское мониторирование ЭКГ от 07.07.2023: синусовый ритм со средней ЧСС = 76 уд./мин., мин. ЧСС = 56 в мин., макс. ЧСС = 107 в мин. Одиночные и парные суправентрикулярные экстрасистолы (всего 18), одиночные политопные желудочковые экстрасистолы (всего 68). Достоверно клинически значимые паузы ритма не выявлены. Преходящая элевация сегмента ST в отведениях V2, aVF до 2 мм, вероятно, ишемического генеза (рис. 2).
 - общий анализ крови от 06.07.2023 г.: гемоглобин — 77 г/л, эритроциты — $2,9 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты — $13,41 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы — 1%, сегментоядерные нейтрофилы — 87%, лимфоциты — 5%, моноциты — 7%, тромбоциты — $935 \cdot 10^9$ /л;
 - биохимический анализ крови от 06.07.2023 г.: общий билирубин — 9,7 мкмоль/л, прямой билирубин — 1,6 мкмоль/л, АЛТ — 24 ЕД/л, АСТ — 18 ЕД/л, общий белок — 66 г/л, мочевины — 6,9 ммоль/л, креатинин — 31,3 мкмоль/л, глюкоза — 4,62 ммоль/л, железо — 64,8 ммоль/л, ферритин — 132,1 ммоль/л, С-реактивный белок — 5,0 мг/л, ревматоидный фактор — 3,8 г/л;
 - липидограмма от 06.07.2023 г.: общий холестерин — 3,1 ммоль/л, ЛПНП — 2,0 ммоль/л, ЛПВП — 0,91 ммоль/л, триглицериды — 1,5 ммоль/л;
 - коагулограмма от 06.07.2023 г.: АЧТВ — 32 сек., протромбиновое время — 13 сек., МНО — 1,14, протромбин по Квику — 82%, тромбиновое время — 16 сек., фибриноген по Клаусу — 3,5 г/л.
- Консультации других специалистов:
- консультация сердечно-сосудистого хирурга от 06.07.2023 г.: в настоящий момент хирургическое лечение стеноза аортального клапана не показано, рекомендованы наблюдение, контроль ЭхоКГ раз в 6 месяцев, консервативная терапия;
 - консультация гематолога от 05.07.2023 г.: необходимо проведение дифференциальной диагностики между реактивным тромбоцитозом и дебютом хронического миелопролиферативного заболевания. Рекомендованы контроль общего анализа крови, уровня ферритина, сывороточного железа, трансферрина, коагулограммы, плановое молекулярно-генетическое исследование JAK2, CALR, MPL, УЗИ ОБП, повторная консультация гематолога.
- На основании жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра, данных лабораторных и инструментальных исследований поставлен диагноз: «Основной: ИБС. Нестабильная прогрессирующая стенокардия. Тромболитическая терапия (пуролаза) по поводу ОКС с подъёмом сегмента ST. ПИКС (01.2023, 03.2023). Состояние после стентирования ствола ЛКА, ПМЖВ (03.2023). Стеноз заднебоковой ветви 50% по данным коронарографии от 05.07.2023 г. Осложнения: ОССН III. Отёк лёгких от 04.07.2023. Дву-

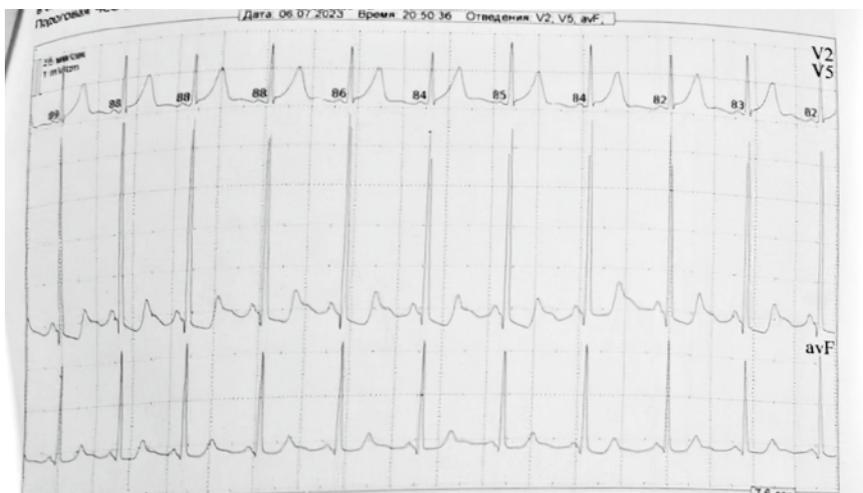


Рисунок 2. Преходящая элевация ST в отведении V2 на холтер-ЭКГ.

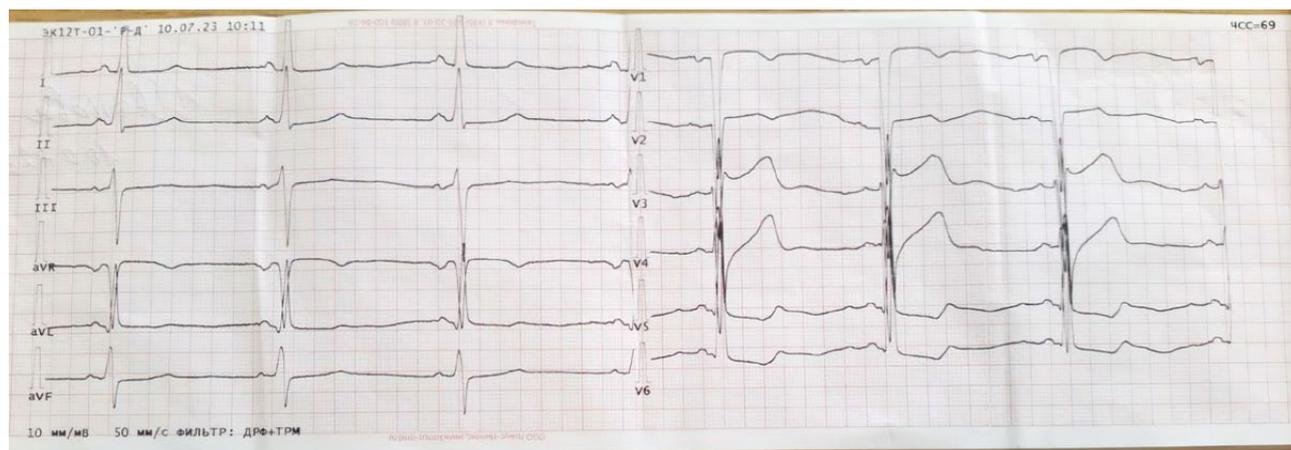


Рисунок 3. ЭКГ пациентки И. от 10.07.2023 г.

сторонний гидроторакс. Легочная гипертензия 1 ст. ХСН 2Б, ФК III. Фоновый: Артериальная гипертензия 3 стадии, риск 4 (очень высокий). Сопутствующий: Умеренный стеноз аортального клапана (PG средний 32 мм рт. ст.). НАК 2 ст., НМК 2 ст., НТК 2 ст. Прогерия (синдром Вернера). Анемия сложного генеза средней степени тяжести. Тромбоцитоз».

Было назначено следующее лечение: тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки, утром и вечером, ацетилсалициловая кислота 100 мг вечером, аторвастатин 40 мг вечером, периндоприл 5 мг утром, бисопролол 5 мг утром, верошпирон 100 мг утром, фуросемид 20 мг в/в струйно, омега-3 20 мг 2 раза в день, утром и вечером.

ЭКГ в динамике от 10.07.2023 г.: синусовый ритм с ЧСС 69, без существенной динамики (рис. 3)

ЭхоКГ в динамике от 10.07.2023 г.: ЛП — 28 мм, апикально — 29*38 мм, ПЖ — 17 мм, ПП апикально — 27*37 мм. КДР = 42 мм, КДО = 79 мл, ФВ = 55%. МЖП в диастолу: 13-14 мм, ЗСЛЖ в диастолу — 12-13 мм. Уплотнение стенок аорты, склеротические изменения створок аортального, митрального и трикуспидального клапана. Умеренный стеноз аортального клапана (PG макс. на АК — 64 мм рт. ст., средн. — 32 мм рт. ст.). НАК 2 степени. НМК 2 ст., НТК 2 ст. Гипертрофия левого желудочка. Гипокинез задней стенки ЛЖ. Легочная гипертензия (расчётное давление в полости правого желудочка 45-50 мм рт. ст.). Выпот в плевральных полостях не визуализируется.

Пациентка была выписана с улучшением состояния: уменьшилась одышка, боли за грудной отсутствовали, достигнут целевой уровень АД <130/80 мм рт. ст., регрессировал двусторонний гидроторакс. При выписке пациентке И. рекомендованы наблюдение у врача по месту жительства, коррекция факторов риска: контроль АД <130/80 мм рт. ст., ЛПНП <1,0 ммоль/л, при-

ём следующих препаратов: ацетилсалициловой кислоты 100 мг вечером, тикагрелор 90 мг 2 раза в день, утром и вечером, бисопролол 5 мг утром, периндоприл 2,5 мг утром, спиронолактон 50 мг утром, торасемид 5 мг утром, аторвастатин 40 мг вечером, эзетимиб 10 мг утром, омега-3 20 мг 2 раза в день, утром и вечером, повторное проведение ЭхоКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, липидограммы через 1 месяц.

Заключение

Синдром Вернера проявляется ускоренным старением организма. Пациенты с синдромом Вернера имеют большую предрасположенность к заболеваниям сердечно-сосудистой системы. В частности, у данной пациентки были выявлены признаки генерализованного атеросклероза: поражены не только коронарные артерии, но и внутренние сонные артерии, артерии обеих нижних конечностей. Генерализованный атеросклероз приводит к увеличению риска развития таких грозных осложнений, как инфаркт миокарда или инсульт, которые становятся основной причиной смерти данных пациентов. В связи с этим необходима ранняя диагностика синдрома Вернера и постоянное наблюдение пациентов с этим заболеванием для своевременного выявления сердечно-сосудистых заболеваний, тщательный подбор антигипертензивной и холестеринснижающей терапии, контроль АД <130/80 мм рт. ст., целевого значения ЛПНП в соответствии с индивидуальным уровнем риска.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Oshima J, Sidorova JM, Monnat RJ Jr. Werner syndrome: Clinical features, pathogenesis and potential therapeutic interventions. *Ageing Res Rev.* 2017;33:105-114. DOI: 10.1016/j.arr.2016.03.002
2. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и теломеразный комплекс. Основные клинические проявления генетического сбоя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2015;14(1):70-77. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-1-70-77
3. Голоунина О.О., Фадеев В.В., Белая Ж.Е. Наследственные синдромы с признаками преждевременного старения. *Остеопороз и остеопатии.* 2019;22(3):4-18. DOI: 10.14341/osteol2331
4. Rincón A, Mora L, Suarez-Obando F, Rojas JA. Werner's Syndrome: Understanding the Phenotype of Premature Aging-First Case Described in Colombia. *Case Rep Genet.* 2019;2019:8538325. DOI: 10.1155/2019/8538325
5. Metwally S, El Ahwal L, Zaghlol K, Alwan N, Gabar R. Werner Syndrome: A Case Report of Two Brothers of Pangeria. *Intern Med.* 2019;9:308. DOI: 10.35248/2165-8048.19.9.308.
6. Tsuge K, Shimamoto A. Research on Werner Syndrome: Trends from Past to Present and Future Prospects. *Genes (Basel).* 2022;13(10):1802. doi: 10.3390/genes13101802
7. Chen L, Oshima J. Werner Syndrome. *J Biomed Biotechnol.* 2002;2(2):46-54. doi: 10.1155/S1110724302201011
8. Tokita M, Kennedy SR, Risques RA, Chun SG, Pritchard C, Oshima J, et al. Werner syndrome through the lens of tissue and tumour genomics. *Sci Rep.* 2016;6:32038. doi: 10.1038/srep32038

Information about the authors

Информация об авторах

Хрипун Алексей Валерьевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный кардиолог МЗ Ростовской области, заместитель главного врача по медицинской части ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», директор регионального сосудистого центра. Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: khripoun1@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6765-2837.

Багаева Инна Алхазовна, заведующая кардиологическим отделением регионального сосудистого центра, ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница». Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: inbagaeva@yandex.ru.

Годунко Елена Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-кардиолог регионального сосудистого центра, ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: godunko@list.ru.

Бухтин Олег Владимирович, ординатор кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: buhtin.oleg@yandex.ru ORCID: orcid.org/0009-0000-2686-9650.

Терентьев Андрей Алексеевич, ординатор кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: andrey16113@gmail.com.

Чесникова Анна Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный терапевт Южного федерального округа. Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: rostov-ossn@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9323-592X.

Khripun Alexey V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases No. 1 of the Rostov State Medical University, Chief Freelance Cardiologist of the Ministry of Health of the Rostov Region, Deputy Chief Physician for the Medical Department of the Rostov Regional Clinical Hospital, Director of the Regional Vascular Center. Rostov-on-Don, Russia. E-mail: khripoun1@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6765-2837.

Bagaeva Inna A., head of the cardiology department of the regional vascular center, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: inbagaeva@yandex.ru.

Godunko Elena S., Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Internal Diseases No. 1 of the Rostov State Medical University, cardiologist of the regional vascular center, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: godunko@list.ru.

Bukhtin Oleg V., Resident of the Department of Internal Diseases No. 1 of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: buhtin.oleg@yandex.ru ORCID: 0009-0000-2686-9650.

Terentyev Andrey A., Resident of the Department of Cardiology, Rheumatology and Functional Diagnostics of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: andrey16113@gmail.com.

Chesnikova Anna I., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 1, Rostov State Medical University, chief freelance therapist of the Southern Federal District. Rostov-on-Don, Russia. E-mail: rostov-ossn@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9323-592X.

Получено / Received: 21.07.2023

Принято к печати / Accepted: 29.07.2023

© Коллектив авторов, 2023

DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-114-123

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТРОМБОЦИТОЗОВ (ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ)

Ю.В. Шатохин, И.В. Снежко, Е.В. Бурнашева, А.А. Мацуга, Е.В. Рябикина, Е.В. Дегтерева

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Тромбоцитоз (повышение уровня тромбоцитов в периферической крови выше $450 \times 10^9/\text{л}$) имеет разные причины и механизмы формирования: может быть семейным, первичным (клональным), вторичным (реактивным). Умение интерпретировать показатели периферической крови, знание основных дифференциально-диагностических критериев заболеваний, сопровождающихся тромбоцитозом, позволяют врачу провести необходимый объём обследования для определения причины тромбоцитоза. Уточнение характера тромбоцитоза является очень важным, поскольку клональный тромбоцитоз чаще сопровождается развитием тромботических осложнений и требует более активного терапевтического вмешательства, проведения специфической терапии. Своевременная постановка диагноза позволяет предупредить развитие тромбозов, улучшает прогноз, качество жизни и выживаемость пациентов.

Ключевые слова: тромбоцитоз, наследственный, первичный (клональный), вторичный, реактивный, миелопролиферативные заболевания, дифференциальная диагностика тромбоцитоза, тромбозы.

Для цитирования: Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Бурнашева Е.В., Мацуга А.А., Рябикина Е.В., Дегтерева Е.В. Дифференциальная диагностика тромбоцитозов (лекция для практикующих врачей). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(3):114-123. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-114-123

Corresponding author: Ирина Викторовна Снежко, i.snezhko@mail.ru

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THROMBOCYTOSIS (LECTURE FOR PRACTITIONERS)

Yu.V. Shatokhin, I.V. Snezhko, E.V. Burnasheva, A.A. Matsuga, E.V. Ryabikina, E.V. Degtereva

Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia

Thrombocytosis (an increase in the level of platelets in the peripheral blood above $450 \times 10^9/\text{l}$) has different causes and mechanisms of formation: it can be familial, primary (clonal), secondary (reactive). The ability to interpret peripheral blood parameters, knowledge of the main differential diagnostic criteria for diseases accompanied by thrombocytosis, allow the doctor to conduct the necessary examination to determine the cause of thrombocytosis. Clarification of the nature of thrombocytosis is very important, since clonal thrombocytosis is more often accompanied by the development of thrombotic complications and requires more active therapeutic intervention, specific therapy. Timely diagnosis helps to prevent the development of thrombosis, improves the prognosis, quality of life and survival of patients.

Keywords: thrombocytosis, hereditary, primary (clonal), secondary, reactive, myeloproliferative diseases, differential diagnosis of thrombocytosis, thrombosis.

For citation: Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Burnasheva E.V., Matsuga A.A., Ryabikina E.V., Degtereva E.V. Differential diagnosis of thrombocytosis (lecture for practitioners). *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(3):114-123. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-114-123

Corresponding author: Irina V.Snezhko, i.snezhko@mail.ru

Во врачебной практике исследование общего анализа крови (ОАК) с подсчётом количества тромбоцитов (Plt) является необходимым условием правильной постановки диагноза и, соответственно, определения оптимальной тактики ведения пациента. Достаточно часто в клинической

практике врачам приходится сталкиваться с повышенным уровнем тромбоцитов в крови — тромбоцитозом, под которым понимается повышение количества $\text{Plt} > 450\,000 / \text{мкл}$ ($>450 \times 10^9/\text{л}$).

Известно, что Plt образуются в костном мозге из мегакариоцитов (МКЦ) путём отшнуровывания

участков цитоплазмы (поэтапное образование: гемопоэтическая стволовая клетка — полипотентная клетка предшественница — колониобразующая единица смешанная — мегакариобласт — промегакариоцит — МКЦ — Plt) при непосредственном стимулирующем воздействии полипептидного гормона тромбопоэтина (ТПО), образующегося в печени, почках, мышечной ткани. Чем больше образуется Plt, тем сильнее тормозится синтез ТПО. Однако тромбоцитопоз регулируют не только ТПО, но и интерлейкины 3,6,7,9,11,13 (специфическая регуляция), а также гормоны — адренотропный (АКТГ), адреналин, возбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы (неспецифическая регуляция). Период созревания Plt в костном мозге составляет 8 дней. Plt — это мелкие бесцветные, безъядерные клетки диаметром 2–4 мкм, объемом 6–9 мкм³. Форма Plt — овальная, круглая, сферическая или дискоидная (в неактивном состоянии), при активации эти клетки приобретают звездчатую форму. Тромбоциты имеют достаточно «нежное» строение, быстро разрушаются во внешней среде, несмотря на двуслойную мембрану. 67% этих клеток циркулирует в крови, 23% — располагается пристеночно, фиксируясь на поверхности эндотелиальных клеток. Продолжительность пребывания Plt в кровотоке составляет в среднем 9–11 дней, затем они подвергаются разрушению в печени, лёгких и селезёнке. В норме треть вышедших из костного мозга Plt депонируется в селезёнке. Небольшие молекулы, нуклеиновые кислоты, липидные медиаторы и белки хранятся в различных органеллах Plt (альфа-гранулах, плотных гранулах и лизосомальных везикулах). После активации Plt претерпевают резкие изменения формы и высвобождают эти биологически активные вещества во внеклеточную среду в их растворимом виде или заключенными в биоактивные микровезикулы. Физиологическая плазменная концентрация Plt составляет 180–360 × 10⁹/л (150–400 × 10⁹/л) [1,2].

Основная роль Plt традиционно отводится участию в реакциях гемостаза. Plt активируются в месте повреждения сосудов, образуют «тромбоцитарную пробку», которая представлена агрегатами клеток (начальный гемостатический ответ) для остановки кровотечения. Функциями Plt являются адгезия (способность прилипать к чужеродным и собственным изменённым /повреждённым стенкам сосудов), агрегация, агглютинация (тромбоцитарная «коалиция», способность склеиваться) вазотрофическая функция (заживление и регенерация повреждённых тканей, выделение в них факторов роста, которые стимулируют деление и рост клеток, то есть влияют на тонус микрососудов и проницаемость стенок), прокоагулянтная активность, то есть участие в процессе свёртывания крови (повыше-

ние выработки тромбина, предоставление своей поверхности для ускорения ключевых реакций плазменного гемостаза) [1,2].

В последние годы появились данные о негемостатической роли Plt и их активном участии в реакциях воспаления. Эти функции Plt предопределены их антиген-представляющей ролью, способностью к активации и секреции различных иммуномодулирующих цитокинов и хемокинов. Выбрасываемые медиаторы привлекают и модулируют активность циркулирующих лейкоцитов. Кроме этого, активированные Plt могут напрямую взаимодействовать с вирусными рецепторами. Результатом этого взаимодействия является, в том числе, образование тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов, фокусирование нейтрофилов в местах повреждения и создание каркаса для образования внеклеточных ловушек антигенов. Plt снижают концентрацию провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа, IL-6). При различных вирусных инфекциях, включая вирус Денге, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гриппа и SARS-CoV-2, отмечено повышение активности Plt, что приводит к секвестрации вирусных частиц, ограничивает распространение вируса в организме человека. Важной является локализация в α-гранулах вирус-специфического иммуноглобулина G (IgG), который способен нейтрализовать *in vitro* и *in vivo* цитомегаловирус (ЦМВ), вирус гриппа A[3].

Активация и повышенная выработка Plt наблюдаются при различных состояниях. Можно выделить тромбоцитоз физиологический (при физической нагрузке, беременности, у новорождённых и грудных детей), реактивный (вторичный), автономный (первичный) — клональный и семейный. У детей тромбоцитоз наблюдается часто и встречается у 13% новорождённых, 36% детей в первый месяц жизни и у 13% — в возрасте от 6 до 11 месяцев [4]. У взрослых тромбоцитоз обнаруживается менее чем у 1% популяции, причём при повторном обследовании у большинства пациентов количество Plt нормализуется. При этом количество пациентов с сохраняющимся тромбоцитозом при втором исследовании в 10 раз выше (50% против 5%) при исходном уровне Plt более 600 × 10⁹/л [5].

Реактивный тромбоцитоз развивается вторично по отношению к другим патологическим состояниям или реакциям организма человека. Для него характерно повышение уровня Plt вследствие процессов, которые являются внешними по отношению к мегакариоцитам, вследствие неспецифической активации продукции ТПО (гормона, который регулирует деление, созревание и выход в кровь Plt), что стимулирует выработку значительного количества

Plt без нарушения их функциональных свойств. Механизмы реактивного тромбоцитоза варьируются в зависимости от основной причины и могут включать повышенную пролиферацию / созревание МКЦ, ускоренное высвобождение Plt и / или сниженную их секвестрацию / увеличение продолжительности жизни Plt. Например, аспления связана со снижением секвестрации тромбоцитов. Потеря крови / дефицит железа приводят к повышенной пролиферации клеток-предшественниц, которые являются общими как для Plt, так и для эритроцитов (Er). При инфекциях и воспалительных процессах повышенная выработка некоторых провоспалительных цитокинов стимулирует пролиферацию МКЦ, созревание и / или ускоренное высвобождение Plt из костного мозга. Реактивный тромбоцитоз обычно не увеличивает риск развития тромботических или геморрагических осложнений, если только пациенты не имеют тяжёлых заболеваний артерий или длительное время не находятся в неподвижности. При вторичном тромбоцитозе количество Plt обычно < 1000000 /мкл ($< 1000 \times 10^9$ /л), и причину этих отклонений можно установить, исходя из анамнеза и объективного обследования (возможно, с применением подтверждающих исследований) [5,6].

Автономный (первичный) тромбоцитоз вызывается внутренними клеточными механизмами (то есть процессами, которые лежат внутри МКЦ или клеток-предшественников тромбоцитарного ряда кроветворения), возникает при наличии дефекта самих гемопоэтических стволовых клеток, которые являются опухолевыми в случае хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ), имеют повышенную чувствительность к ТПО и мало зависят от экзокринной (внешней) стимуляции. Производство Plt в данном случае является неконтролируемым процессом, сами Plt при этом функционально дефектны, что проявляется нарушением их взаимодействие с другими клетками и субстанциями, которые стимулируют образование тромбов.

Большинство автономных тромбоцитозов у взрослых являются клональными (то есть злокачественными) и вызваны приобретёнными (соматическими) мутациями генов, которые регулируют тромбоцитопоэз (например, JAK2, CALR или MPL), связаны с миелопролиферативными новообразованиями (MPN) или другими гематологическими злокачественными неоплазиями. Тромбоцитоз у младенцев и детей может быть вызван приобретёнными мутациями или (реже) унаследованными генетическими аномалиями, связанными с семейными синдромами тромбоцитоза [1,2,5].

Причины тромбоцитоза варьируются в зависимости от характеристик, изучаемых популя-

ций: например, различаются у амбулаторных и госпитализированных пациентов, у младенцев и взрослых. В большинстве случаев тромбоцитоз во всех возрастных группах и клинических условиях является реактивным состоянием. Наиболее частые причины реактивного тромбоцитоза представлены в таблице 1 [1,2,5,6].

Развитие тромбоцитоза после спленэктомии и при асплении обусловлено ролью селезёнки в регуляции Plt, прежде всего как основного места их разрушения. После спленэктомии у 75–82% пациентов возникает реактивный тромбоцитоз с максимальным количеством Plt через 1–3 недели после операции и нормализацией в течение последующих нескольких недель или месяцев, в редких случаях тромбоцитоз сохраняется несколько лет. При уровне Plt выше $600\text{--}800 \times 10^9$ /л у 5% пациентов возникают венозные постспленэктомические тромбозы, значительно реже — артериальные тромбозы. Помимо спленэктомии (по поводу травмы, опухоли, аутоиммунной тромбоцитопении, микросфероцитоза), причиной аспления могут быть генетические заболевания (гетеротаксический синдром) или нарушение функции селезёнки (серповидно-клеточная анемия, эмболизация сосудов селезенки, амилоидоз селезёнки). При асплении резко увеличивается риск развития сепсиса, вызванного инкапсулированными бактериями (пневмококк, менингококк, *Haemophilus influenzae*), что требует вакцинации и антибактериальной профилактики при планирующихся оперативных вмешательствах [1,2,5,6].

Представляет интерес значение интерлейкина-6 (IL-6) в развитии тромбоцитоза при ряде заболеваний. IL-6 обладает мощной тромбопоэтической функцией. Показано, что он индуцирует мегакариоцитопоэз *in vitro* и тромбоцитоз *in vivo*, играет ключевую роль в иммунном ответе, гемопоэзе и формировании острофазовой реакции, принимает участие в патогенезе различных воспалительных, аутоиммунных и онкологических заболеваний, а именно множественной миеломы, ревматоидного артрита, болезни Кастлемана, саркомы Капоши, мезангиопролиферативного гломерулонефрита, псориаза, сепсиса и остеопороза. Выяснено, что концентрации интерлейкина-6 (IL6) в сыворотке, плазме, плевре и синовиальной жидкости увеличиваются у пациентов с воспалительными заболеваниями (например, при ревматоидном артрите и др.). При таких солидных опухолях, как рак кишечника, лёгкого, почек, яичников, шейки матки и эндометрия, злокачественная мезотелиома, прогноз заболевания при тромбоцитозе ухудшался. Это связано с тем, что Plt играют важную роль в развитии метастазирования за счёт активации мегакариоцитопоэза и развития агрегатов опухолевых клеток

Таблица 1

Возможные причины реактивного тромбоцитоза

| |
|---|
| Неопухолевые гематологические состояния |
| Острая кровопотеря |
| Острая гемолитическая анемия |
| Хроническая железодефицитная анемия |
| Выздоровление после тромбоцитопении, спровоцированной алкоголем или дефицитом витамина В ₁₂ |
| Эффект после лечения первичной тромбоцитопенической пурпуры |
| Опухолевые состояния |
| Метастатический рак |
| Опухоли (рак желудка, яичников, лёгких, поджелудочной железы, лимфома, болезнь Ходжкина, особенно нейробластома, гепатобластома) |
| Лимфома |
| Феномен рикошета после миелосупрессии после исключения миелосупрессивного агента |
| Острые и хронические заболевания |
| Ревматические заболевания (ревматоидный артрит, юношеский ревматоидный артрит; спондилоартрит) |
| Аутоиммунные заболевания (болезнь Шенлейн-Геноха, системный васкулит, коллагенозы) |
| Хроническое воспалительное заболевание кишечника (язвенный колит) |
| Хронические воспалительные заболевания печени |
| Целиакия |
| Болезнь Кавасаки |
| Невротический синдром |
| РОEMS-синдром, болезнь Кастлемана |
| Саркоидоз |
| Повреждение тканей |
| Термические ожоги |
| Серьезная травма |
| Переломы костей |
| Острый панкреатит |
| Хирургические вмешательства, сопровождающиеся большой операционной травмой, особенно при заболеваниях с обширными некрозами тканей (послеоперационный период) |
| Состояние после спленэктомии, гипоспленизм или отсутствие селезёнки |
| Функциональная аспления (например, серповидно-клеточная анемия) |
| Инфекции |
| Острые и хронические инфекции: бактериальные (воспаление лёгких, менингит), вирусные (гепатиты, энцефалиты, вирусные поражения ЖКТ, COVID-19), паразитарные, грибковые (кандидоз, аспергиллез) |
| Туберкулез |
| Острые вирусные инфекции (в том числе детские) |
| Другие причины |
| Физические нагрузки |
| Аллергические реакции |
| Реакция на медикаменты |
| Винкристин, эпинефрин, глюкокортикостероиды, антимикотики, витамин В ₁₂ , эритропоэтин, андрогены, симпатомиметики (адреналин, изопреналин, изадрин), интерлейкин-6, all-trans-ретиноевая кислота, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, ТПО |

с Plt. Развитию тромбоцитоза при этой патологии способствует распад опухоли, кровотечения, появление дефицита железа [5,6,7].

При HHV-8 (HumanHerpesVirus 8, герпес-вирус саркомы Капоши (KSHV)) — ассоциированных заболеваниях (мультицентрический вариант болезни Кастлемана-МБК, саркома Капоши, первичная лимфома серозных оболочек) выработка вирусного интерлейкина-6 (vIL-6) обуславливает формирование системных симптомов заболевания, включая РОEMS-синдром (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная гаммапатия, поражения кожи). Этот синдром вызывается, по всей вероятности, циркулирующими в крови иммуноглобулинами вследствие дефекта плазматических клеток. Регресс системных симптомов (в том числе РОEMS синдрома, тромбоцитоза) после анти IL-6 терапии доказывает определяющую роль IL-6 в развитии этих состояний [8,9].

Кроме того, интерлейкин-6 (IL-6) играет важную роль в развитии реактивного тромбоцитоза в острой фазе туберкулёза. Ситуация с туберкулёзом в мире постоянно ухудшается из-за появления штаммов *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью и практически не поддающихся лечению штаммов *M. tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью. Это является причиной ежегодно фиксируемых 1,4 миллиона смертей и 8,7 миллиона новых случаев заболевания. У пациентов с туберкулёзной инфекцией была показана корреляция более высокой концентрации IL-6 в сыворотке крови с реактивным тромбоцитозом, более обширными рентгенологическими изменениями и симптомами в виде лихорадки, ночной потливости, потери веса, чем у пациентов с туберкулезом при нормальном количестве Plt. Это позволило сделать вывод о том, что концентрация IL-6 в плазме может служить маркером для оценки активности заболевания с точки зрения клеточной иммунной реакции [10].

Обычно уровень Plt при реактивных тромбоцитозах $< 1000 \times 10^9$ /л, но изредка может быть выше. Морфология Plt и их функциональная активность нормальны. Количество МКЦ в костном мозге увеличено, их морфология остается нормальной.

Риск тромбообразования и кровоточивости при реактивных тромбоцитозах, как правило, значимо не повышается. По мнению ряда авторов, профилактика указанных осложнений требуется лишь при значительном повышении уровня Plt в крови более 1000×10^9 /л, например, после спленэктомии, когда целесообразно назначать антиагреганты коротким курсом. Однако оценка факторов риска развития тромбоэмболических осложнений должна проводиться в каждом конкретном случае с учётом возрас-

та, наличия тромбозов в анамнезе, сердечно-сосудистых заболеваний и т.д. Излечение основного заболевания, вызвавшего тромбоцитоз, приводит к нормализации уровня Plt [1,2,5,6].

Редким наследственным синдромом, который проявляется только тромбоцитозом (отсутствуют лейкоцитоз или полицитемия) является **семейный тромбоцитоз (СТ)** (семейная эссенциальная тромбоцитемия), который характеризуется высокой пенетрантностью, поликлональным кроветворением, гетерогенностью по генетическим маркерам и клинико-лабораторным данным. Причинами СТ могут быть мутации гена ТПО (в настоящее время описано 4 мутантных аллеля) и генов тромбопоэтиновых рецепторов (MPL и JAK-2). При гомозиготном наследовании нередко развивается гипертромбоцитоз с тромботическими и геморрагическими осложнениями, однако подавляющее большинство пациентов гетерозиготны, и тромбоцитоз у них выражен умеренно. Суммарно перечисленные мутации выявляются в 10–20% случаев, поэтому влияние каждой из них на течение заболевания определить затруднительно [11].

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки. ХМПЗ характеризуются пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки гемопоэтических клеток и сопровождаются изменением показателей периферической крови. Согласно классификации миелоидных новообразований ВОЗ (2016), выделяют хронический миелолейкоз (ХМЛ), хронический нейтрофильный лейкоз, истинная полицитемия (ИП), первичный миелофиброз (ПМФ), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), хронический эозинофильный лейкоз, миелопролиферативное новообразование неклассифицируемое (диагноз исключения). Среди миелопролиферативных/миелодиспластических заболеваний выделяют хронический миеломоноцитарный лейкоз, атипичный хронический миелоидный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз [12].

При ХМПЗ показано, что предрасположенность к болезни реализуется под воздействием внешних факторов, повреждающих геном нормальной гемопоэтической клетки и приводящих к её злокачественной трансформации. Первичным гуморальным регулятором продукции тромбоцитов является тромбопоэтин, который селективно индуцирует тромбоцитоз *in vivo*. Генетические перестройки играют важную роль в патогенезе ХМПЗ. Мутации генов тромбопоэтиновых рецепторов MPL и JAK-2 выявляются при тромбоцитозе у большинства больных ХМПЗ.

Таблица 2

Дифференциально-диагностические клиничко-лабораторные признаки ХМПЗ

| Клиничко-лабораторные признаки | ЭТ | ИП | ПМФ | ХМЛ | МДС |
|---------------------------------------|---|---|---|--|---|
| Вазомоторные симптомы | ++ | +++ | ++ | - | - |
| Плеторический синдром | - | +++ | + | - | - |
| Конституциональные симптомы | + | ++ на поздних стадиях | +++ | ++ на поздних стадиях | ++ |
| Тромбозы необычные, любой локализации | +++, у 11-25% | +++, у 12-39% | у 48% | не характерны | - |
| Геморрагический синдром | +++ | ++ | 12% на поздних стадиях | + на поздних стадиях | ++ |
| Спленомегалия | - | ++ | +++ у >90% больных | ++ у >75% больных | Умеренная |
| Портальная гипертензия | + | ++ | в 10-20% случаев | | |
| Эритроцитоз | +/- | +++ | ++ эритремическая форма | - | - |
| Лейкоцитоз | +/- | ++ | Со сдвигом влево до метамиелоцитов и миелоцитов | Со сдвигом влево до миелоцитов, промиелоцитов, иногда бластов, часто эозинофилия и базофилия | Бластные клетки |
| Тромбоцитоз | ++++ | ++ | ++ тромбоцитемическая форма | + | + |
| Нормобласты | - | - | ++ | - | - |
| Каплевидные эритроциты | - | - | ++ | - | - |
| Анемия | В стадии пост ЭТ миелофиброза | В стадии пост-ИП миелофиброза | ++ на поздних стадиях | ++ на поздних стадиях | +++ рефрактерная к противоанемической терапии |
| Мочевая кислота | -/+ | + | У 40% урикемия, урикозурия | ↑↑ | +/- |
| ЛДГ | | | ↑↑ | ↑ | |
| Щелочная фосфатаза нейтрофилов | | | ↑↑ | ↓ | |
| В миелограмме | Панцитоз Гиперплазия МКЦ-ного ростка | Гиперплазия 3-х ростков, преимущественно эритроидного | «Сухая» пункция | Резкая гиперплазия и омоложение миелоидного ростка, ↑ эозинофилов и базофилов | Признаки дисплазии эритроидного ростка, ↑ количество кольцевых сидеробластов |
| Трепанобиопсия | Пролиферации МКЦ с преобладанием крупных и гигантских МКЦ со зрелой морфологией | Гиперплазия трёх ростков кроветворения | Коллагеновый или ретикулиновый фиброз | То же | Превалирование жировой ткани при гипопластическом варианте |
| Генетические исследования | JAK2V617F ++ | JAK2 V617F +++ | JAK2 V617F ++ | Хромосомная аномалия t(9; 22), Ph-хромосома Определение химерного гена BCR/ABL | Изменения хромосомы 7 и множественные аберрации, ассоциация с неблагоприятным прогнозом |

25–50% пациентов с ХМПЗ имеет точечную мутацию в гене JAK2V617F, что приводит к развитию повышенной чувствительности клеток-предшественниц к цитокинам и тромбопоэтину, далее — к гиперплазии миелоидного ростка (в том числе мегакариоцитарного ряда клеток) [12,13].

Наличие тромбоцитоза в сочетании с определёнными клинико-лабораторными проявлениями позволяют заподозрить ХМПЗ (табл. 2) [12,13].

Важными диагностическими признаками ИП и эритремической стадии ПМФ являются вазомоторные симптомы, связанные с плеторическим синдромом («плетора» — полнокровие). Характерно увеличение массы циркулирующих эритроцитов (Er), что приводит к появлению жалоб на головокружение, головные боли, ухудшение зрения, кожный зуд (особенно после водных процедур), приступы стенокардии. Нарушения микроциркуляции, характерные для ИП и ЭТ, проявляются эритромелалгиями (приступобразные покраснения пальцев рук и ног, которые сопровождаются болью, жжением), парестезиями, нарушением зрения, перемежающейся хромотой, приапизмом (очень редко), более частым развитием язвенной болезни желудка при ИП. Миелопролиферативный синдром включает лейкоцитоз, тромбоцитоз конституциональный — лихорадку, потливость, потерю веса, боли в костях. При ИП важным диагностическим критерием является снижение уровня эндогенного эритропоэтина ниже нижней границы нормы. Если же показатель субнормальный, то требуется поиск мутации гена JAK2 в экзоне 12 [12,13].

Было показано, что при ПМФ повышение уровня Plt коррелирует с частотой развития тромбозов. В то время как при ИП и ЭТ многочисленными исследованиями не была доказана роль концентрации Plt в развитии тромбозов, однако высокий тромбоцитоз (более $1000 \times 10^9/\text{л}$) является риском для геморрагических осложнений из-за развития приобретенного синдрома Виллебранда [1,12,13].

При тромбоцитозе ведущим в диагностике ХМЛ является выявление транслокации t(9;22) (q34;q11) (Ph-хромосомы) при цитогенетическом исследовании клеток костного мозга, выявление химерного гена BCR/ABL при молекулярно-цитогенетическом исследовании (FISH-методом). Тромбоцитоз возможен при МДС с изолированной делецией 5q и рефрактерной анемии с кольцевыми сидеробластами.

Выявление мутации в генах JAK2, MPL, CALR, BCR/ABL свидетельствует о клональном характере заболевания и помогает в дифференциальной диагностике ИП, ЭТ, ПМФ, ХМЛ от ряда других миелоидных неоплазий, а также вторичных эритроцитозов и тромбоцитозов (табл. 3) [1,12,13].

Диагноз Ph-негативное МПЗ, особенно при отсутствии мутаций JAK2, MPL, устанавливают после исключения других заболеваний, в первую очередь ХМЛ.

При СТ мутация JAK246/1 служит фактором риска для мутации JAK2 V617F, которая характерна для ИП, ПМФ, ЭТ. Это может объяснять возникновение описанных в литературе случаев различных МПН у членов одной семьи [5,6].

Обследование пациента при впервые вы-

Таблица 3

Встречаемость мутаций и их прогностическое значение при ХМПЗ

| Мутации\нозоологии | ЭТ | ИП | ПМФ | СТ | ХМЛ |
|--|--|---|--------|----|-----|
| JAK2V617F высокая аллельная нагрузка — пожилой возраст, ↑Hb, лейкоцитоз и тромбоцитопения | 55% высокая аллельная нагрузка — увеличение риска артериальных тромбозов и низкий риск прогрессии в пост-ЭТ МФ | 96% высокая аллельная нагрузка — появление симптомов интоксикации и часто трансформация в пост-ИП миелофиброз | 45–68% | + | – |
| JAK2Экзон12 эритропоэтин субнормальный, более молодой возраст на момент диагностики | Редко | 2% | Редко | – | – |
| MPLW515L/K в экзоне 10 — ассоциирована с пожилым возрастом, женским полом, низким Hb и числом Plt | 4% | редко | 8% | + | – |
| MPLS505N | + | | | + | – |
| Изолированная в экзоне 9 гена CALR, более низкий риск тромбозов и более высокая выживаемость в сравнении с мутированным геном JAK2 | 67% | – | 88% | | – |

явленном тромбоцитозе должно быть в первую очередь нацелено на выявление причин реактивного тромбоцитоза. Оно включает следующее:

- первичный осмотр со сбором анамнеза, исследованием объективного статуса пациента с обязательным определением размеров печени и селезенки, оценкой жалоб пациента;
- общий анализ крови, развернутый, с визуальным исследованием мазков, для морфологической характеристики гранулоцитов (нарушение созревания нейтрофилов со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов, базофилия, эозинофилия), выявления патологии размеров и формы тромбоцитов, эритроцитов, наличия нормобластов, дополнительно исследуется уровень ретикулоцитов;
- биохимический анализ крови: билирубин (прямой и непрямой), АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, электролиты (калий, натрий, кальций, фосфор);
- определение концентрации сывороточного железа, ферритина, трансферрина, фолиевой кислоты, витамина В₁₂, уровня эритропоэтина при наличии анемии;
- исследование уровня СРБ количественно;
- УЗИ или КТ органов брюшной полости;
- Фиброгастродуоденоскопию для выявления причин вторичного тромбоцитоза на фоне патологии желудочно-кишечного тракта, а также при наличии признаков портальной гипертензии с варикозным расширением вен пищевода и желудка, что может быть при ХМПЗ в фазе посттромбоцитомического миелофиброза;
- колоноскопию в целях исключения опухолевого поражения толстого кишечника;
- рентгенографию или КТ органов грудной клетки для исключения вторичного тромбоцитоза на фоне хронических заболеваний и новообразований лёгких;
- консультации гинеколога и уролога;
- проведение исследований, направленных на обнаружение онкопроцесса в органах малого таза;
- при подозрении на конкретную нозологию — дополнительные исследования [13].

Ключи к разгадке причины тромбоцитоза могут быть получены при повторном, неоднократном исследовании клинического анализа крови с дифференциальным подсчётом клеток крови с использованием автоматического анализатора. Определение гематокрита, подсчёт числа ретикулоцитов, тромбоцитов, средних значений эритроцитарных индексов (MCV — средний объём эритроцита, MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците, RDW — ширина распределения эритроцитов по объёму), визуального

исследования морфологии Eг, тромбоцитов, нейтрофилов, СОЭ важны для уточнения причины тромбоцитоза.

Срочность обследования определяется клиническим состоянием пациента, наличием тревожных результатов и степенью тромбоцитоза, так как лечение осложнений и неотложных состояний требует срочных мер и не должно затягиваться оценкой причины тромбоцитоза. К состояниям, требующим госпитализации, относятся следующие:

- неотложные клинические ситуации (например, нестабильность гемодинамики, нарушения дыхания) или бластные клетки в мазке крови;
- наличие тромбоза или кровотечения.

Пациентам с количеством тромбоцитов ≥ 1000000 /мкл необходимо обследование в течение ближайших нескольких дней от момента выявления тромбоцитоза [14,15].

Необходима визуальная оценка мазка крови для оценки морфологии тромбоцитов, выявления других гематологических нарушений и исключения ложного тромбоцитоза (псевдотромбоцитоз).

Микросфероциты (Eг-малых размеров) позволяют заподозрить железodefицитные состояния (требуется исследование уровня ферритина); нейтрофилез со сдвигом влево — воспалительный процесс или ХМПЗ: аномальные Plt (при повышении среднего объёма Plt MPV ≥ 11 мкл, крупные, гигантские Plt, конгломераты Plt, причудливые формы Plt, мегакариоцитарные фрагменты, гипогранулярность Plt) — ХМПЗ или семейный тромбоцитоз; тельца Хауэлла-Джолли / или Eгс ядрами — асплению хирургическую (спленэктомия) или функциональную (серповидно-клеточная анемия); лейко-эритробластическая картина крови с каплевидными Eг, Eг с ядрами и незрелыми гранулоцитами — инфильтрацию костного мозга; шистоцитоз, фрагментация Eг (маршевая гемоглобинурия, искусственные клапаны сердца и т.д.) — гемолитический процесс.

При тромбоцитозе возможна псевдогиперкалиемия (искусственное повышение уровня калия в сыворотке, когда большое количество Plt агрегируется *in vitro*, но не в плазме), может быть подтверждена одновременным тестированием уровней калия в сыворотке и плазме [14,15].

Псевдотромбоцитоз возможен при криоглобулинемии (повышение Plt при тестировании образцов крови при температуре $\leq 30^\circ\text{C}$ из-за осаждённых частиц криоглобулина, которые учитываются как Plt в автоматических анализаторах). Этот эффект исчезает, если образец крови поддерживать при температуре тела до проведения тестирования. В редких случаях циркулирующие

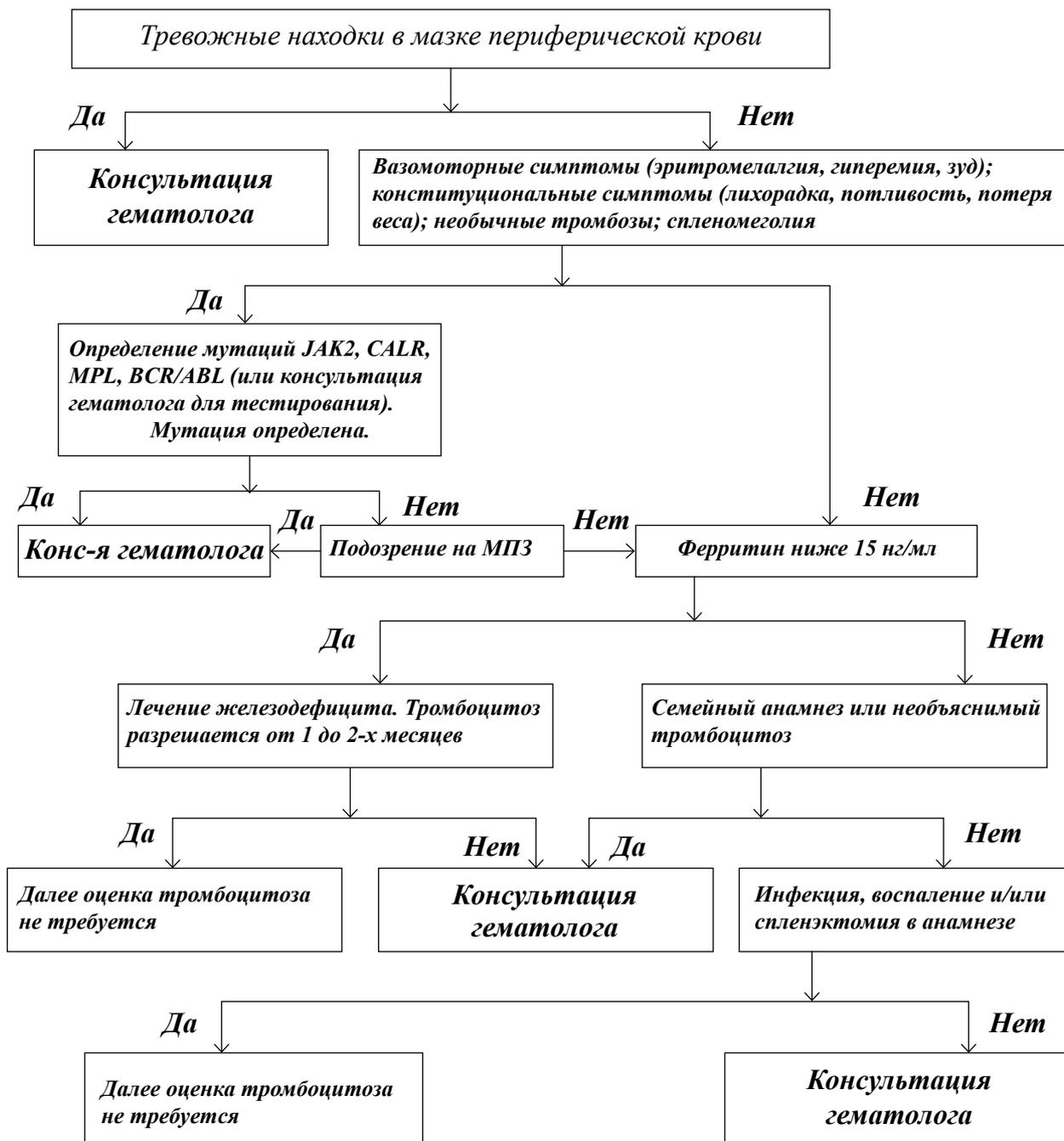


Рисунок. Алгоритм оценки персистирующего тромбоцитоза [15].

фрагменты цитоплазмы (например, бластные клетки или мелкие лимфоциты) или фрагментированные E_g (при тяжёлом гемолизе или ожогах) могут быть ошибочно интерпретированы автоматическими анализаторами как Plt [14,15].

Реактивный тромбоцитоз может быть транзиторным (травма, операция, острое кровотечение) или персистировать в течение длительного времени (ЖДА, хронические воспалительные и инфекционные процессы, злокачественные опухоли). Алгоритм оценки персистирующего тромбоцитоза представлен на схеме 1[15].

Таким образом, необходимо помнить, что тромбоцитоз — это лабораторный синдром, который является одним из проявлений основного заболевания. Надеемся, что представленные данные позволят лучше ориентироваться в сложной клинической ситуации при дифференциальной диагностике тромбоцитозов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Клиническая онкогематология*. Под ред. М.А. Волковой. Москва: Медицина, 2007.
2. *Гематология: национальное руководство*. Под ред. О.А. Рукавицына. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
3. Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Солопова А.Г., Цибилова В.И., Якубова Ф., и др. Роль тромбоцитов в противовирусном иммунитете. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(2):204–212. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.30
4. Dame C, Sutor AH. Primary and secondary thrombocytosis in childhood. *Br J Haematol*. 2005;129(2):165-77. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05329.x
5. Богданов А.Н., Тыренко В.В., Носков Я.А., Семелёв В.Н. Дифференциальная диагностика тромбоцитозов в клинической практике. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2014;46(2):44-50. eLIBRARY ID: 21623532 EDN: SFEWTVB
6. Смирнова Л.А., Цвирко Д.Г., Новик Д.К., Змачинский В.А. Тромбоцитозы в клинической практике: критерии диагноза и дифференциальная диагностика. *Лечебное дело*. 2019;5(69):47-52. eLIBRARY ID: 41196895 EDN: KKSNAE
7. Bleeker JS, Hogan WJ. Thrombocytosis: diagnostic evaluation, thrombotic risk stratification, and risk-based management strategies. *Thrombosis*. 2011;2011:536062. DOI: 10.1155/2011/536062
8. Tefferi A, Ho TC, Ahmann GJ, Katzmann JA, Greipp PR. Plasma interleukin-6 and C-reactive protein levels in reactive versus clonal thrombocytosis. *Am J Med*. 1994;97(4):374-8. DOI: 10.1016/0002-9343(94)90306-9
9. Меликян А.Л., Егорова Е.К., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А., Караголян С.Р., и др. Клинико-морфологические особенности различных вариантов болезни Кастлемана. *Терапевтический архив*. 2015;87(7):64-71. DOI:10.17116/terarkh201587764-71
10. Сингх П.П., Гоял А. Интерлейкин-6: мощный биомаркер микобактериальной инфекции. *Springerplus*. 2013;2:686.
11. Ding J, Komatsu H, Wakita A, Kato-Uranishi M, Ito M, Satoh A, et al. Familial essential thrombocythemia associated with a dominant-positive activating mutation of the c-MPL gene, which encodes for the receptor for thrombopoietin. *Blood*. 2004;103(11):4198-200. DOI: 10.1182/blood-2003-10-3471
12. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., Шуваев В.А., Морозова Е.В., и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.). *Клиническая онкогематология*. 2021;14(2):262–298. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298
13. Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябикина Е.В. [и др.] Ph-негативные миелопролиферативные заболевания: особенности цитогенетической и молекулярно-генетической диагностики и мониторинга: учебное пособие. Ростов-на-Дону: Изд-во РостГМУ, 2021.
14. Liesveld J. Реактивный тромбоцитоз (вторичная тромбоцитемия). *Справочник MSD. Профессиональная версия*. 2020.
15. Tefferi A. *Approach to the patient with thrombocytosis*. 2022.

Информация об авторах

Шатохин Юрий Васильевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0003-0002-2246-2858; shatokhin_yv@rostgmu.ru

Снежко Ирина Викторовна, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-0688-0435; snezhko_iv@rostgmu.ru

Бурнашева Ева Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-7818-4776; burnasheva_ev@rostgmu.ru

Мацуга Андрей Александрович, асс. кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-3557-3373; andrey.matsuga@yandex.ru

Рябикина Елена Витальевна, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-7382-8827; ryabikina@rostgmu.ru

Дегтерева Елена Валентиновна, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-3286-3930; degtereва_ev@rostgmu.ru

Information about the authors

Shatokhin Yuriy V., Dr. Sci. (Med.), Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; ORCID 0003-0002-2246-2858; shatokhin_yv@rostgmu.ru

Snezhko Irina V., Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; ORCID 0000-0003-0688-0435; snezhko_iv@rostgmu.ru

Burnasheva Eva V., Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; ORCID 0000-0001-7818-4776; burnasheva_ev@rostgmu.ru

Matsuga Andrey A., Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; ORCID 0000-0002-3557-3373; andrey.matsuga@yandex.ru

Ryabikina Elena V., Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; ORCID 0000-0001-7382-8827; ryabikina@rostgmu.ru

Degtereва Elena V., Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; ORCID 0000-0002-3286-3930; degtereва_ev@rostgmu.ru

Получено / Received: 30.05.2023

Принято к печати / Accepted: 11.07.2023

© Коллектив авторов, 2023

DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-124-128

ФАКТОРЫ МОТИВАЦИИ СТУДЕНТОВ И ОРДИНАТОРОВ К ИЗУЧЕНИЮ ТЕРАПИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИ ОРГАНИЗАЦИИ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА

Е.Ю. Пономарева, Л.Р. Богдалова, А.П. Ребров

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава
России, Саратов, Россия

Цель: изучение различных аспектов мотивации к обучению у студентов старших курсов, ординаторов и аспирантов медицинского университета. **Материалы и методы:** проведено анкетирование 174 обучающихся на кафедре госпитальной терапии (150 студентов 5 и 6 курсов, 24 ординатора и аспиранта). Использовалась электронная форма опроса. Опрос проводился одномоментно и анонимно. **Результаты:** полученные результаты опроса позволили обсудить мотивы и факторы, определившие выбор будущей профессии, установить изменения представлений о профессии за время обучения, достоинствах и недостатках учебного процесса, организации и качестве самостоятельной работы, роли преподавателей и оценок, предоставленных возможностях самореализации и их использовании в учебном процессе. **Заключение:** изучение факторов мотивации учащихся в процессе изучения клинической дисциплины — необходимый процесс для их осознания педагогическим коллективом кафедры и осуществления «обратной связи», то есть использования в учебном процессе.

Ключевые слова: факторы мотивация, обучение, учебный процесс, медицинский университет

Для цитирования: Пономарева Е.Ю., Богдалова Л.Р., Ребров А.П. Факторы мотивации студентов и ординаторов к изучению терапии и возможности их использования при организации учебного процесса. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(3):124-128. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-124-128

Контактное лицо: Ребров Андрей Петрович, andreyrebrov@yandex.ru

FACTORS OF MOTIVATION OF STUDENTS AND RESIDENTS TO STUDY THERAPY AND THE POSSIBILITY OF THEIR USE IN ORGANIZING THE EDUCATIONAL PROCESS

E.Yu. Ponomareva, L.R. Bogdalova, A.P. Rebrov

Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovskyy, Saratov, Russia

Objective: to study various aspects of motivation for learning among senior students, residents and postgraduates of a medical university. **Materials and methods:** a survey of 174 students at the department was conducted (150 students of the 5th and 6th courses, 24 residents and graduate students). An electronic survey form was used. The survey was conducted simultaneously and anonymously. **Results:** the results of the survey made it possible to discuss the motives and factors that determined the choice of a future profession, to establish changes in ideas about the profession during training, the advantages and disadvantages of the educational process, the organization and quality of independent work, the role of teachers and assessments, the opportunities provided for self-realization and their use in the educational process. **Conclusion:** the study of student motivation factors in the process of studying a clinical discipline is a necessary process for their awareness by the teaching staff of the department and the implementation of "feedback" — use in the educational process.

Keywords: motivation factors, training, educational process, medical university.

For citation: E.Yu. Ponomareva, L.R. Bogdalova, A.P. Rebrov Factors of motivation of students and residents to study therapy and the possibility of their use in organizing the educational process. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(3):124-128. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-124-128

Corresponding author: Andrey P. Rebrov, andreyrebrov@yandex.ru

Введение

Трудно представить эффективную деятельность в любой области без необходимой мотивации, что, безусловно, справедливо и для процесса обучения. Различные аспекты мотивации к обучению применительно к высшей школе, в частности в медицинском вузе, неоднократно рассматривались в научно-педагогической литературе [1]. Так, изучены различные виды мотивации (внешняя и внутренняя), их взаимосвязи и влияние на достижения студентов [2]. Отмечена важность самых различных мотивационных аспектов к выбору учебного заведения, профессии: роль семьи, моральные и материальные стимулы, личностные особенности и самореализация, платная/бюджетная/целевая форма образования и т.п. [3]. Учёт каждого из них и возможное воздействие на мотивацию к обучению способствует его эффективности [1,3]. Особенно актуальна проблема мотивации к обучению в медицинском вузе [1,2], так как отсутствие или недостаточная мотивация к приобретению знаний и умений у будущего врача сводит на нет усилия государства, общества и профессорско-преподавательского состава по качественной подготовке медицинских кадров.

Компетентностная модель подготовки специалиста в медицинском вузе предполагает наличие мотивации к приобретению знаний, умений и навыков от момента поступления студента на первый курс до выпуска и вручения диплома. В дальнейшем не менее важна мотивация при выборе специальности и конкретного места работы, формировании профессиональной траектории и карьерного роста.

Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета занимается подготовкой студентов 5-х и 6-х курсов, а также реализует образовательные программы подготовки квалифицированных кадров по терапии, ревматологии, нефрологии, аспирантуры. Ежегодно на кафедру приходит около 700 обучающихся, и эффективность работы с ними может быть высокой вследствие не только чёткой организации учебного процесса, его содержательности, но и учёта факторов мотивации к обучению. В планировании настоящей работы мы исходили из того, что мотивация является движущей силой процесса обучения, а её элементы могут в различной степени оказывать влияние на процесс обучения и изменяться на протяжении учебы. На старших курсах медицинского университета будущий врач не только завершает теоретическую и практическую подготовку в рамках учебных программ медицинского вуза, но и окончательно определяется с выбором конкретного вида медицинской деятельности, принимая решение о направлении дальнейшего образования. В ординатуре происходит углубление и совершен-

ствование полученных навыков в конкретной области будущей специальности, а аспирантура предполагает осознанный выбор занятия научной и нередко педагогической деятельностью.

Цель исследования — изучение различных аспектов мотивации к обучению у студентов старших курсов, ординаторов и аспирантов медицинского университета.

Материалы и методы

С целью изучения различных аспектов мотивации к обучению у студентов, ординаторов, аспирантов проведено анкетирование 174 обучающихся на кафедре (150 студентов 5 и 6 курсов, 24 ординатора и аспиранта). Средний возраст анкетированных составил $23,5 \pm 1,2$ лет. Использовалась электронная форма опроса. Опрос проводился одномоментно и максимально обезличенно (анонимно, без указания номера группы), для студентов — по окончании процесса обучения на кафедре, чтобы исключить воздействие на искренность ответов возможного опасения за оценки, мнения преподавателей и т.п. Заданы вопросы о мотивах и факторах, определивших выбор будущей профессии, изменений представлений о ней за время обучения, достоинствах и недостатках учебного процесса, организации и качестве самостоятельной работы, роли преподавателей и оценок, предоставленных возможностях самореализации и их использовании и т.п. На каждый из вопросов предложен выбор вариантов ответов, помимо этого, была предоставлена возможность самостоятельного дополнения и изложения участником своих взглядов как в вариантах ответов на вопросы, так и замечаний/предложений по организации учебного процесса.

При формулировке вопросов мы постарались выяснить интересующие нас мотивационные аспекты и (при необходимости) возможность их использования с целью повышения эффективности процесса обучения нашей дисциплине.

Результаты

В литературе можно встретить мнение о том, что сегодня молодые люди при выборе профессии врача руководствуются преимущественно прагматическими и материальными мотивами (востребованность специальности, достойный заработок и т.п.) и гораздо реже альтруистическими (желание приносить пользу людям, спасать жизни) мотивами [4]. Данные анкетирования это мнение частично опровергают: 34,5% участников опроса в каче-

стве наиболее важного фактора выбора профессии врача указало именно желание приносить пользу, тогда как будущий достойный заработок в качестве главного мотива указан только в 8% случаев.

В основе мотивации к выбору профессии/места получения образования, безусловно, находятся мировоззренческие установки самого человека, но их формирование происходит под влиянием окружения: семьи и близких, школы, общества и государства через востребованность и престиж профессии, средств массовой информации, художественного воздействия и т.п. Результаты проведённого анкетирования выпускников скорее подтвердили указанные положения: большее количество участников (45,3%) указало в качестве наиболее важного фактора выбора профессии роль семьи и близких. В самом деле, представление о работе врача наиболее надёжно и приближенно к действительности формируется в тех семьях, где представители разных поколений имеют или имели отношение к этой профессии, где постоянно происходят обсуждения актуальных проблем медицины, а будущий медик растёт в этой атмосфере, погружён в эту среду. Интерес к естественным наукам, так же, как правило, формируемый школой и семьей, отметило в качестве основного фактора 19,5% участников. В этом отношении, вероятно, наиболее мотивированными являются выпускники химико-биологических классов гимназий и лицеев, что описано в литературе при изучении мотивации студентов начальных лет обучения [5]. Ещё на 9% опрошенных при выборе профессии врача оказали воздействие произведения литературы и кино. По-видимому, на это стоит обратить внимание тем людям, чьим профессиональным занятием является художественное творчество. В своё время яркие и глубокие художественные произведения, особенно отечественных литературы и кинематографа, в немалой степени способствовали выбору профессии у представителей старшего поколения. При организации олимпиад по терапии ежегодно в одном из конкурсов мы обращаемся к студентам и ординаторам с вопросами о взаимосвязи художественной культуры и медицины. Сегодня молодые люди также знают некоторые произведения (чаще по совету родителей), но в основном в представлениях о работе врача чаще ориентируются на зарубежные сериалы.

Лишь 5% опрошенных студентов заявило, что работа врача является мечтой их жизни. Кстати, у этих немногих участников опроса не произошло разочарования в избранной профессии за годы учебы. Это может служить иллюстрацией, что изначально высокая мотивация порождает готовность к преодолению разнообразных трудностей и негативных моментов, неизбежных в период обучения столь трудной профессии.

За время обучения неизбежна трансформация представлений о будущей профессии, что и констатировало 92% опрошенных. Однако у 52% студентов произошло в той или иной степени разочарование в избранной специальности, тогда как у 40% студентов, напротив, интерес к будущей профессии вырос. В причинах разочарования в будущей профессии необходимо, по-видимому, разбираться индивидуально, в каждом конкретном случае. Тем не менее можно предположить и наличие общих факторов, таких как несоответствие представлений о характере работы врача и реальной работы, неуверенность в собственных силах из-за недостаточного количества практики за время обучения, неготовность к рутине, иногда необходимой, но всё же чаще избыточной в работе врача (объём медицинской документации). Недостаток практики при изучении госпитальных дисциплин во все времена устранялся участием в дежурствах, во время которых существует больше возможностей индивидуальной работы с врачами и пациентами, знакомства с неотложной помощью и организацией работы медицинских учреждений. В беседах с преподавателями студенты основной причиной своих редких дежурств в клинике называют собственную загруженность и нехватку времени, не позволяющую уделять время посещению дежурств в клинике, необходимость работ для возможности оплаты обучения. Более тревожным представляется тот факт, что 56% анкетированных студентов к старшим курсам медицинского вуза не определились со своей будущей профессией. Видимо, состояние неопределённости, в котором ежегодно находятся студенты относительно траектории постдипломного образования (трудность поступления в ординатуру, постоянно меняющиеся правила), вносит определённый вклад в такое большое количество неопределившихся.

В любой школе, в том числе и высшей, обсуждается роль и значимость оценок [6], и результат нашего опроса подтверждает важность этого фактора для 65% анкетированных студентов. Получение хороших оценок остается важным мотивирующим фактором и на старших курсах медицинского вуза. Причём важность оценочного критерия констатирована участниками опроса вне зависимости от платной или бюджетной форм обучения, следовательно, дело не только в материальных стимулах (выплата стипендии). На кафедре госпитальной терапии широко и на протяжении нескольких лет используется практика автоматической аттестации по дисциплине на основании текущей успеваемости и индивидуальных достижений. В освоении любой учебной дисциплины, а клинической в особенности, предполагающей освоение профессиональных компетенций и достаточный уровень социального поведения, очень важна систематическая работа. Именно поэтому несколько лет назад

нами принято и реализуется на практике решение выставлять оценку по дисциплине на основе текущего рейтинга с достаточно прозрачными и выполнимыми критериями для каждого обучающегося. При этом всегда делался акцент на практической подготовке, так как освоение базовых профессиональных компетенций в терапевтической клинике невозможно представить без работы с пациентом [7]. Возможность автоматической аттестации по дисциплине в качестве мотивирующего фактора при её освоении констатировало 95% опрошенных.

Участники опроса отметили разнообразные достоинства обучения в вузе. Наиболее привлекательны высокий уровень преподавания (90% опрошенных), общение в студенческой среде (58%), а вот возможность реализации в общественной работе/самодеятельности, участие в научной работе, волонтерских организациях, интеллектуальных состязаниях/олимпиадах, традиции которых сохраняются и развиваются в университете, привлекают значительно меньше опрошенных — от 1 до 8% опрошенных. Среди недостатков обучения отмечены большая загруженность, отсутствие свободного времени, дальние поездки, высокие затраты на обучение. К немодифицируемым факторам среди перечисленных можно отнести только большие расстояния между клиническими базами, над остальными можно и нужно работать. Перевод на бюджетную форму является существенным мотивирующим фактором для хорошо успевающих и инициативных студентов. Тенденция к увеличению количества студентов в группах неизбежно сказывается на условиях приобретения практических умений, затрудняет возможность обучения «у постели больного». Уже сейчас студенты и преподаватели испытывают трудности при общении с пациентом в палате, а дальнейшее увеличение обучающихся в учебной группе сделает этот процесс ещё более сложным. Попытка заменить его симуляционным обучением на манекенах не решит задачу освоения большей части компетенций в терапевтической клинике. Работа с манекенами-тренажерами, безусловно, необходима и очень выручает при освоении некоторых навыков обследования пациентов (пальпация, аускультация и т.п.), оказания неотложной помощи, но не позволит в полной мере освоить навыки сбора и анализа информации, полученной из жалоб и анамнеза. Неслучайно при работе с молодыми врачами в их алгоритме действий всё больше прослеживается тенденция заменить навыки клинического обследования пациента результатами дополнительного обследования (эхокардиография и компьютерная томография вместо аускультации, ультразвуковое исследование органов брюшной полости вместо пальпации и т.п.). Азбучной истиной для клинициста в диагностическом процессе является не замена, а дополнение этими

результатами базисной первичной клинической информации, полученной при обследовании пациента. Но молодой врач, мало видевший пациентов, не доверяет собственной интерпретации полученной информации, даже если умеет её собирать, не имеет времени, а порой и не считает нужным совершенствовать уровень практических умений, предпочитая результаты «более объективных» методов (лабораторных и инструментальных).

Из методов реализации практической подготовки на кафедре госпитальной терапии лечебного факультета наиболее востребован студентами клинический разбор – основная форма проведения практических занятий. Его важность отметило 72% опрошенных. Достаточно высоко оцениваются студентами возможность самостоятельной курации пациентов (28%), общение с преподавателем (28%), разбор сложного для восприятия теоретического материала на занятии (28%). Роль преподавателя, по мнению подавляющего большинства студентов, является определяющей для освоения дисциплины и интереса к ней, при этом 30% участников опроса отмечают важность контроля со стороны преподавателя. В то же время эффективность лекций и самостоятельного решения ситуационных задач в освоении дисциплины оцениваются самими студентами нечасто (7%). В отношении лекций, по-видимому, сказалось влияние дистанционного формата обучения во время пандемии коронавирусной инфекции, а ситуационные задачи требуют усилий для их решения, однако безусловная важность указанных форм обучения требует совершенствования их формы и содержания в учебном процессе. Классическая лекция по клинической дисциплине по сути представляет собой клинический разбор, в таком же формате, очевидно, должны преподноситься и рассматриваться на занятии ситуационные задачи.

Большая часть опрошенных отмечает достаточно большой объём самостоятельной работы при изучении госпитальной терапии. При этом из комментариев к анкетам следует, что структурирование учебного материала, доброжелательное общение с преподавателем, и в то же время неуклонный контроль с его стороны облегчают усвоение материала. Сложности с организацией собственной самостоятельной работы при подготовке к занятиям испытывает 18% участников опроса. Причинами этого студенты самокритично называют лень и отсутствие привычки систематического изучения рекомендованной литературы, предпочтение поиска информации в сети на короткий вопрос, возникший в данной ситуации.

Очень интересными оказались ответы многочисленных представителей постдипломного этапа образования — ординаторов и аспирантов, как наиболее мотивированных участников исследования и источника формирования кадро-

вого резерва университета. Практически все эти участники опроса развернуто прокомментировали свои ответы, что свидетельствует о важности размышлений на эти темы для самих молодых специалистов, чей выбор профессии уже свершился. Характеризуя путь в профессию, они отмечали принципиально те же мотивы: желание помочь и спасти жизни, роль семьи и личности учителей, собственный интерес к научной и преподавательской деятельности. Выбор терапии для них был привлекателен главным образом в связи с обилием сложных диагностических задач, требующих решения, именно в этой области медицины. Особо был отмечен профессионализм и педагогический энтузиазм наставников и атмосфера сотрудничества на кафедре.

Заключение

Таким образом, изучение факторов мотивации учащихся в процессе изучения клинической дисциплины — необходимый процесс, прежде всего для их осознания педагогическим коллективом

кафедры и осуществления «обратной связи» (попытки использования в учебном процессе). Классические формы клинического преподавания, такие как клинический разбор и непосредственная работа «у постели больного», по-прежнему максимально востребованы, несмотря на возможности новых педагогических технологий. Результатом прихода в кафедральный коллектив высоко мотивированных сотрудников является обеспечение преемственности поколений, лежащей в основе жизнеспособности и развития кафедры, что способствует решению поставленных задач в педагогической, лечебной и научной работе. Задача наставников при этом — не обмануть ожиданий молодежи, развивать взаимодействие и сотрудничество, как в классических формах (передача мастерства от учителя к ученику), так и внедрять новые современные технологии в учебный процесс, а здесь уже открываются новые интересные возможности у молодого поколения преподавателей.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеенко С.Н., Гайворонская Т.В., Дробот Н.Н. Мотивация обучения в ВУЗе – формирование готовности студентов-медиков к профессиональной деятельности. *Современные проблемы науки и образования* 2020;(3):1. DOI: 10.17513/српо.29690
2. Клоктунова Н.А. Динамика детерминирующих мотивов выбора профессии врача студентами медицинского вуза. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2013;(2):333-337.
3. Пузырёва Л.В., Лонская Л.В. Изучение профессиональной мотивации у студентов медицинского университета. *Крымский терапевтический журнал*. 2018;(4):51-56. Elibrary ID: 36807155
4. Алексеенко С.Н., Гайворонская Т.В., Дробот Н.Н. Анализ причин демотивации в выборе профессии врача у студентов медицинского университета. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2021,11(113):15-20. DOI: 10.23670/IRJ.2021.113.11.078
5. Суровцева К.А., Андропова Т.А., Бондарь Г.Д. О мотивации выбора профессии врача. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2019;(2):53-56.
6. Хамова С.Н. Оценка как один из стимулов самостоятельной работы студентов высшего учебного заведения. *Проблемы современного педагогического образования*. 2020;60-61:250-253.
7. Пономарева Е.Ю., Ребров А.П. Реализация образовательных технологий в процессе преподавания госпитальной терапии. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(3):116-120. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-116-120.

Информация об авторах

Пономарева Елена Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; ponomareva_elenal@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6187-7525.

Богдалова Лейла Рустемовна, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета. ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; leylochka18-04@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-5247-5815.

Ребров Андрей Петрович, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; andreymbrov@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0002-3463-7734.

Information about the authors

Ponomareva Elena Yu., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saratov State Medical University named after VI Razumovsky, Saratov, Russia; ponomareva_elenal@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-6187-7525.

Bogdalova Leyla R., assistant of Faculty of Medicine, Saratov State Medical University named after VI Razumovsky, Saratov, Russia; leylochka18-04@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-5247-5815.

Andrey P. Rebrov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saratov State Medical University named after VI Razumovsky, Saratov, Russia; andreymbrov@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0002-3463-7734.

Получено / Received: 22.06.2023

Принято к печати / Accepted: 05.07.2023