

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

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

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

О защите желудочно-кишечного тракта при применении пероральных антикоагулянтов

Стратификации кардиоваскулярного риска у больных с ревматоидным артритом

Формирование цирроза печени после холецистэктомии

COVID-19-ассоциированный мукормикоз

Общая переменная иммунная недостаточность

Влияние эндокринных дизрапторов на развитие нейроэндокринных опухолей

№3 2022



портал
CON-MED.RU





CON-MED.RU

ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Видеотрансляции с ключевых мероприятий для врачей

Онлайн-конференции
Круглые столы
Вебинары
НМО



CON-MED.RU

С нами уже 202 081 врачей

MED-LIBRARY ВИДЕО ИГРЫ МЕРОПРИЯТИЯ ПАРТНЕРЫ СПЕЦПРОЕКТЫ MEDICAL VISUAL FERTILITY TODAY



14 января
16:00 (мск)

Академия
неврологии
Сотекс

Итоговая пресс-конференция

Интерактивное
интернет-издание для врачей

DigitalDoctor

Актуально



Med-library:
профессиональные
журналы
и публикации

Спецпроекты
по актуальным
проблемам

Игры для врачей

Коллега,
ищите
хорошую
работу?

Новый раздел
ВАКАНСИИ
для ВАС!

СМОТРЕТЬ
748

Баллы
НМО

**СЕВЕРО-ЗАПАДНОЕ ОБЩЕСТВО
ПО ИЗУЧЕНИЮ БОЛИ ПРИГЛАШАЕТ**

врачей разных специальностей принять участие в бесплатном образовательном медицинском проекте в ТВ-формате:

ВРАЧ – УРОВЕНЬ ЭКСПЕРТ

Повысьте ваш профессиональный уровень до экспертного!

**ЖДЁМ ВАС У ЭКРАНОВ КАЖДЫЙ
ЧЕТВЕРГ В 19:00!**

Problems of Endocrinology
**ПРОБЛЕМЫ
ЭНДОКРИНОЛОГИИ**
Научно-практический
рецензируемый журнал

ЧИТАТЬ ОНЛАЙН
1054



Анонсы
предстоящих
мероприятий



Дайджесты
по материалам
симпозиумов

ПРИСОЕДИНЯЙТЕСЬ!



КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ
CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE
Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства науки и высшего образования РФ журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

2022 / Том 3 / №3

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА
Леонид Иванович Дворецкий,
 д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО
 «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF
Leonid I. Dvoretzky, D. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia)
Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА:
 КАРДИОЛОГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА
Сергей Руджеревич Гиляревский, д-р мед. наук, проф.,
 ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF OF ISSUE
Sergey R. Gilyarevsky, D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

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

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Skorobogat

Научный редактор: Д.А. Катаев

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Направления

«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» –

Т.А. Романовская

Направления

«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» –

С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы:

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

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

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

Издатель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

Адрес редакции: 115054, Москва,

Жуков проезд, 19, эт.2, пом. XI

Адрес типографии:

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

Периодичность: 12 номеров в год.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Каталог «Почта России» ПН172.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.

Информация на сайте con-med.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

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

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Все права защищены. 2022 г.

Журнал распространяется бесплатно.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

COVID-19 Обзор Неприятные сюрпризы новой коронавирусной инфекции: COVID-19-ассоциированный мукомикоз Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, О.И. Лебедев, М.В. Медведева, Л.Ю. Трухан, И.Н. Степанов	COVID-19 Review Unpleasant surprises of the new coronavirus infection: COVID-19-associated mucormycosis D.I. Trukhan, A.F. Sulimov, O.I. Lebedev, M.V. Medvedeva, L.Yu. Trukhan, I. N. Stepanov	6	6
КАРДИОЛОГИЯ Обзор Применение прямых пероральных антикоагулянтов в особых группах пациентов: возможности и ограничения С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид, Н.Г. Бенделиани, И.М. Кузьмина	CARDIOLOGY Review The use of direct oral anticoagulants in subgroups of patients with specific characteristics S.R. Gilyarevsky, M.V. Golshmid, N.G. Bendeliani, I.M. Kuzmina	12	12
Обзор История комбинированной защиты: 25 лет применения в клинической практике комбинированного препарата, содержащего амлодипин и бисопролол С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид, Н.Г. Бенделиани, И.М. Кузьмина	Review History of combined protection: 25 years of using the fixed-dose combination of amlodipine and bisoprolol in clinical practice S.R. Gilyarevsky, M.V. Golshmid, N.G. Bendeliani, I.M. Kuzmina	22	22
Обзор Сложности оценки поражений сердца и стратификации кардиоваскулярного риска у больных с ревматоидным артритом М.А. Громова, В.В. Цурко, О.А. Кисляк, С.Г. Раденска-Лоповок, Ю.Б. Червякова	Review Difficulties of assessing heart damages and stratification of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis M.A. Gromova, V.V. Tsurko, O.A. Kislyak, S.G. Radenska-Lopovok, Yu.B. Chervyakova	29	29
Обзор Возможности защиты желудочно-кишечного тракта при применении пероральных антикоагулянтов прямого действия у пациентов с фибрилляцией предсердий Н.М. Воробьева, И.П. Малая, А.М. Лелькова, О.Н. Ткачёва	Review Gastrointestinal protection options for direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation N.M. Vorobyeva, I.P. Malaya, A.M. Lelkova, O.N. Tkacheva	43	43
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ Обзор Влияние эндокринных дизрапторов на развитие нейроэндокринных опухолей (обзор литературы) И.А. Вейцман, С.И. Мазепа	ENDOCRINOLOGY Review The impact of endocrine disruptors on the development of neuroendocrine tumors (literature review) I.A. Veitsman, S. I. Mazepa	50	50
Обзор Самоконтроль гликемии – что полезно знать клиницисту Д.Ш. Авзалетдинова, Т.В. Моругова, И.В. Моругова, И.Ю. Тарханова, А.З. Булгакова, А.В. Власевнина, Л.И. Самгуллина	Review Self-monitoring of glycaemia – what is useful for a clinician to know D.Sh. Avzaletdinova, T. V. Morugova, I.V. Morugova, I.Yu. Tarhanova, A.Z. Bulgakova, A.V. Vlasievkina, L.I. Samgullina	54	54
НЕВРОЛОГИЯ Интервью Место ноотропов в современной неврологии В.В. Захаров	NEUROLOGY Interview The role of nootropics in modern neurology V.V. Zakharov	58	58
АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ Клинический случай Общая переменная иммунная недостаточность: сложности своевременной диагностики (клинический случай) О.В. Москалец	ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY Clinical Case Common variable immunodeficiency: difficulties in timely diagnosis (clinical case) O.V. Moskalets	60	60
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ Клинический случай Поражение легких при лимфоме Ходжкина Л.И. Дворецкий, Н.В. Дубровская	PULMONOLOGY Clinical Case Pulmonary lesion associated with Hodgkin's lymphoma L.I. Dvoretzky, N.V. Dubrovskaya	64	64
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ Клинический случай Формирование цирроза печени после холецистэктомии (клинический разбор) Е.Ю. Плотникова, Е.Н. Баранова, К.А. Краснов	GASTROENTEROLOGY Clinical Case Liver cirrhosis formation after cholecystectomy (clinical analysis) E.Yu. Plotnikova, E.N. Baranova, K.A. Krasnov	69	69
Клинический случай Клинический случай: гепатобластома печени в нетипичном для гепатобластомы возрасте Т.Б. Туякова, В.С. Рахметова, Г.А. Абай	Clinical Case Clinical case: Hepatoblastoma of the liver in the age not typical for hepatoblastoma T.B. Tuyakova, V.S. Rakhmetova, G.A. Abai	73	73
ДЕРМАТОЛОГИЯ Клинический случай Случай ограниченного предраккового гиперкератоза красной каймы нижней губы у молодого пациента Л.И. Глебова, Е.В. Задюченко, О.В. Кандалова	DERMATOLOGY Clinical Case A case report of local precancer hyperkeratosis of red border of the low lip in a young patient L.I. Glebova, E.V. Zadionchenko, O.V. Kandalova	77	77
КЛИНИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ Клинический случай Пациентка 47 лет с левосторонней внебольничной пневмонией (выбор тактики ведения) Л.И. Дворецкий	CLINICAL CASE FOR SELF-MONITORING Clinical Case Female patient aged 47 with left-sided community-acquired pneumonia (deciding treatment strategy) L.I. Dvoretzky	81	81

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

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

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

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

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

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

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

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

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

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

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

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

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

ГИНЕКОЛОГИЯ

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

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

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

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

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

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

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

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

КАРДИОЛОГИЯ

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

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

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

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

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

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

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

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

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

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

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

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

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

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

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Рязанцев Сергей Валентинович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ уха, горла, носа и речи»
(Санкт-Петербург, Россия)

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

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

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

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

Морозов Петр Викторович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
(Москва, Россия)

Сиволап Юрий Павлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Москва, Россия)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

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

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

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

УРОЛОГИЯ

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

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

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Демидова Татьяна Юльевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

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

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

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

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

Bayan A. Ainabekova,
D. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Dmitry I. Trukhan,
D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Natalia B. Gubergrits,
D. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic "Into-Sana" (Odessa, Ukraine)

Sergei I. Pimanov,
D. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University
(Vitebsk, Republic of Belarus)

Ekaterina Yu. Plotnikova,
D. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)

Venera S. Rakhmetova,
D. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Aleksei A. Samsonov,
D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry
(Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

Tatyana Yu. Pestrikova,
D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

HEMOSTASIOLOGY

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

DERMATOLOGY AND VENERELOGY

Evgeniya V. Dvoryankova,
D. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology
of RAS (Moscow, Russia)

Irina M. Korsunskaya,
D. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology
and Cosmetology (Moscow, Russia)

Olga B. Tamrazova,
D. Sci. (Med.), Prof., The Peoples' Friendship University of Russia
(Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

Marat V. Ezhov,
D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology
(Moscow, Russia)

Yurii A. Karpov,
D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology
(Moscow, Russia)

Olga D. Ostroumova,
D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
(Moscow, Russia)

Igor V. Sergienko,
D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology
(Moscow, Russia)

CLINICAL INVESTIGATIONS

Kanat Batyrbekov,
Cand. Sci. (Med.), National Research Oncology Center (Astana, Kazakhstan)

Ilya V. Sivokozov,
Cand. Sci. (Med.), Central TB Research Institute (Moscow, Russia)

CLINICAL PHARMACOLOGY

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

Sergei K. Zyryanov,
D. Sci. (Med.), Prof., The Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Elena S. Akarachkova,
D. Sci. (Med.), Prof., International Society "Stress under Control" (Moscow, Russia)

Natalia V. Fedorova,
D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
(Moscow, Russia)

Pavel R. Kamchatnov,
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University
(Moscow, Russia)

Leonid B. Likhтерman,
D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery
(Moscow, Russia)

Marina V. Putilina,
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University
(Moscow, Russia)

Maksim V. Zamergrad,
D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
(Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergei V. Ryazancev,
D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear,
Throat, Nose and Speech (Saint Petersburg, Russia)

Valerii M. Svistushkin,
D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

Alla S. Avedisova,
D. Sci. (Med.), Prof., Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry
(Moscow, Russia)

Vladimir E. Medvedev,
Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Petr V. Morozov,
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University
(Moscow, Russia)

Yury P. Sivolap,
D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Elena N. Popova,
D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Aleksandr I. Sinopal'nikov,
D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
(Moscow, Russia)

Andrei A. Zaycev,
D. Sci. (Med.), Prof., Main Military Clinical Hospital by N.N. Burdenko (Moscow, Russia)

UROLOGY

Vladimir V. Borisov,
D. Sci. (Med.), Prof., Russian Society of Urology (Moscow, Russia)

Pavel I. Rasner,
D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
(Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Tatiana Yu. Demidova,
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University
(Moscow, Russia)

Nina A. Petunina,
Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University
(Moscow, Russia)

Неприятные сюрпризы новой коронавирусной инфекции: COVID-19-ассоциированный мукормикоз

Д.И. Трухан¹, А.Ф. Сулимов¹, О.И. Лебедев¹, М.В. Медведева², Л.Ю. Трухан¹, И.Н. Степанов¹

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

² БУЗОО «Клиническая офтальмологическая больница им. В.П. Выходцева», Омск, Россия

dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемая вирусом SARS-CoV-2, стала вызовом для всех медицинских специальностей и систем здравоохранения всех стран мира. На фоне массового заболевания COVID-19 отмечен рост числа случаев сопутствующих грибковых инфекций. После 2-й волны COVID-19 в Индии отмечен стремительный рост заболеваемости COVID-19-ассоциированным мукормикозом. Нами проведен поиск литературы в электронной поисковой системе PubMed. Случаи COVID-19-ассоциированного мукормикоза зарегистрированы не только в Индии, но и более чем в 18 странах мира, в том числе и в России. Необходимо отметить, что сахарный диабет является независимым фактором риска как тяжелого течения COVID-19, так и мукормикоза. В целом ряде исследований с достаточной выборкой частота сахарного диабета у пациентов с COVID-19-ассоциированным мукормикозом составляла более 80% при максимуме 89%. Вторым по значимости фактором риска рассматривается длительная, высокодозная глюкокортикоидная терапия. В представленном обзоре наряду с эпидемиологией и факторами риска также рассмотрены клинические формы, клиническая симптоматика и вопросы лечения COVID-19-ассоциированного мукормикоза.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, мукормикоз, COVID-19-ассоциированный мукормикоз, эпидемиология, факторы риска, сахарный диабет, глюкокортикоиды, клинические формы, симптомы, лечение.

Для цитирования: Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Лебедев О.И. и др. Неприятные сюрпризы новой коронавирусной инфекции: COVID-19-ассоциированный мукормикоз. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 3: 6–11. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00130

Unpleasant surprises of the new coronavirus infection: COVID-19-associated mucormycosis

Dmitry I. Trukhan¹, Anatoly F. Sulimov¹, Oleg I. Lebedev¹, Maria V. Medvedeva², Larisa Yu. Trukhan¹, Igor N. Stepanov¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²Omsk Clinical Ophthalmic Hospital named V.P. Vykhotdsev, Omsk, Russia

dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

The novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic, spread by the SARS-CoV-2 virus, has become a challenge for all medical specialties and health care systems around the world. Against the backdrop of a mass disease of a new coronavirus infection (COVID-19), an increase in the number of cases of concomitant fungal infections was noted. Since the second wave of COVID-19, India has seen a rapid increase in the incidence of COVID-19-associated mucormycosis. We conducted a literature search in the electronic search engine PubMed. Cases of COVID-19-associated mucormycosis have been reported not only in India, but also in more than 18 countries around the world, including Russia. It should be noted that diabetes mellitus is an independent risk factor for both severe COVID-19 and mucormycosis. In a number of studies with a sufficient sample, the incidence of diabetes in patients with COVID-19-associated mucormycosis was more than 80%, with a maximum of 89%. The second most important risk factor is long-term, high-dose glucocorticosteroid therapy. In the presented review, along with the epidemiology and risk factors, the clinical forms, clinical symptoms and treatment of COVID-19-associated mucormycosis are also considered.

Key words: novel coronavirus infection, COVID-19, mucormycosis, COVID-19-associated mucormycosis, epidemiology, risk factors, diabetes mellitus, glucocorticosteroids, clinical forms, symptoms, treatment.

For citation: Trukhan D.I., Sulimov A.F., Lebedev O.I. et al. Unpleasant surprises of the new coronavirus infection: COVID-19-associated mucormycosis. Clinical review for general practice. 2022; 3: 6–11. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00130

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемая вирусом SARS-CoV-2, стала вызовом для всех медицинских специальностей и систем здравоохранения всех стран мира [1].

На фоне массового заболевания COVID-19 отмечен рост числа случаев сопутствующих грибковых инфекций. У пациентов с COVID-19 наиболее часто возникают инвазивный аспергиллез и инвазивный кандидоз [2]. После 2-й волны COVID-19 в Индии отмечен стреми-

тельный рост заболеваемости COVID-19-ассоциированным мукормикозом [3].

Мукормикоз (*Mucormycosis*) людей, также известный как «черный грибок» или «черная плесень» – инфекция, вызываемая разнообразными видами грибов семейства Мукоровые (*Mucorales*). Мукормикоз относится к редким инвазивным микозам, но является тяжелой жизнеугрожающей инфекцией. Уникальность этого микоза связана с географическими особенно-

стями: в ряде регионов он встречается чаще и имеет характеристики, подобные эндемичным микозам, например в Индии [4].

Нами проведен поиск литературы в электронной поисковой системе PubMed. По запросу «mucormycosis COVID-19» на 22.06.2022 найдено 638 источников, из них по запросу «mucormycosis COVID-19 India» – 454 источника, что связано с эпидемией этого микоза в Индии.

Эпидемиология

В 2021 г. за несколько месяцев в Индии были зарегистрированы свыше 28 тыс. [5], а по другим данным более 47 тыс. [6] случаев мукормикоза.

Случаи COVID-19-ассоциированного мукормикоза зарегистрированы не только в Индии, но и более чем в 18 странах мира [7], в частности в Пакистане [8, 9], Бангладеш [10], Иране [11, 12], Бразилии [13], США [14, 15], России [16–18]. В метаанализ японских ученых [19] было включено 51 обсервационное исследование, из них 37 проведены в Индии, 8 – в Египте и 6 – в других странах.

В метаанализе [20], включавшем 6 исследований с объединенной выборкой из 52 916 пациентов с COVID-19, показано, что суммарная распространенность COVID-19-ассоциированного мукормикоза составляет 7 случаев на 1 тыс. больных, что в 50 раз превышает самый высокий зарегистрированный в Индии уровень мукормикоза до пандемии COVID-19 (0,14 случая на 1 тыс. больных).

Факторы риска

Сахарный диабет (СД) является независимым фактором риска как тяжелого течения COVID-19, так и мукормикоза. В подавляющем большинстве исследований СД, особенно декомпенсированный, отмечен как наиболее распространенный фактор риска развития COVID-19-ассоциированного мукормикоза [6, 12, 19, 21–37]. В целом ряде исследований с достаточной выборкой [19, 23, 25, 26, 36] частота СД у пациентов с COVID-19-ассоциированным мукормикозом составляла более 80% при максимуме 89% [34]. Отмечается, что СД как фактор риска мукормикоза был более распространенным для населения Индии по сравнению с другими странами, что может быть связано с высокой распространенностью СД в этой стране [6].

Вторым по значимости фактором риска рассматривается длительная, высокодозная глюкокортикостероидная (ГКС) терапия [19, 23–25, 28, 29, 31, 32, 34, 36, 38–40]. ГКС могут вызывать снижение иммунной защиты организма и изменение метаболизма глюкозы, которая создает подходящую среду для роста грибов *Mucorales*. Определенную роль оказывает применение антибиотиков широкого спектра действия и иммуносупрессивная терапия [32, 36]. Сочетание терапии ГКС и СД может усилить иммуносупрессию и выраженность гипергликемии, увеличивая при этом риск развития мукормикоза [38].

Еще одним предполагаемым фактором риска является дополнительная оксигенация, в том числе и на

искусственной вентиляции легких у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [19, 36].

Иммунная дисрегуляция, вызванная инфекцией COVID-19, проявляющаяся нерегулируемой активацией модификации врожденной иммунной системы, активацией провоспалительных макрофагов M1 и снижением активности естественных клеток-киллеров, широко распространена у пациентов с COVID-19. Это состояние может усугубляться развитием гипертонической реакции и цитокинового шторма. Нарушенная иммунная фаза, которая следует за этим, обеспечивает нишу для увеличения инфекции среди пациентов с СД, что делает их более расположенными к развитию мукормикоза, а другие сопутствующие заболевания облегчают этот путь [32, 33].

Среди других сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19-ассоциированным мукормикозом имеются указания на наличие артериальной гипертензии [12, 22, 27, 31], почечной недостаточности [22, 24, 27, 36, 41], гемобластозы и другие злокачественные новообразования [36, 41], трансплантации внутренних органов.

К числу возможных факторов риска также относят паровые ингаляции [23, 31], влажные условия труда и фермерскую деятельность [23].

Среди заболевших преобладают мужчины [9, 21–23, 25, 26, 31, 37], за исключением иранского исследования в котором проанализированы наблюдения за малой выборкой (10 пациентов) [12]. Средний возраст пациентов составил от 46,8 до 56,3 года [9, 21–23, 29, 37].

Клинические формы

В метаанализе [19], включавшем 51 обсервационное исследование и 2312 пациентов с доказанным COVID-19-ассоциированным мукормикозом, наиболее часто встречалась рино-орбитально-церебральная форма (97%), значительно реже – легочной мукормикоз (2,7%).

В рамках рино-орбитально-церебральной формы рассматриваются синоназальный мукормикоз [30] или риносинусит без ассоциированного орбитального и/или церебрального поражения мукормикозом [31, 37], рино-орбитальный [31, 32], рино-орбитально-церебральный [12, 29, 31, 34, 36, 39], рино-орбитально-церебральный с инвазивным мукормикозом области головы и шеи [37].

Частота клинических вариантов рино-орбитально-церебральной формы мукормикоза различна в разных исследованиях. Так, в систематическом обзоре [25] отмечается, что мукормикоз с поражением носа и придаточных пазух носа (88,9%) был наиболее частым, за ним следует рино-орбитальный (56,7%). В другом обзоре [26] указывается, что наиболее часто встречался рино-орбитальный мукормикоз (42%), за ним по частоте следовал рино-орбитально-церебральный мукормикоз (24%).

В рамках исследования «случай–контроль» [31] выявлена распространенность/стадийность патологических изменений

при COVID-19-ассоциированном мукоормикозе представлена риносинуситом (98%), риносинуситом с орбитальным поражением (58%), риносинуситом с орбитальным и церебральным поражением (29%). В другом индийском исследовании [36] также наиболее часто встречался мукоормикоз носа и придаточных пазух (94,54%), затем рино-орбитальный мукоормикоз (45,41%) и рино-орбитально-церебральный мукоормикоз (10,04%). Мукоормикоз полости рта отмечается в 8,6% случаев и преимущественно проявляется на твердом небе [42].

Морфологически в большинстве случаев наблюдается умеренная степень нейтрофильного инфильтрата с некрозом тканей $\geq 50\%$ и ангиоинвазией в трех и более сосудах с грибковой нагрузкой 2+/3+ [37].

О низкой частоте легочного мукоормикоза сообщается и в ряде других исследований [27, 41, 43]. Так, в систематическом обзоре [41] отмечается, что на начало июня 2021 г. найдено описание 9 случаев развития мукоормикоза легких, ассоциированного COVID-19, при этом только 1 случай зарегистрирован в Индии, 4 – в США, 2 в Италии и по одному во Франции и Великобритании. При этом отсутствовала связь между легочным и рино-орбитально-церебральным мукоормикозом.

Клиническая симптоматика

Клинические проявления мукоормикоза развивались в среднем на 14-е сутки ± 10 дней после диагностики новой коронавирусной инфекции. Симптомы COVID-19-ассоциированного мукоормикоза зависят от локализации инфекции. Для общей клинической картины характерно быстрое начало некроза тканей с присоединением лихорадки или без.

Нос, придаточные пазухи носа, полость глазницы относятся к наиболее поражаемым органам [44], что и обуславливает основные симптомы. В ретроспективном одноцентровом клиническом исследовании [23] показано, что вовлечение в патологический процесс верхнечелюстной пазухи составляет 94%. Вторым распространенным участком развития патологического процесса является полость глазниц [27].

В исследовании, проведенном в отделении оториноларингологии и хирургии головы и шеи Всеиндийского института медицинских наук [30], отмечается, что заложенность носа, головные боли, боль в глазах, отек орбиты, офтальмоплегия и потеря зрения являются частыми симптомами больных мукоормикозом. В обзоре пакистанских ученых [21] обращается внимание на общие клинические признаки COVID-19 – лихорадку и одышку в сочетании с лицевой болью и офтальмологическими жалобами. В исследовании иранских авторов [12] у пациентов с рино-орбитально-церебральным мукоормикозом обращается внимание на неврологические расстройства, включая поражение лицевого, тройничного, зрительного и глазодвигательного нервов, которые привели к парестезии, орофациальной боли, птозу, отсутствию светоощущения, нечеткому зрению и отеку диска зрительного нерва. Авторы отмечают, что верх-

нечелюстные и решетчатые пазухи были наиболее частыми местами поражения.

В исследовании офтальмологов Западной Индии [36], в котором приняли участие 458 пациентов с мукоормикозом, наиболее частым симптомом мукоормикоза была орбитальная/лицевая боль (38,64%), а наиболее частым признаком был периорбитальный/лицевой отек (50,74%). В другом индийском исследовании «случай–контроль» [31] отмечено, что наиболее часто встречаются офтальмологические симптомы: боль в глазах (58%), отек век (54%), отек глаз (47%); синоназальными симптомами были выделения из носа (25%), заложенность носа (21%) и носовое кровотечение (4%). Другими распространенными симптомами были головная боль (51%) и лицевая боль (36%). При осмотре полости носа корки и изъязвления были обнаружены у 83% больных. Поражение глаз присутствовало в 60% случаев, из которых в 27% случаев наблюдалась потеря зрения.

В двух исследованиях [23, 37] наиболее распространенной жалобой пациентов была орофациальная/лицевая боль. В систематическом обзоре [22], в котором представлены данные по 167 пациентам, орофациальная/лицевая боль также относилась к наиболее частым симптомам, наряду с птозом, экзофтальмом, снижением остроты зрения и потерей зрения. Наличие орофациальной боли может быть обусловлено поражением лицевого, тройничного, зрительного и глазодвигательного нервов [4, 12, 30].

В индийском обсервационном смешанном (ретроспективное + проспективное) исследовании продолжительностью 2 мес обследовано 100 пациентов с рино-орбитальным мукоормикозом [32]. Большинство пациентов (55%) также предъявляли жалобы на лицевую и головную боль. Вовлечение твердого неба наблюдалось у 45% пациентов. Только у 25% пациентов, обратившихся на ранней стадии, было нормальное зрение. Авторы сообщили о 22 пациентах с полной потерей зрения. Движения глаз были ограничены у 58% пациентов [32].

В метаанализе японских исследователей [19], в котором обобщены данные 2312 пациентов, клиническими проявлениями были головная боль (54%), периорбитальный отек/боль (53%), отек/боль лица (43%), офтальмоплегия (42%), экзофтальм (41%) и выделения из носа/заложенность носа (36%). Еще в одном метаанализе, в который вошли 23 исследования [29], наиболее частыми проявлениями были птоз (72,7%), отек век (60,6%), экзофтальм (60,6%), офтальмоплегия (57,3%), потеря зрения (53,7%), отек лица (34,7%) и заложенность носа (11,8%).

К возможным осложнениям относятся тромбоз кавернозного синуса, инфаркты головного мозга, абсцессы [27].

Летальность при развитии COVID-19-ассоциированного мукоормикоза составляет от 16% до 65% по данным разных исследований [9, 19, 22, 23, 25–27, 34]. В сравнительном обзоре «Эпидемиология и патофизиология мукоормикоза, связанного с COVID-19: Индия в сравнении

с остальным миром» [6] отмечается, что уровень летальности в случаях, зарегистрированных в Индии (36,5%), меньше, чем во всем мире (61,9%), вероятно, из-за преобладания рино-орбитального мукормикоза.

В ряде исследований и обзоров отмечена возможность развития мукормикоза и после излечения от COVID-19, в рамках постковидного синдрома [45–47].

Лечение

В проведенных исследованиях отмечается, что эффективность лечения и прогноз напрямую связаны с ранней диагностикой [12, 30, 32]. Уязвимые пациенты с COVID-19, имеющие СД и другие коморбидные заболевания, любые поражения орофациальной области или получающие чрезмерные дозы ГКС и антибиотиков, должны пройти тщательное обследование при появлении ранних признаков и госпитализации для диагностики и лечения мукормикоза [12]. Появление головной и орофациальной/лицевой боли спустя 14 дней после диагностики COVID-19 следует рассматривать как симптом подозрительный на развитие мукормикоза [32].

Наиболее распространенным противогрибковым препаратом был амфотерицин В, в сочетании с местной хирургической обработкой пораженных участков [21, 26, 29, 35, 36].

Рекомендации по диагностике и лечению мукормикоза в период распространения COVID-19 приведены в руководстве Индийского совета медицинских исследований (ICMR) [48]. Прежде всего отмечается, что пациентам необходим контроль гликемии, безусловно, страдающим СД, а также после перенесенного COVID-19. ГКС рекомендации ICMR предписывают применять с осторожностью.

Рекомендации ICMR по лечению мукормикоза в период распространения COVID-19 включают:

- 1) контроль СД и диабетического кетоацидоза;

- 2) снижение доз стероидных препаратов с дальнейшей целью прекращения их использования;

- 3) отмену иммуномодулирующих препаратов;

- 4) не требуется профилактика противогрибковыми средствами всем пациентам с COVID-19;

- 5) хирургическая обработка, чтобы полностью удалить некротические поражения;

- 6) установку периферически вводимого центрального катетера;

- 7) поддержание необходимой гидратации организма;

- 8) введение физиологического раствора внутривенно перед амфотерицином В;

- 9) длительность противогрибковой терапии – минимум 4–6 нед;

- 10) проведение мониторинга ответа на лечение и прогрессирования заболевания по клиническим проявлениям и визуализации.

С позиции ICMR, помимо СД и других коморбидных заболеваний, а также длительной и высокодозной терапии ГКС, предрасположенность к развитию мукормикоза связана с длительным нахождением пациента в отделениях реанимации и интенсивной терапии и применением вориконазола [48].

Заключение

Таким образом, актуальность проблемы COVID-19-ассоциированного мукормикоза определяется его выходом за пределы географического ареала, высокой распространенностью сахарного диабета как основного фактора риска COVID-19-ассоциированного мукормикоза и одного из ведущих факторов риска новой коронавирусной инфекции, а также возможностью развития мукормикоза в рамках постковидного синдрома.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Гриневич ВБ, Губонина ИВ, Доцицин ВЛ и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 [Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L. et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 (in Russian).]
2. Zhu X, Ge Y, Wu T et al. Coinfection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res* 2020; 285: 198005. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198005
3. Aranjani JM, Manuel A, Razak HIA, Mathew ST. COVID-19-associated mucormycosis: an evidence-based critical review of the emerging burden of infection during the second wave of the pandemic in India. *PLoS Negl Trop Dis* 2021; 15 (11): e0009921. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009921
4. Mehta S, Pandey A. Rhino-Orbital Mucormycosis Associated With COVID-19. *Cureus* 2020; 12 (9): e10726. DOI: 10.7759/cureus.10726
5. Rudramurthy SM, Hoenigl M, Meis JF et al.; ECMM and ISHAM. ECMM/ISHAM recommendations for clinical management of COVID-19-associated mucormycosis in low- and middle-income countries. *Mycoses* 2021; 64 (9): 1028–37. DOI: 10.1111/myc.13335
6. Muthu V, Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Agarwal R. *Epidemiology and Pathophysiology of COVID-19-Associated Mucormycosis: India Versus the Rest of the World*. *Mycopathologia* 2021; 186 (6): 739–54. DOI: 10.1007/s11046-021-00584-8
7. Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, et al; ECMM and ISHAM collaborators. The emergence of COVID-19-associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. *Lancet Microbe* 2022; Jan 25. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00237-8
8. Yasmin F, Najeeb H, Naeem A et al. COVID-19 Associated Mucormycosis: A Systematic Review from Diagnostic Challenges to Management. *Diseases* 2021; 9 (4): 65. DOI: 10.3390/diseases9040065
9. Afzal S, Nasir M. Aspergillosis and Mucormycosis in COVID-19 Patients: A Systematic Review. *J Coll Physicians Surg Pak* 2022; 32 (5): 639–45. DOI: 10.29271/jcpsp.2022.05.639
10. Moona AA, Islam MR. Mucormycosis or black fungus is a new fright in India during covid-19 pandemic: Associated risk factors and actionable items. *Public Health Pract (Oxf)* 2021; 2: 100153. DOI: 10.1016/j.puhip.2021.100153
11. Stemler J, Hamed K, Salmanton-García J et al. Mucormycosis in the Middle East and North Africa: Analysis of the FungiScope® registry and cases from the literature. *Mycoses* 2020; 63 (10): 1060–8. DOI: 10.1111/myc.13123

12. Molaei H, Shojaeefar E, Nemati E, et al. Iranian patients co-infected with COVID-19 and mucormycosis: the most common predisposing factor, clinical outcomes, laboratory markers and diagnosis, and drug therapies. *Infect Dis (Lond)* 2022; 1–14. DOI: 10.1080/23744235.2022.2058604
13. Farias LABG, Damasceno LS, Bandeira SP et al. COVID-19-associated Mucormycosis (CAM): Should Brazil be on alert? *Rev Soc Bras Med Trop* 2021; 54: e04102021. DOI: 10.1590/0037-8682-0410-2021
14. Meyerowitz EA, Sanchez S, Mansour MK et al. Isolated Cerebral Mucormycosis in Immunocompetent Adults who Inject Drugs: Case Reports and Systematic Review of the Literature. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7 (12): ofaa552. DOI: 10.1093/ofid/ofaa552
15. Khanna M, Challa S, Kabeil AS et al. Risk of Mucormycosis in Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Cureus* 2021; 13 (10): e18827. DOI: 10.7759/cureus.18827
16. Хостелиди С.Н., Зайцев В.А., Пелих Е.В. и др. Мукормикоз на фоне COVID-19: описание клинического случая и обзор литературы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021; 3: 255–62. DOI: 10.36488/ctac.2021.3.255-262 [Khostelidi S.N., Zaitsev V.A., Pelikh E.V. et al. Mukormikoz na fone COVID-19: opisaniye klinicheskogo sluchaiya i obzor literatury. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2021; 3: 255–62. DOI: 10.36488/ctac.2021.3.255-262 (in Russian).]
17. Баранова И.Б., Яременко А.И., Зубарева А.А. и др. Мукормикоз костей лицевого черепа, полости носа и околоносовых пазух у пациентов, перенесших COVID-19. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021; 4: 347–58. DOI: 10.36488/ctac.2021.4.347-358 [Baranova I.B., Iaremenko A.I., Zubareva A.A. et al. Mukormikoz kostei litseвого cherepa, polosti nosa i okolonosovykh pazukh u pacientov, perenessikh COVID-19. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2021; 4: 347–58. DOI: 10.36488/ctac.2021.4.347-358 (in Russian).]
18. Куцевалова О.Ю., Антонец А.В., Крылов В.В. и др. COVID-19-ассоциированные инвазивные микозы. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2021; 4: 49–53. DOI: 10.14427/jipai.2021.4.49 [Kutsevalova O.Yu., Antonets A.V., Krylov V.B. et al. COVID-19-assotsirovannyye invazivnyye mikozy. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2021; 4: 49–53. DOI: 10.14427/jipai.2021.4.49 (in Russian).]
19. Watanabe A, So M, Mitaka H et al. Clinical Features and Mortality of COVID-19-Associated Mucormycosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mycopathologia* 2022; 187 (2–3): 271–89. DOI: 10.1007/s11046-022-00627-8
20. Hussain S, Riad A, Singh A et al. Global Prevalence of COVID-19-Associated Mucormycosis (CAM): Living Systematic Review and Meta-Analysis. *J Fungi (Basel)* 2021; 7 (11): 985. DOI: 10.3390/jof7110985
21. Ramphul K, Verma R, Kumar N et al. Rising concerns of Mucormycosis (Zygomycosis) among COVID-19 patients; an analysis and review based on case reports in literature. *Acta Biomed* 2021; 92 (4): e2021271. DOI: 10.23750/abm.v92i4.11787
22. Hussain S, Baxi H, Riad A et al. COVID-19-Associated Mucormycosis (CAM): An Updated Evidence Mapping. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18 (19): 10340. DOI: 10.3390/ijerph181910340
23. Gupta S, Ahuja P. Risk Factors for Procurement of Mucormycosis and its Manifestations Post Covid-19: a Single Arm Retrospective Unicentric Clinical Study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021: 1–8. DOI: 10.1007/s12070-021-02825-0
24. Garg D, Muthu V, Sehgal IS et al. Coronavirus Disease (Covid-19) Associated Mucormycosis (CAM): Case Report and Systematic Review of Literature. *Mycopathologia* 2021; 186 (2): 289–98. DOI: 10.1007/s11046-021-00528-2
25. Singh AK, Singh R, Joshi SR, Misra A. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes Metab Syndr* 2021; 15 (4): 102146. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.05.019
26. Pal R, Singh B, Bhadada SK et al. COVID-19-associated mucormycosis: An updated systematic review of literature. *Mycoses* 2021; 64 (12): 1452–9. DOI: 10.1111/myc.13338
27. Nagalli S, Kikkeri NS. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of literature. *Infez Med* 2021; 29 (4): 504–12. DOI: 10.53854/lim-2904-2
28. Mohammadi F, Badri M, Safari S, Hemmat N. A case report of rhino-facial mucormycosis in a non-diabetic patient with COVID-19: a systematic review of literature and current update. *BMC Infect Dis* 2021; 21 (1): 906. DOI: 10.1186/s12879-021-06625-3
29. Bhattacharyya A, Sarma P, Kaur H et al. COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Indian J Pharmacol* 2021; 53 (6): 499–510. DOI: 10.4103/ijp.ijp_839_21
30. Mehta R, Nagarkar NM, Ksbs KS et al. Facial Nerve Palsy in COVID-19-Associated Mucormycosis Patients: A Case Series. *Cureus* 2021; 13 (11): e19208. DOI: 10.7759/cureus.19208
31. Wasiq M, K Ravi, Gn Aravind. Coronavirus disease-associated mucormycosis (CAM): A case control study during the outbreak in India. *J Assoc Physicians India* 2022; 70 (4): 11–2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35443518/>
32. Desai EJ, Pandya A, Upadhyia I et al. Epidemiology, Clinical Features and Management of Rhino Orbital Mucormycosis in Post COVID 19 Patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2022; 74 (1): 103–7. DOI: 10.1007/s12070-021-02807-2
33. Rashid M, K Rajan A, Thunga G et al. Impact of Diabetes in COVID-19 Associated Mucormycosis and Its Management: A Non-Systematic Literature Review. *Curr Diabetes Rev* 2022; Feb 24. DOI: 10.2174/1573399818666220224123525
34. Zobairy H, Salem MM, Ghajarzadeh M et al. Diabetes mellitus and other underlying conditions in patients with coronavirus disease 2019 associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis: a systematic review and meta-analysis. *J Laryngol Otol* 2022; May 6: 1–11. DOI: 10.1017/S0022215122001074
35. Sengupta I, Nayak T. Coincidence or reality behind Mucormycosis, diabetes mellitus and Covid-19 association: A systematic review. *J Mycol Med* 2022; 32 (3): 101257. DOI: 10.1016/j.mycmed.2022.101257
36. Patel R, Jethva J, Bhagat PR et al. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis: An epidemiological study from a tertiary care referral center in Western India. *Indian J Ophthalmol* 2022; 70 (4): 1371–5. DOI: 10.4103/ijo.IJO_2943_21
37. Jain K, Surana A, Choudhary TS et al. Clinical and histology features as predictor of severity of mucormycosis in post-COVID-19 patients: An experience from a rural tertiary setting in Central India. *SAGE Open Med* 2022; 10: 20503121221074785. DOI: 10.1177/20503121221074785
38. Ahmadikia K, Hashemi SJ, Khodavaisy S et al. The double-edged sword of systemic corticosteroid therapy in viral pneumonia: A case report and comparative review of influenza-associated mucormycosis versus COVID-19-associated mucormycosis. *Mycoses* 2021; 64 (8): 798–808. DOI: 10.1111/myc.13256
39. Bhattacharyya A, Sarma P, Sharma DJ et al. Rhino-orbital-cerebral-mucormycosis in COVID-19: A systematic review. *Indian J Pharmacol* 2021; 53 (4): 317–27. DOI: 10.4103/ijp.ijp_419_21
40. Sharma P, Malik S, Wadhwan V et al. Prevalence of oral manifestations in COVID-19: A systematic review. *Rev Med Virol* 2022; Mar 10: e2345. DOI: 10.1002/rmv.2345
41. Rai DK. COVID-19-associated pulmonary mucormycosis: A systematic review of published cases with review of literature. *J Family Med Prim Care* 2022; 11 (4): 1244–9. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1307_21
42. Samaranyake LP, Fakhruddin KS, Ngo HC et al. Orofacial Mycoses in Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): A Systematic Review. *Int Dent J* 2022; Mar 1: S0020-6539(22)00035-1. DOI: 10.1016/j.identj.2022.02.010
43. Pruthi H, Muthu V, Bhujade H et al. Pulmonary Artery Pseudoaneurysm in COVID-19-Associated Pulmonary Mucormycosis: Case Series and Systematic Review of the Literature. *Mycopathologia* 2022; 187 (1): 31–7. DOI: 10.1007/s11046-021-00610-9
44. SeyedAlinaghi S, Karimi A, Barzegary A et al. Mucormycosis infection in patients with COVID-19: A systematic review. *Health Sci Rep* 2022; 5 (2): e529. DOI: 10.1002/hsr2.529
45. Jain A, Taneja S. Post-COVID fungal infections of maxillofacial region: a systematic review. *Oral Maxillofac Surg* 2021; Oct 7: 1–7. DOI: 10.1007/s10006-021-01010-5
46. Nambiar M, Varma SR, Damdoum M. Post-Covid alliance-mucormycosis, a fatal sequel to the pandemic in India. *Saudi J Biol Sci* 2021; 28 (11): 6461–4. DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.07.004
47. Gupta A, Singh V. Mucormycosis: "The Black Fungus" trampling post-COVID-19 patients. *Natl J Maxillofac Surg* 2021; 12 (2): 131–2. DOI: 10.4103/njms.njms_415_21
48. Evidence based advisory in the time of COVID-19 (Screening, Diagnosis & Management of Mucormycosis). https://www.icmr.gov.in/pdf/covid/techdoc/Mucormycosis_ADVISORY_FROM_ICMR_In_COVID19_tim_e.pdf

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof. of the Chair of Polyclinic therapy and internal diseases, Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Сулимов Анатолий Филиппович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «Омский ГМУ». E-mail: afsulimov@yandex.ru

Anatoly F. Sulimov – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: afsulimov@yandex.ru

Лебедев Олег Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. офтальмологии, ФГБОУ ВО «Омский ГМУ». E-mail: leo.55@mail.ru

Oleg I. Lebedev – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: leo.55@mail.ru

Медведева Мария Валерьевна – врач-офтальмолог, зав. консультативной поликлиникой БУЗОО «Клиническая офтальмологическая больница им. В.П. Выходцева». E-mail: medvedevamv.55@mail.ru

Maria V. Medvedeva – Ophthalmologist, Omsk Clinical Ophthalmic Hospital named V.P. Vykhodtsev. E-mail: medvedevamv.55@mail.ru

Трухан Лариса Юрьевна – канд. мед. наук, врач-стоматолог. E-mail: larissa_trukhan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4721-6605

Larisa Yu. Trukhan – Cand. Sci. (Med.), dentist. E-mail: larissa_trukhan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4721-6605

Степанов Игорь Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Омский ГМУ». E-mail: neuro2003@mail.ru

Igor N. Stepanov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: neuro2003@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.06.2022

Применение прямых пероральных антикоагулянтов в особых группах пациентов: возможности и ограничения

С.Р. Гиляревский^{1,2}, М.В. Голшмид¹, Н.Г. Бенделиани³, И.М. Кузьмина⁴

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского», Москва, Россия

sgilarevsky@rambler.ru

Аннотация

Статья посвящена проблемам применения прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) в подгруппах пациентов, имеющих определенные характеристики. Приводятся современные данные об эффектах приема ПОАК у таких пациентов при проведении антикоагулянтной терапии для профилактики тромбоэмболических осложнений как у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), так и венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО). Отмечается недостаточная изученность эффектов ПОАК в таких популяциях пациентов, т.е. у лиц очень пожилого возраста, имеющих нарушение функции почек, а также у пациентов с ожирением, что обусловлено включением небольшого числа пациентов с такими характеристиками в крупные рандомизированные клинические исследования. В статье отдельно рассматриваются как фармакологические особенности применения ПОАК у пациентов с указанными характеристиками, так и возможное изменение клинической эффективности и безопасности их использования в клинической практике. Приводятся данные о трех доступных в Российской Федерации ПОАК, т.е. апиксабана, ривароксабана и дабигатрана. Представленные в статье данные анализа клинических исследований позволяют предположить в целом о приемлемости использования ПОАК у пациентов с выраженным ожирением для лечения и профилактики развития ВТЭО, а также о преимуществах приема апиксабана по сравнению с другими ПОАК у пациентов с ФП и сопутствующим ожирением. Рассматриваются проблемы использования ПОАК у пациентов с нарушением функции почек. Указывается на ограниченность доказательной информации о пациентах с выраженным снижением функции почек. Приводимые данные об эффектах приема ПОАК у лиц очень пожилого возраста указывают на преимущества приема апиксабана в такой популяции пациентов с ФП, в первую очередь по показателям безопасности.

Ключевые слова: прямые пероральные антикоагулянты, особые группы пациентов, апиксабан, ривароксабан, дабигатран, ожирение, нарушение функции почек, пожилой возраст.

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Бенделиани Н.Г., Кузьмина И.М. Применение прямых пероральных антикоагулянтов в особых группах пациентов: возможности и ограничения. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 3: 12–21.

DOI: 10.47407/kr2022.3.3.0012091p

The use of direct oral anticoagulants in subgroups of patients with specific characteristics

Sergey R. Gilyarevsky^{1,2}, Maria V. Golshmid¹, Nana G. Bendeliani³, Irina M. Kuzmina⁴

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

² National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia;

³ Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia;

⁴ Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

sgilarevsky@rambler.ru

Abstract

The paper is focused on the issues of using direct oral anticoagulants (DOACs) in the subgroups of patients with specific characteristics. The current data on the effects of DOACs in such patients during anticoagulant therapy aimed at prevention of thromboembolic complications in both patients with atrial fibrillation (AF) and venous thromboembolic complications (VTECs) are provided. Insufficient knowledge of the DOAC effects in such populations of patients, i.e. in very old people, people with kidney disease and obese patients, that results from the small number of patients with similar characteristics included in the large-scale randomized clinical trials, is noted. The paper discusses the pharmacological features of using DOACs in patients with the listed above characteristics and possible changes in clinical efficacy and safety of DOACs used in clinical practice separately. The data on three DOACs available in Russia, apixaban, rivaroxaban and dabigatran, are provided. The data of the clinical trial analysis provided in the paper make it possible to generally assume the appropriateness of using DOACs for treatment and prevention of VTECs in patients with pronounced obesity, as well as the advantages of apixaban over other DOACs in patients with AF and concomitant obesity. The issues of using DOACs in patients with kidney disease are considered. The scarcity of evidence-based information about patients with pronounced kidney dysfunction is noted. The provided data on the effects of DOACs in very old people show the advantages of taking apixaban in this population of patients with AF, based primarily on safety indicators.

Key words: direct oral anticoagulants, special patient groups, apixaban, rivaroxaban, dabigatran, obesity, kidney dysfunction, old age.

For citation: Gilyarevsky S.R., Golshmid M.V., Bendeliani N.G., Kuzmina I.M. The use of direct oral anticoagulants in subgroups of patients with specific characteristics. Clinical review for general practice. 2022; 3: 12–21. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.0012091p

Прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) заняли важное место в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО), заменив во многих

случаях применение варфарина. Несмотря на большую и надежную базу данных, на основании которой ПОАК были внедрены и продолжают внедряться в клиническую практику лечения широкого круга пациентов,

Фармакокинетические характеристики ПОАК и применимые дозы <i>Pharmacokinetic characteristics of DOACs and the prescribed dosage</i>				
Препарат	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан
Механизм действия	Прямой ингибитор тромбина	Ингибитор фактора Ха	Ингибитор фактора Ха	Ингибитор фактора Ха
Биодоступность, %	3–7	Доза 10 мг и более: 88 Доза менее 10 мг: 66%, ↑ на 39% при приеме с пищей	50	62
Связывание с белками, %	3–7	92–95	87	55
Объем распределения, л	50–70	50	21	107
Клиренс, л/ч	Зависит от функции почек	6,6–10	3,3	22
Период полувыведения, ч	12–17	5–9	12	10–14
Метаболизм	Катализируемый эстеразой гидролиз	Преимущественно за счет СУРЗА4 и субстрат Р-гп	Преимущественно за счет СУРЗА4 и субстрат Р-гп	Минимальный метаболизм в печени и субстрат Р-гп
Экскреция почками, %	80	66 (в том числе 36 в неизменном виде)	27	35
Дозирование	При лечении ВТЭО: 150 мг 2 раза в сутки (после не менее 5 дней парентерального введения антикоагулянтов)	При лечении ВТЭО: 15 мг 2 раза в сутки 3 нед, затем 20 мг 1 раз в сутки	При лечении ВТЭО: 10 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки	При лечении ВТЭО: не требуется, 60 мг/сут (после не менее 5 дней парентерального введения антикоагулянтов)
	При ФП: 110 или 150 мг 2 раза в сутки	При ФП: 5 мг 2 раза в сутки 20 мг/сут	При ФП: 5 мг 2 раза в сутки	При ФП: 60 мг/сут
	Профилактика ВТЭО в ортопедии: 110 мг через 1–4 ч после операции, затем 220 мг/сут в течение 28–35 дней (тазобедренный)	Профилактика ВТЭО в ортопедии: 10 мг 1 раз в сутки 12 дней (коленный) или 35 дней (тазобедренный)	Профилактика ВТЭО в ортопедии: 2,5 мг 2 раза в сутки 12 дней (коленный) или 35 дней (тазобедренный)	
Коррекция доз	При лечении ВТЭО: не требуется	При лечении ВТЭО: не требуется	При лечении ВТЭО: не требуется	При лечении ВТЭО: ↓ до 30 мг/сут при КлКр 15–50 мл/мин
	При ФП: у лиц 80 лет и старше или при приеме верапамила 110 мг 2 раза в сутки	При ФП: ↓ до 15 мг/сут при КлКр 15–50 мл/мин	При ФП: ↓ до 2,5 мг 2 раза в сутки при наличии хотя бы 2 из 3 факторов: уровень Кр более 221 мкмоль/л, возраст 80 лет и старше, МТ 60 кг и менее	
	Профилактика ВТЭО в ортопедии: не требуется	Принимать с пищей	Профилактика ВТЭО в ортопедии: не требуется	При ФП: ↓ до 30 мг/сут при КлКр 15–50 мл/мин Избегать при КлКр более 95 мл/мин
Примечание. Р-гп – Р-гликопротеин, Кр – креатинин.				

в рандомизированные клинические исследования (РКИ) III фазы включали лишь небольшое число пациентов с такими особыми характеристиками, как ожирение, очень пожилой возраст или выраженное снижение функции почек, или полностью отказывались от их включения. В то же время доля таких пациентов в клинической практике может быть достаточно большой и нельзя исключить, что использование ПОАК у них может иметь особенности.

Каждый из ПОАК (дабигатран, апиксабан, ривароксабан и эдоксабан) имеет уникальные фармакокинетиче-

ские (ФК) характеристики, которые могут изменяться при использовании препарата у пациентов с ожирением, хронической болезнью почек (ХБП) или у пациентов очень пожилого возраста (см. таблицу). Следовательно, изменение ФК-показателей у пациентов с такими характеристиками может приводить к увеличению риска развития кровотечений или потере эффективности антикоагулянтной терапии. Например, вариабельность выделения ПОАК почками при ХБП может обуславливать повышение концентрации препарата в крови и увеличение риска развития кровотечения [1].

Поскольку данные о ФК-показателях ПОАК в основном получены у здоровых добровольцев, остается некоторая неопределенность по поводу влияния некоторых характеристик пациентов (с чрезмерными патологическими отклонениями массы тела – МТ, нарушением функции почек или очень пожилого возраста) на абсорбцию, распределение, метаболизм и экскрецию из организма. Кроме того, трудности уточнения тактики применения ПОАК при указанных характеристиках обусловлены отсутствием наблюдения за показателями свертывания крови и концентрацией препаратов в крови в условиях клинической практики, а также отсутствием доказательной базы, опираясь на которую можно было бы определенно изменить тактику приема ПОАК, основываясь на лабораторных показателях свертывания крови.

Тем не менее, несмотря на такие ограничения доказательной информации, в ходе выполнения нескольких клинических исследований пытались уточнить обоснованность применения ПОАК в таких особых группах пациентов и пользу от использования.

Данные о пациентах с особыми характеристиками, которые были получены в ходе выполнения РКИ

Как отмечалось ранее, в РКИ III фазы редко включали пациентов с ожирением или ХБП, а также пациентов очень пожилого возраста. Какую же долю участников в таких исследованиях ПОАК составляли пациенты с указанными характеристиками?

В РКИ ROCKET-AF по оценке эффективности приема ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с ФП неклапанной природы индекс массы тела (ИМТ) более 35 кг/м², возраст старше 80 лет и клиренс креатинина (КлКр) менее 50 мл/мин отмечались у 13, 25 и 21% пациентов соответственно [2]. В исследовании EINSTEIN-DVT по оценке эффективности приема ривароксабана по сравнению со стандартной терапией для лечения пациентов с тромбозом глубоких вен доля участников с МТ более 100 кг, в возрасте старше 75 лет или с КлКр менее 50 мл/мин составляла 14, 12,5 и 7% соответственно [3]. Пациентов с КлКр менее 30 мл/мин не включали в оба исследования.

В РКИ ARISTOTLE по оценке эффективности приема апиксабана по сравнению с варфарином при неклапанной ФП пациенты с МТ более 100 кг составляли менее 25%, а участники в возрасте 75 лет или старше или с КлКр менее 50 мл/мин составляли 30 и 16,5% соответственно [4]. В исследовании AMPLIFY, которое было выполнено для сравнения эффектов применения апиксабана и стандартной тактики лечения у пациентов с ВТЭ, у 19% пациентов МТ превышала 100 кг, возраст менее 25% участников достигал 75 лет или более и только у 6,5% пациентов КлКр был менее 50 мл/мин [5]. В оба исследования апиксабана не включали пациентов с концентрацией креатинина в крови более 221 мкмоль/л или КлКр менее 25 мл/мин.

В РКИ RE-LY по сравнительной оценке эффективности приема дабигатрана и варфарина доля пациентов с

МТ более 100 кг, ИМТ 35 кг/м² и более, КлКр менее 50 мл/мин или в возрасте 80 лет и старше – 17, 10, 19 и 16,7% соответственно [6, 7]. В исследовании RE-MEDY по оценке эффективности применения дабигатрана по сравнению с варфарином для лечения пациентов с ВТЭ доля пациентов с МТ более 100 кг, в возрасте старше 75 лет и КлКр менее 50 мл/мин составляла 21, 9 и 3,7% соответственно [8]. В оба такие исследования не включали пациентов с КлКр менее 30 мл/мин.

Наконец, в исследовании ENGAGE AF-TIMI по оценке эффективности приема эдоксабана при неклапанной ФП пациенты с МТ более 100 кг, в возрасте более 75 лет и старше и пациенты с КлКр менее 50 мл/мин составляли 40 и 19% соответственно [9]. Примерно у 5% пациентов, включенных в исследование ENGAGE AF-TIMI, была низкая масса тела – 55 кг или менее, и примерно у 5% участников МТ достигала 120 кг или более [10]. В исследовании Hokusai VTE по оценке эффективности применения эдоксабана по сравнению с варфарином доля пациентов с МТ более 100 кг, в возрасте старше 75 лет и КлКр менее 50 мл/мин составляла 15, 14 и 6,5% соответственно [11]. В данное исследование также не включали пациентов с КлКр менее 30 мл/мин.

После выполнения указанных крупных РКИ по оценке эффективности ПОАК в ходе выполнения менее крупных исследований были получены данные, дополняющие информацию о влиянии указанных характеристик пациентов на эффективность и безопасность применения ПОАК в определенных клинических ситуациях.

Далее будут рассмотрены наиболее информативные из таких исследований.

Применение ПОАК при ожирении

Вскоре после того, как ПОАК были впервые одобрены к применению, стали высказывать опасения по поводу эффективности и безопасности их использования у пациентов с ожирением или патологическим ожирением (ИМТ 40 кг/м² и более), так как имелись лишь ограниченные данные об эффективности и безопасности приема ПОАК у таких пациентов. Мнение экспертов о нецелесообразности использования ПОАК у пациентов с ожирением было отражено в рекомендациях Международного общества специалистов по тромбозам и гемостазу [12]. В соответствии с документом, следовало избегать применение ПОАК у пациентов с ИМТ более 40 кг/м² или МТ более 120 кг в связи с ограниченными на тот момент клиническими данными об эффектах применения ПОАК в таких случаях, а также на основании результатов ФК- и фармакодинамических исследований, которые позволяли предположить о снижении максимальной концентрации ПОАК в крови и уменьшении периода их полувыведения при увеличении МТ, что могло приводить к использованию недостаточно высоких доз ПОАК при патологическом ожирении. В тех же случаях, когда врач все-таки решал применять ПОАК у таких пациентов, рекомендовалось оценивать максимальную и минимальную концентрацию препара-

рата в крови (либо косвенно на основании таких показателей, как активность антифактора Ха – для апиксабана, ривароксабана и эдоксабана; экариновое время или тромбиновое время в разведенной плазме с калибровкой – для дабигатрана; либо непосредственно путем определения уровня в крови любого из ПОАК с помощью масс-спектрометрии). Если результаты таких анализов указывали на приемлемый уровень препарата в крови, прием ПОАК представлялся допустимым. Однако, если уровень препарата был ниже приемлемого уровня, эксперты предлагали переход на применение антагониста витамина К (АВК), а не подбор дозы ПОАК [12].

Теоретически такое мнение экспертов могло быть оправданным, так как при ожирении меняются ФК-показатели. Учитывая увеличение количества жира и большие размеры тела, применение ПОАК при ожирении приводит к изменению объема распределения препарата и его клиренса [13]. Так, увеличение размера почек при ожирении может приводить к увеличению клиренса ПОАК, а увеличение жировой ткани обуславливает увеличение объема распределения. Сочетанное изменение таких показателей может уменьшать уровень ПОАК в крови и приводить к снижению эффективности терапии [13]. Такие изменения ФК-показателей определяют необходимость выполнения клинических исследований по оценке эффективности и безопасности применения ПОАК у пациентов с выраженным ожирением. Проблема неопределенности информации об эффективности применения ПОАК в такой ситуации становится особенно актуальной, так как ожирение само по себе повышает риск развития как ФП, так и ВТЭ. Напомним, что в ходе выполнения исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), ожирение было вторым по частоте фактором риска развития ФП, обуславливая 17,9% случаев аритмии [14].

Применение ПОАК у пациентов с ожирением при развитии венозных тромбоэмболических осложнений

Как указывалось ранее, эффекты применения ПОАК не изучались достаточно подробно у пациентов с МТ более 100 кг или ИМТ более 40 кг/м², а данные об их использовании в таких случаях были получены в ходе выполнения нескольких когортных исследований. Результаты двух ретроспективных исследований [15, 16] в целом не выявили различий по частоте развития повторных ВТЭО или кровотечений при применении ПОАК по сравнению с приемом варфарина. В одно из таких одноцентровых исследований были включены 795 пациентов с ИМТ 40 кг/м² или более, у которых развилось ВТЭО или была ФП [15]. Апиксабан, ривароксабан и варфарин были назначены 150, 326 и 319 пациентам соответственно. В подгруппе пациентов с ВТЭО (n=366) частота развития повторных ВТЭО была сходной при приеме апиксабана, ривароксабана и варфарина и составляла 2,1, 2,0 и 1,2% соответственно ($p=0,74$ для сравнения между группами). Частота развития тяжелых кровотечений также статистически значимо не

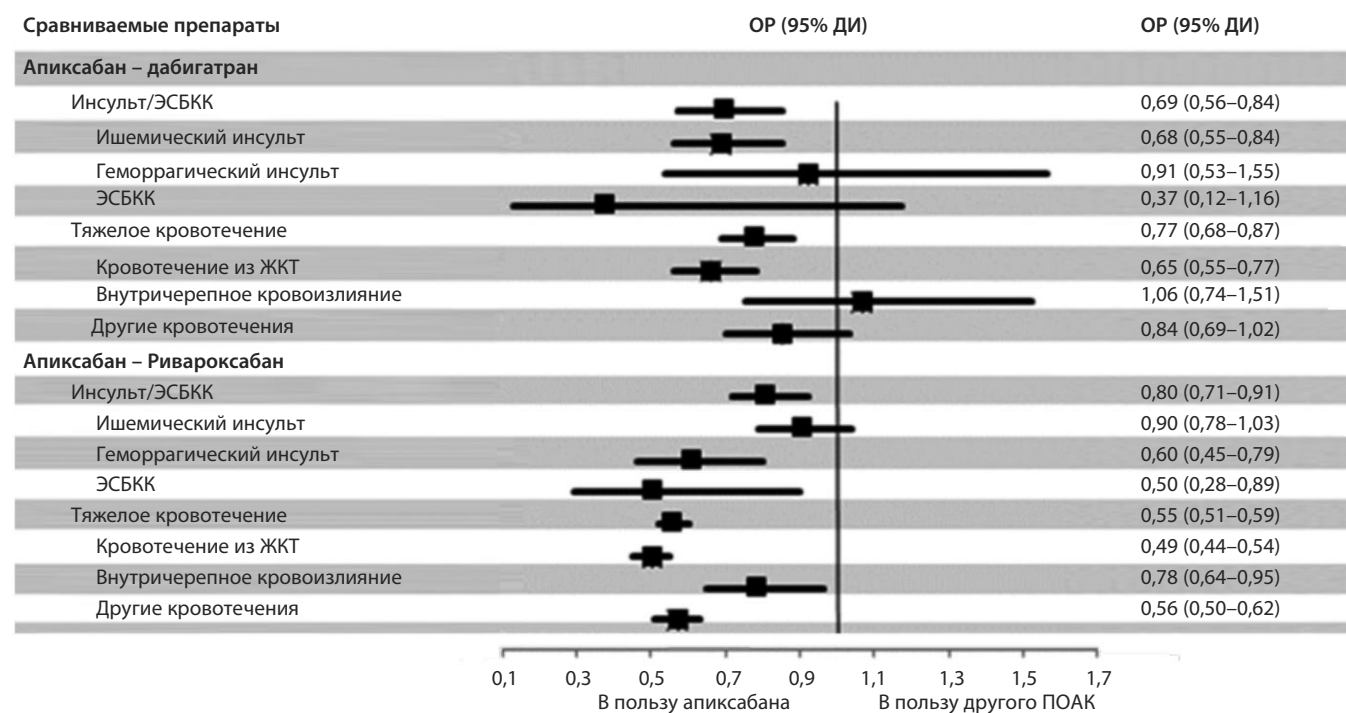
различалась между группой апиксабана, ривароксабана и варфарина и достигала 2,1, 1,3 и 2,4% соответственно ($p=0,77$ для сравнения между группами). В другое ретроспективное когортное исследование были включены 1840 пациентов с МТ в диапазоне от 100 до 300 кг, госпитализированных в 40 лечебных учреждений с основным диагнозом ВТЭО [16]. Апиксабан, дабигатран или ривароксабан был назначен 632 пациентам, а варфарин – 1208 пациентам. Продолжительность наблюдения достигала 12 мес. Анализ выполняли с помощью метода «propensity score matching» (формирование групп с учетом шкалы для оценки предпочтительного назначения определенного препарата) с целью формирования групп, сходных по основным характеристикам. Результаты анализа свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между группами приема ПОАК и группой варфарина по частоте развития повторных ВТЭО, которая в течение 12 мес достигала 6,5 и 6,4% соответственно ($p=0,93$). Не было отмечено различий между группами как по частоте развития тромбоза глубоких вен, так и эмболии легочной артерии и по частоте развития кровотечений, которая составляла 1,7 и 1,2% соответственно ($p=0,31$). Таким образом, полученные в ходе достаточно крупных обсервационных исследований результаты позволяют предположить, что применение ПОАК у пациентов с ВТЭО представляется приемлемой тактикой даже при выраженном ожирении с ИМТ 40 кг/м² и более.

Применение ПОАК у пациентов с ФП при ожирении

Для оценки влияния ожирения на эффективность применения ПОАК у пациентов с ФП в условиях клинической практики было выполнено несколько ретроспективных когортных исследований. В ходе выполнения одного небольшого ретроспективного обсервационного исследования [17], в которое были включены 128 пациентов с ФП или трепетанием предсердий и ИМТ более 40 кг/м² или МТ более 120 кг, которым назначали ПОАК или варфарин. Полученные результаты свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между группой ПОАК и группой варфарина как по частоте развития инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения (1,75 и 2,07% в год соответственно; относительный риск 0,84 при 95% доверительном интервале – ДИ 0,23–3,14; $p=0,80$), так и по частоте развития кровотечений (2,18 и 4,97 в год соответственно; относительный риск 0,44 при 95% ДИ 0,15–1,25; $p=0,11$). Впрочем, трактовать результаты такого исследования следует с осторожностью в связи с небольшой выборкой и тем, что в группе варфарина исходно была погранично более высокая оценка по шкале HAS-BLED.

Более надежная информация об эффектах применения ПОАК и варфарина была получена в ходе выполнения самого крупного ретроспективного обсервационного исследования ARISTOPHANES (Anticoagulants for Reduction In Stroke: Observational Pooled Analysis on

Сравнение частоты развития инсульта или ЭСББК между различными ПОАК в исследовании ARISTOPHANES: показатели заболеваемости и ОР инсульта или ЭСББК и тяжелых кровотечений с использованием метода «propensity score matching». (адаптировано из [18]).
Comparison of the stroke and SE rates between various DOACs in the ARISTOPHANES trial: the incidence and relative risk for stroke or SE and severe hemorrhage estimated by propensity score matching. (adapted from [18])



Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Note. SE – systemic embolism; GIT – gastrointestinal tract; CI – confidence interval.

Health Outcomes and Experience of Patients) [18], в которое были включены данные о 434 046 пациентах. Для анализа данные о пациентах были сформированы в 6 когорт, подобранных по основным демографическим и клиническим характеристикам. В когорту для сравнения эффектов апиксабана и варфарина, для сравнения дабигатрана и варфарина, для сравнения ривароксабана и варфарина, а также для сравнения апиксабана и дабигатрана, апиксабана и ривароксабана и дабигатрана и ривароксабана были включены 100 977, 36 990, 125 068, 37 314, 107 236, 37 693 пациентов соответственно. Прием апиксабана по сравнению с варфарином сопровождался наибольшим снижением риска развития инсульта или эмболий в сосуды большого круга кровообращения – ЭСББК (отношение риска – ОР 0,64 при 95% ДИ 0,58–0,70), а также наибольшим снижением риска развития тяжелых кровотечений (ОР 0,60 при 95% ДИ 0,56–0,63); см. рисунок. Напротив, применение ривароксабана по сравнению с приемом варфарина сопровождался небольшим, но статистически значимым увеличением риска кровотечений (ОР 1,06 при 95% ДИ 1,02–1,10); см. рисунок.

Представляет интерес и ответ на вопрос о том, сохранялись ли преимущества приема апиксабана у пациентов с ожирением в исследовании ARISTOPHANES. Для ответа на такой вопрос был выполнен дополнительный анализ данных о 88 461 участнике исследования ARISTOPHANES с ожирением [19]. Результаты анализа свидетельствовали о том, что прием апиксабана и рива-

роксабана сопровождался менее высоким риском развития инсульта и ЭСББК по сравнению с применением варфарина на 37 и 16% соответственно (ОР для сравнения апиксабана и варфарина составило 0,63 при 95% ДИ 0,49–0,82, а для сравнения ривароксабана и варфарина – 0,84 при 95% ДИ 0,72–0,98). В то же время прием дабигатрана не отличался от применения варфарина по влиянию на риск развития инсульта или ЭСББК. Прием апиксабана сопровождался наибольшим снижением на 46% риска развития тяжелых кровотечений по сравнению с приемом варфарина (ОР 0,54 при 95% ДИ 0,49–0,61). Применение дабигатрана по сравнению с приемом варфарина имело менее выраженные, но статистически значимые преимущества по риску развития тяжелых кровотечений (ОР 0,75 при 95% ДИ 0,63–0,91). В то же время прием ривароксабана не имел преимуществ перед приемом варфарина по риску развития тяжелых кровотечений. Таким образом, результаты анализа данных об участниках исследования ARISTOPHANES с ожирением в целом совпадают с преимуществами применения апиксабана, которые были отмечены в ходе выполнения основного анализа.

Следует также отметить результаты еще одного ретроспективного обсервационного исследования, в которое были включены 3458 пациентов, принимавших ПОАК до включения в базу данных среднезападной системы здравоохранения США [20]. Показаниями к приему ПОАК была ФП или ВТЭО у 70 и 30% пациентов соответственно. Участников стратифицировали в зави-

симости от ИМТ в группу с ИМТ менее 30 кг/м², от 30 до 40 кг/м² и более 40 кг/м². Полученные результаты свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между указанными группами с разным ИМТ по частоте развития тромботических осложнений ($p=0,598$) или клинически явных кровотечений ($p=0,065$). В течение 3,5 года наблюдения наибольшая частота развития кровотечений была отмечена в группе с ИМТ менее 30 кг/м² и снижалась по мере увеличения ИМТ. В группе с ИМТ более 40 кг/м² была наименьшая частота развития кровотечений, и эта группа оказалась единственной, в которой риск тромботических осложнений оказался выше, чем риск развития кровотечений.

Таким образом, полученные на сегодняшний день данные позволяют предположить, что применение ПОАК может быть эффективной и безопасной альтернативой использованию варфарина при лечении пациентов с ВТЭО или ФП и сопутствующим ожирением. Более того, имеющаяся информация всего двух ПОАК – ривароксабана и апиксабана, с определенной долей вероятности указывает на то, что прием апиксабана может быть предпочтительным по сравнению с ривароксабаном в связи со снижением риска развития тяжелых кровотечений.

Применение ПОАК при ХБП

У пациентов с ХБП, которые принимают ПОАК, ФК-показатели отличаются от таковых у лиц в общей популяции. В таких случаях отмечается снижение клиренса и объема распределения вследствие снижения функции почек и уменьшения связывания с белками крови [21, 22]. Следовательно, экстраполировать результаты исследований ПОАК, которые были выполнены в популяции пациентов без ХБП на пациентов с ХБП неприемлемо в отсутствие данных, полученных в соответствующих ФК- и клинических исследованиях.

Актуальность проблемы обусловлена тем, что при ХБП увеличивается риск развития как тромбоэмболий, так и кровотечений. Более того, примерно у 18% пациентов с ХБП имеется сопутствующая ФП [23], а при терминальной ХБП, при которой требуется выполнение гемодиализа, распространенность ФП достигает 12–25% [24, 25]. Оценка эффективности и безопасности применения ПОАК при ХБП становится особенно актуальной в связи с увеличением в целом в мире распространенности ХБП в популяции, она достигает более 10% [26].

Применение ПОАК при ХБП и ВТЭО

Имеется лишь ограниченное число небольших исследований, в которых оценивали эффективность и безопасность приема ПОАК для лечения ВТЭО у пациентов с ХБП. В ходе выполнения одного из таких исследований с помощью ретроспективного анализа медицинской документации оценивали эффективность приема апиксабана и варфарина при наличии любых показаний к использованию антикоагулянтов, включая ВТЭО, у 111 пациентов с ХБП 4 или 5-й стадии и отметили статистически значимое снижение риска развития кровотечений при применении апиксабана [27].

Результаты еще одного, более крупного, ретроспективного исследования, в которое были включены как пациенты с ВТЭО, так и ФП, выявили преимущество применения апиксабана по сравнению с варфарином у таких пациентов только при более длительной терапии в течение 6–12 мес [28].

В то же время в ходе выполнения двух небольших ретроспективных наблюдательных исследований [29, 30], в которых только около 20% пациентов принимали антикоагулянты по поводу ВТЭО, не было отмечено статистически значимых различий между приемом апиксабана и варфарина как по показателям эффективности, так и по риску развития кровотечений.

Исследований по оценке эффективности применения ривароксабана при тяжелой ХБП мы не нашли. Обсуждать в данном контексте результаты одного проспективного наблюдательного исследования REMOTEV [31], включавшего пациентов с ВТЭО, у которых применяли ПОАК, варфарин или парентеральные антикоагулянты, не представляется возможным, так как в него были включены менее 20% пациентов с ХБП при КЛКр в диапазоне от 30 до 60 мл/мин.

Очевидно, что следует с осторожностью трактовать результаты таких исследований с учетом возможных систематических ошибок, связанных с самим их наблюдательным характером, а также с очень небольшой выборкой в каждом из них. Таким образом, по мнению экспертов [32], поскольку в РКИ III фазы не включали пациентов с КЛКр менее 30 или 25 мл/мин (в РКИ апиксабана), применять ПОАК следует с большой осторожностью до получения более определенной доказательной информации, полученной в РКИ.

Применение ПОАК при ХБП и ФП

Было выполнено достаточно большое число исследований по оценке эффектов применения ПОАК с целью профилактики инсульта и ЭСБКК у пациентов с ФП и ХБП. В связи с этим представляется более целесообразным обратиться к сетевому метаанализу таких исследований и данных, полученных в подгруппах пациентов с ФП и ХБП в ходе выполнения крупных РКИ по оценке эффектов ПОАК при ФП [33]. Целью анализа состояла в оценке относительной эффективности и безопасности применения ПОАК у пациентов с ФП и ХБП 3–5-й стадии. В анализ включали 8 РКИ и 46 наблюдательных исследований. Полученные результаты свидетельствовали о преимуществах применения ПОАК по сравнению с приемом варфарина по влиянию на профилактику развития тромботических осложнений (ОР 0,86 при 95% ДИ 0,78–0,95) в отсутствие гетерогенности ($I^2=10,5\%$), а также по риску развития кровотечений (ОР 0,81 при 95% ДИ 0,66–0,99), но при существенной гетерогенности ($I^2=69,8\%$) у пациентов с ФП и скоростью клубочковой фильтрации в диапазоне от 15 до 60 мл/мин. По данным байесовского сетевого метаанализа, в который были включены 8 РКИ, отмечено преимущество приема подобранной дозы апиксабана и эдоксабана по 15 мг по сравнению с другими режимами

приема антикоагулянтов по влиянию на риск развития кровотечений. Однако применение апиксабана в подобранной с учетом соответствующих критериев дозе было более эффективно для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП и скоростью клубочковой фильтрации в диапазоне от 20 до 50 мл/мин или от 30 до 50 мл/мл. По данным обсервационных исследований, у пациентов, которые находились на хроническом гемодиализе, прием антикоагулянтов в целом сопровождался увеличением риска развития кровотечений на 28% (ОР 1,28 при 95% ДИ 1,03–1,60) в отсутствие статистически значимых преимуществ по сравнению с отсутствием антикоагулянтной терапии.

В европейских клинических рекомендациях по тактике лечения пациентов с ФП [34] при терминальной стадии ХБП, т.е. при КЛКр менее 15 мл/мин и проведении гемодиализа, рекомендуется применение варфарина. В любом случае нельзя не согласиться с мнением о том, что во всех случаях назначения антикоагулянтов пациентам с ХБП, независимо от применяемого препарата, следует тщательно наблюдать за клиническими проявлениями кровотечения и тромботических осложнений [32].

Применение ПОАК у пациентов старческого возраста

Применение ПОАК при ВТЭО у пациентов старческого возраста

Имеются лишь ограниченные данные о применении ПОАК при лечении пациентов старческого возраста с ВТЭО. Результаты небольшого ретроспективного когортного исследования START2-Register (Survey on anti-coagulated patients Register) позволяли предположить, что применение ПОАК сопровождается статистически значимо более высоким риском развития тромботических осложнений и кровотечений по сравнению с приемом варфарина, но имело статистически значимую связь со снижением смертности [35]. В исследование были включены 272 пациента 85 лет и старше (средний возраст 88,1±3,0 года; 65,4% женщины; средняя продолжительность наблюдения 19,1±16,8 мес). АВК и ПОАК принимали 58,7 и 41,3% пациентов соответственно. Несмотря на то, что частота развития кровотечений и тромботических осложнений была выше в группе ПОАК, в целом частота развития таких неблагоприятных исходов была небольшой и составляла менее 4%, но смертность была существенно выше в группе варфарина по сравнению с группой ПОАК (16 и 4% соответственно; нестандартизованное ОР для общей смертности 0,30 при 95% ДИ 0,1–0,9). Нельзя исключить, что такие выраженные различия по смертности были обусловлены систематической ошибкой, связанной с отбором пациентов, так как в группе варфарина были пациенты с более высоким риском развития осложнений. Такое предположение представляется правдоподобным в связи с тем, что почти 45% пациентов, применяющих ПОАК, принимали низкие дозы антикоагулянта.

Авторы недавно опубликованного обзора подчеркивают, что основная проблема использования ПОАК при лечении пациентов старческого возраста состоит в лекарственных взаимодействиях [36].

Применение ПОАК при ФП у пациентов старческого возраста

Возраст относится к известным факторам риска развития ФП и инсульта. В течение последних двух десятилетий было выполнено несколько РКИ по оценке эффектов применения ПОАК у пациентов пожилого возраста. Однако имеется ограниченная информация о пациентах с ФП в возрасте 80 лет и старше. Так в крупных РКИ по оценке эффектов применения ПОАК по сравнению с приемом варфарина было довольно большое число пациентов в возрасте 75 лет и старше (в исследованиях RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE и ENGAGE TIMI 48 доля пациентов такого возраста составляла 40, 44, 31 и 40% соответственно). В то же время участников в возрасте 80 лет и старше было совсем мало и данные о доле таких пожилых участников были доступны для 3 РКИ – RE-LY, ROCKET, ARISTOTLE и ENGAGE TIMI 48 (доля составляла 16,7, 13,0, 13,4 и 17,0% соответственно), а информация о доле участников в возрасте 85 лет и старше была доступна только в исследованиях RE-LY и ENGAGE TIMI 48 и составляла лишь 4,0 и 4,3% соответственно [37]. Очевидно, что анализировать данные о самых пожилых пациентах, полученные в ходе выполнения РКИ, не представляется возможным и следует обратиться к результатам обсервационных исследований. Данные об эффективности применения антикоагулянтов у пациентов с ФП в возрасте 80 лет и старше очень важны. В крупное многоцентровое обсервационное исследование PREFER in AF (PREvention of thromboembolic events–European Registry in Atrial Fibrillation) были включены 6412 пациентов с ФП, из них 505 – в возрасте 85 лет и старше [38]. Полученные результаты свидетельствовали о том, что достигнутые за счет приема антикоагулянтов (в основном АВК) абсолютные преимущества существенно больше в подгруппе участников в возрасте 85 лет и старше: снижение риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов в возрасте 85 лет и старше и пациентов моложе 85 лет составляло 2,0 и 0,5% соответственно. У пациентов старческого возраста выше был риск развития тяжелых кровотечений, но такой риск был сходным у пациентов, принимавших антикоагулянты и антиагреганты или в отсутствие антитромботической терапии (такая частота составляла 4,0 и 4,2%; $p=0,77$).

Позднее сохранение преимуществ приема антикоагулянтов у пациентов старческого возраста (85 лет и старше; 23% участников) с ФП было подтверждено результатами анализа индивидуальных данных об участниках 3 когортных исследований, выполненных в Швейцарии, Германии и Италии. В целом ПОАК и АВК применяли 62 и 38% пациентов. Было отмечено преимущество приема ПОАК по сравнению с АВК как у пациентов в возрасте 85 лет и старше (ОР 0,65 при

95% ДИ 0,52–0,81, так и пациентов моложе 85 лет (ОР 0,79 при 95% ДИ 0,66–0,95) по влиянию на риск развития неблагоприятных исходов в отсутствие статистически значимого взаимодействия между разными возрастными группами [39].

Представляют интерес результаты исследования, выполненного в Испании, в него были включены 1750 пациентов с ФП в возрасте 90 лет и старше [40]. В группе пациентов, у которых применяли антикоагулянты, парентеральные антикоагулянты, АВК или ПОАК назначались в 30,5, 28,6 и 40,9% случаев соответственно. В ходе наблюдения в среднем в течение 23,6±6,6 мес прием ПОАК сопровождался менее высоким риском смерти и тромбоэмболических осложнений по сравнению с отсутствием антикоагулянтной терапии (ОР 0,75 при 95% ДИ 0,61–0,92), но прием АВК не оказывал такого эффекта (ОР 0,87 при 95% ДИ 0,72 до 1,05). Однако прием как ПОАК, так и АВК сопровождался увеличением относительного риска развития кровотечений на 43 и 94% соответственно.

В связи с этим следует напомнить результаты вторичного анализа данных об участниках исследования ARISTOTLE, которые свидетельствуют о том, что у пациентов в возрасте 75 лет и старше прием апиксабана по сравнению с приемом варфарина сопровождался снижением как риска развития инсульта, так и кровотечений [41]. Более того, в ходе выполнения метаанализа 6 когортных исследований, в целом включавших 446 042 пациентов с ФП, были получены данные о том, что прием апиксабана по сравнению с приемом варфарина сопровождается снижением риска развития тяжелых кровотечений, а также снижением риска кровотечений из желудочно-кишечного тракта как по сравнению с приемом ривароксабана, так и дабигатрана [42].

Следует отметить, что в ходе самого крупного обсервационного исследования ПОАК ARISTOPHANES [18], результаты которого подробно обсуждались ранее, доля пациентов в возрасте 80 лет и старше достигала 33,5%. По данным сравнения эффективности для снижения риска развития инсульта или ЭСБКК в под-

группе пациентов в возрасте 80 лет и старше прием апиксабана статистически значимо более выражено снижал риск развития инсульта или ЭСБКК как по сравнению с дабигатраном (ОР 0,71 при 95% ДИ 0,53–0,97), так и по сравнению с ривароксабаном (ОР 0,71 при 95% ДИ 0,59–0,85). Преимущества в такой возрастной группе были отмечены и по риску развития тяжелых кровотечений (ОР для сравнения апиксабана и дабигатрана составило 0,68 при 95% ДИ 0,57–0,82 и для сравнения апиксабана и ривароксабана – 0,50 при 95% ДИ 0,45–0,55). Так что результаты анализа данных об участниках исследования ARISTOPHANES подтверждают преимущества приема апиксабана по сравнению с другими ПОАК у пациентов с ФП старческого возраста по показателям как эффективности, так и безопасности.

Таким образом, у пациентов старческого возраста, которые в целом имеют более высокий риск развития кровотечений, выбор апиксабана в качестве ПОАК представляется обоснованным. Неслучайно гериатры в критериях выбора ПОАК у пациентов пожилого возраста ОАС-FORTA рекомендуют в качестве ПОАК первого ряда использовать апиксабан (FORTA A) [43].

Заключение

Несмотря на ограниченную информацию об эффективности и безопасности применения ПОАК в особых группах пациентов (при наличии ожирения, старческого возраста и нарушении функции почек), у которых необходимо применение антикоагулянтов, на сегодняшний день имеется достаточно доказательной информации, позволяющей предположить о возможности и преимуществах применения препаратов, относящихся к такому классу в указанных группах пациентов. Результаты анализа данных, полученных в ходе выполнения РКИ, а также в большом числе обсервационных исследований, делают обоснованным мнение о том, что среди всех ПОАК использование апиксабана обеспечивает наибольшую эффективность и безопасность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Aursulesei V, Costache II. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin Cardiol* 2019; 42 (8): 774–82. DOI: 10.1002/clc.23196
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (10): 883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa11009638
3. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al.; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363 (26): 2499–510. DOI: 10.1056/NEJMoa1007903
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (11): 981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
5. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al.; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369 (9): 799–808. DOI: 10.1056/NEJMoa1302507
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361 (12): 1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
7. Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart* 2017; 103 (13): 1015–23. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310358
8. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al.; RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin,

- or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368 (8): 709–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1113697
9. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369 (22): 2093–104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
 10. Boriani G, Ruff CT, Kuder JF et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation at the Extremes of Body Weight: An Analysis from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Thromb Haemost* 2021; 121 (2): 140–9. DOI: 10.1055/s-0040-1716540
 11. Büller HR, Décousus H, Grosso MA et al.; Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369 (15): 1406–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1306638
 12. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14 (6): 1308–13. DOI: 10.1111/jth.13323
 13. Kubitzka D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007; 47 (2): 218–26. DOI: 10.1177/0091270006296058
 14. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011; 123 (14): 1501–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009035
 15. Kushnir M, Choi Y, Eisenberg R et al. Efficacy and safety of direct oral factor Xa inhibitors compared with warfarin in patients with morbid obesity: a single-centre, retrospective analysis of chart data. *Lancet Haematol* 2019; 6 (7): e359–e365. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30086-9
 16. Coons JC, Albert L, Bejjani A, Iasella CJ. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants versus Warfarin in Obese Patients with Acute Venous Thromboembolism. *Pharmacotherapy* 2020; 40 (3): 204–10. DOI: 10.1002/phar.2369
 17. Kido K, Ngorsuraches S. Comparing the Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants With Warfarin in the Morbidly Obese Population With Atrial Fibrillation. *Ann Pharmacother* 2019; 53 (2): 165–70. DOI: 10.1177/1060028018796604
 18. Lip GYH, Keshishian A, Li X et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke* 2018; 49 (12): 2933–44. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.020232
 19. Deitelzweig S, Keshishian A, Kang A et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants among NVAf Patients with Obesity: Insights from the ARISTOPHANES Study. *J Clin Med* 2020; 9 (6): 1633. DOI: 10.3390/jcm9061633
 20. Netley J, Howard K, Wilson W. Effects of body mass index on the safety and effectiveness of direct oral anticoagulants: a retrospective review. *J Thromb Thrombolysis* 2019; 48 (3): 359–65. DOI: 10.1007/s11239-019-01857-2
 21. Nolin TD. A Synopsis of Clinical Pharmacokinetic Alterations in Advanced CKD. *Semin Dial* 2015; 28 (4): 325–9. DOI: 10.1111/sdi.12374
 22. Padriani R. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of direct oral anticoagulants in patients with renal failure. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2019; 44 (1): 1–12. DOI: 10.1007/s13318-018-0501-y
 23. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS et al.; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010; 159: 1102–7. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.03.027
 24. Wizemann V, Tong L, Satayathum S et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010; 77: 1098–106. DOI: 10.1038/ki.2009.477
 25. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C et al. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3816–22. DOI: 10.1093/ndt/gfs416
 26. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* 2022; 12 (1): 7–11. DOI: 10.1016/j.kisu.2021.11.003
 27. Herndon K, Guidry TJ, Wassell K, Elliott W. Characterizing the Safety Profile of Apixaban Versus Warfarin in Moderate to Severe Chronic Kidney Disease at a Veterans Affairs Hospital. *Ann Pharmacother* 2020; 54 (6): 554–60. DOI: 10.1177/1060028019897053
 28. Schafer JH, Casey AL, Dupre KA, Staubes BA. Safety and Efficacy of Apixaban Versus Warfarin in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease. *Ann Pharmacother* 2018; 52 (11): 1078–84. DOI: 10.1177/1060028018781853
 29. Sarratt SC, Nesbit R, Moye R. Safety Outcomes of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With End-Stage Renal Disease. *Ann Pharmacother* 2017; 51 (6): 445–50. DOI: 10.1177/1060028017694654
 30. Hanni C, Petrovitch E, Ali M et al. Outcomes associated with apixaban vs warfarin in patients with renal dysfunction. *Blood Adv* 2020; 4 (11): 2366–71. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000972
 31. Gaertner S, Cordeanu EM, Nouri S et al. Rivaroxaban versus standard anticoagulation for symptomatic venous thromboembolism (RE-MOTEV observational study): Analysis of 6-month outcomes. *Int J Cardiol* 2017; 226: 103–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.10.045
 32. White EM, Coons JC. Direct Oral Anticoagulant Use in Special Populations: Elderly, Obesity, and Renal Failure. *Curr Cardiol Rep* 2021; 23 (4): 27. DOI: 10.1007/s11886-021-01456-9. PMID: 33655373.
 33. Su X, Yan B, Wang L et al. Oral Anticoagulant Agents in Patients With Atrial Fibrillation and CKD: A Systematic Review and Pairwise Network Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2021; 78 (5): 678–89.e1. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.02.328
 34. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42 (5): 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
 35. Poli D, Antonucci E, Bertù L et al; coordinator of START2 Register. Very elderly patients with venous thromboembolism on oral anticoagulation with VKAs or DOACs: Results from the prospective multicenter START2-Register Study. *Thromb Res* 2019; 183: 28–32. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.08.024
 36. Lafaie L, Célarié T, Monreal M et al. The impact of advanced age on anticoagulant therapy for acute venous thromboembolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2022; 18 (1): 27–37. DOI: 10.1080/17425255.2022.2045273
 37. Giugliano RP. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in older and frail patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Suppl* 2022; 24 (Suppl. A): A1–A10. DOI: 10.1093/eurheartj/uaab150
 38. Patti G, Lucerna M, Pecun L et al. Thromboembolic Risk, Bleeding Outcomes and Effect of Different Antithrombotic Strategies in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Sub-Analysis From the PREFER in AF (PREvention of Thromboembolic Events-European Registry in Atrial Fibrillation). *J Am Heart Assoc* 2017; 6 (7): e005657. DOI: 10.1161/JAHA.117.005657
 39. Polymeris AA, Macha K, Paciaroni M et al; NOACISP-LONGTERM, Erlangen Registry, CROMIS-2, RAF, RAF-DOAC, SAMURAI-NVAF and Verona Registry Collaborators. Oral Anticoagulants in the Oldest Old with Recent Stroke and Atrial Fibrillation. *Ann Neurol* 2022; 91 (1): 78–88. DOI: 10.1002/ana.26267
 40. Raposeiras-Roubin S, Alonso Rodríguez D, Camacho Freire SJ et al. Vitamin K Antagonists and Direct Oral Anticoagulants in Nonagenarian Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Med Dir Assoc* 2020; 21 (3): 367–73.e1. DOI: 10.1016/j.jamda.2019.08.033
 41. Halvorsen S, Atar D, Yang H et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014; 35 (28): 1864–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu046
 42. Lobraico-Fernandez J, Baksh S, Nemeč E. Elderly Bleeding Risk of Direct Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Drugs R D* 2019; 19 (3): 235–45. DOI: 10.1007/s40268-019-0275-y
 43. Pazan F, Collins R, Gil VM et al. A Structured Literature Review and International Consensus Validation of FORTA Labels of Oral Anticoagulants for Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older Patients (OAC-FORTA 2019). *Drugs Aging* 2020; 37 (7): 539–48. DOI: 10.1007/s40266-020-00771-0

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Гиляревский Сергей Руджерович – д-р мед. наук, проф., проф. группы по разработке и реализации профильных образовательных программ отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи ФГБУ «НМИЦ ТПМ», проф. каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru; ORCID 0000-0002-8505-1848; RESEARCH ID: AAN-4179-2021

Sergey R. Gilyarevsky – D. Sci. (Med.), Full Prof., National Medical Research Center for Preventive Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-8505-1848; RESEARCH ID: AAN-4179-2021

Голшмид Мария Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: golshmid@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9865-4998

Maria V. Golshmid – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: golshmid@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9865-4998

Бенделиани Нана Георгиевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. научно-консультативного отделения Института коронарной и сосудистой хирургии консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева». E-mail: n.bendo@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3102-1958

Nana G. Bendeliani – D. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. E-mail: n.bendo@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3102-1958

Кузьмина Ирина Михайловна – канд. мед. наук, зав. науч. отд-нием неотложной кардиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского». E-mail: kuzmina.skelif@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9458-7305

Irina M. Kuzmina – Cand. Sci. (Med.), Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. E-mail: kuzmina.skelif@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9458-7305

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.10.2022

История комбинированной защиты: 25 лет применения в клинической практике комбинированного препарата, содержащего амлодипин и бисопролол

С.Р. Гиляревский^{1,2}, М.В. Голшмид¹, Н.Г. Бенделиани³, И.М. Кузьмина⁴

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», Москва, Россия;

⁴ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

sgilarevsky@rambler.ru

Аннотация

В статье обсуждается роль комбинированного препарата Конкор АМ, содержащего амлодипин и бисопролол, который в течение 25 лет применяется в клинической практике для лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Приводятся данные о преимуществах использования Конкора АМ при лечении пациентов с артериальной гипертензией и коронарной болезнью сердца. Обсуждаются доказательные факты, свидетельствующие о преимуществах использования такого комбинированного препарата по сравнению с сочетанным применением амлодипина и бисопролола в виде так называемой свободной комбинации, в том числе и результаты недавно завершённого рандомизированного клинического исследования по сравнительной оценке приема Конкора АМ и монотерапии ирбесартаном в качестве начальной тактики антигипертензивной терапии. Рассматривается роль каждого из компонентов препарата Конкор АМ в современной терапии пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: амлодипин, бисопролол, комбинированная терапия, артериальная гипертензия.

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Бенделиани Н.Г., Кузьмина И.М. История комбинированной защиты: 25 лет применения в клинической практике комбинированного препарата, содержащего амлодипин и бисопролол. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 3: 22–28. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00131

History of combined protection: 25 years of using the fixed-dose combination of amlodipine and bisoprolol in clinical practice

Sergey R. Gilyarevsky^{1,2}, Maria V. Golshmid¹, Nana G. Bendeliani³, Irina M. Kuzmina⁴

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

² National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia;

³ Bakulev National Medical Research Center of Coronary and Vascular Surgery, Moscow, Russia;

⁴ Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia

sgilarevsky@rambler.ru

Abstract

The paper discusses the role of Concor AM, the fixed-dose combination of amlodipine and bisoprolol, which has been used in clinical practice for treatment of patients with cardiovascular diseases for 25 years. The data are provided on the benefits of using Concor AM in treatment of patients with arterial hypertension and coronary artery disease. Evidence is discussed that illustrated the advantages of using such fixed-dose combination compared to the combination use of amlodipine and bisoprolol in the form of the so-called free combination. The evidence also includes the results of the recently completed randomized clinical trial that involved comparative analysis of the use of Concor AM and irbesartan monotherapy as part of the initial strategy for antihypertensive therapy. The role of each component of Concor AM in modern therapy for patients with cardiovascular diseases is considered.

Key words: amlodipine, bisoprolol, combination therapy, arterial hypertension.

For citation: Gilyarevsky S.R., Golshmid M.V., Bendeliani N.G., Kuzmina I.M. History of combined protection: 25 years of using the fixed-dose combination of amlodipine and bisoprolol in clinical practice. Clinical review for general practice. 2022; 3: 22–28. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00131

Комбинированный антигипертензивный препарат, включающий антагонист кальция (АК) амлодипин и β -блокатор бисопролол, был внедрен в клиническую практику 25 лет назад за несколько лет до опубликования первого варианта европейских рекомендаций по тактике лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [1], в котором указывалось на целесообразность использования комбинированной терапии в ка-

честве начальной терапии. Прежде чем приступить к подробному обсуждению показаний к применению комбинированного препарата, содержащего амлодипин и бисопролол, а также к предоставлению данных о преимуществах его использования, остановимся на роли каждого из компонентов такого комбинированного препарата в современном лечении пациентов с АГ, в том числе при наличии сопутствующих АГ сердечно-

сосудистых заболеваний (ССЗ). И начать следует с напоминания о месте β -блокаторов, так как их роль в лечении АГ за последние годы изменилась в большей степени, чем других антигипертензивных средств.

Роль β -блокаторов в современном лечении артериальной гипертонии

В первом варианте европейских рекомендаций 2003 г. было отражено мнение экспертов об обоснованности комбинации β -блокаторов с диуретиками, АК и α -блокаторами. В последующем накопилась доказательная информация о том, что применение β -блокаторов в качестве антигипертензивных средств менее эффективно для снижения риска развития осложнений ССЗ по сравнению с препаратами, относящимися к другим классам [2, 3]. В последнем варианте европейских рекомендаций по тактике лечения пациентов с АГ 2018 г. указано, что применение β -блокаторов в составе антигипертензивной терапии показано при наличии таких сопутствующих показаний, как стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка, а также при необходимости снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) [4]. Изменилось отношение и к использованию β -блокаторов в составе комбинированной терапии. Так, в европейских рекомендациях 2007 г. была указана только одна рациональная комбинация, включающая β -блокатор: β -блокатор и дигидропиридиновый АК [5]. Следует, однако, отметить, что в рекомендациях 2018 г. указано, что поскольку β -блокаторы целесообразно применять у пациентов с АГ при наличии дополнительных показаний, их прием можно сочетать с любыми из рекомендуемых препаратов, относящихся к определенному классу [4].

Несмотря на некоторые ограничения показаний к применению β -блокаторов в соответствии с современными рекомендациями, у многих пациентов их использование остается необходимым компонентом антигипертензивной терапии, подбор которой должен проводиться с учетом индивидуальных характеристик пациентов. Подтверждением такого мнения может быть опубликование в июне 2022 г. в журнале *Hypertension* статьи G. Mancía и соавт. [6]. В статье обсуждается важная роль β -блокаторов в современном лечении АГ, несмотря на то, что в некоторых клинических рекомендациях препараты, относящиеся к такому классу, перестали относить к антигипертензивным препаратам первого ряда [7]. По мнению G. Mancía и соавт. [6], такое место β -блокаторов не соответствует имеющимся доказательным данным об эффективном снижении артериального давления (АД) за счет применения препаратов, относящихся к такому классу, которое сопоставимо с таковым при применении препаратов, относящихся к другим классам, а также данными о снижении риска развития осложнений ССЗ при приеме β -блокаторов по сравнению с плацебо. Опасения по поводу увеличения риска развития депрессии или эректильной дисфункции за счет приема β -блокатора были явно преуве-

личены. Более того, оказалось, что их применение при хронической обструктивной болезни легких или заболевании периферических артерий, т.е. заболеваниях, ранее считавшихся противопоказанием к применению β -блокаторов, оказывает благоприятные эффекты. Кроме того, авторы статьи напоминают [6], что как на ранних, так и на поздних стадиях АГ во многих случаях имеется активация симпатического отдела вегетативной нервной системы, что с патофизиологической точки зрения делает обоснованным применение β -блокаторов для лечения АГ.

Помимо необходимости применения β -блокаторов при таких сопутствующих заболеваниях, как сердечная недостаточность (СН), коронарная болезнь сердца и аритмии, G. Mancía и соавт. [6] напоминают о большом числе других показаний к приему β -блокаторов, в частности, таких как чрезмерная ответная реакция АД на физическую нагрузку, гиперкинетический синдром, синдром ортостатической постуральной тахикардии (как недавно стало известно, может быть следствием перенесенной инфекции COVID-19), ортостатическая артериальная гипотония, синдром обструктивного апноэ во время сна, заболевание периферических артерий с перемежающейся хромотой, портальная гипертония, варикозное расширение вен пищевода при циррозе печени и кровотечение из таких вен. Авторы также выделяют большую группу других заболеваний, при которых может быть обоснованным применение β -блокаторов, например, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, тиреотоксикоз, гипертиреоз, тиреоидит, болезнь Грейвса (аутоиммунный тиреоидит), гиперпаратиреоз при уремии, мигрень, эссенциальный тремор, глаукома, тревога и тревожные расстройства, некоторые психические заболевания (например, посттравматический синдром) [6].

Применение биспролола и амлодипина при устойчивой к лечению артериальной гипертонии

Место комбинированного препарата, содержащего амлодипин и биспролол, определяется имеющимися научными данными. В ходе выполнения перекрестного рандомизированного клинического исследования (РКИ) PATHWAY-2 [8], включавшего 335 пациентов с устойчивой к лечению АГ (АД более 140 мм рт. ст., несмотря на прием в течение не менее 3 мес антигипертензивных препаратов, относящихся к III классу, включая АК, блокатор ренин-ангиотензиновой системы и тиазидный диуретик в полных дозах). Пациентов распределяли в группы начального приема спиронолактона, доксазозина, биспролола или плацебо в течение 12 нед. Каждый из исследуемых препаратов применялся у 230 пациентов. Наиболее выраженное снижение АД достигалось при применении спиронолактона (в среднем на 12,8 мм рт. ст.), но прием биспролола и доксазозина также приводил к снижению систолического АД (САД) по сравнению с его исходным уровнем. В частности, снижение САД при приеме биспролола

достигало 8,3 мм рт. ст., что, по мнению экспертов [4], может быть основанием рекомендовать добавление бисопролола при устойчивой к лечению АГ, особенно в тех случаях, когда применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов спиронолактона или эплеренона становится недостаточно безопасным (при расчетной скорости клубочковой фильтрации 45 мл/мин или менее и при концентрации калия в крови более 4,5 ммоль/л).

Оптимальные компоненты комбинированного препарата, содержащего антагонист кальция и β -блокатор

Бисопролол представляет собой высокоселективный β_1 -блокатор, не имеющий какой-либо внутренней симпатомиметической активности. Фармакологические свойства бисопролола определяются в основном его высокой β_1 -селективностью, что определяет большое число клинических преимуществ по сравнению с неселективными β -блокаторами по влиянию на органы дыхания, гемодинамику и метаболические показатели. Несмотря на то что эффективность применения бисопролола для лечения пациентов с АГ специально не изучалась в крупных РКИ, имеются подтверждения улучшения прогноза за счет приема бисопролола у пациентов с СНснФВ в ходе выполнения исследования SIBIS II со снижением смертности по сравнению с применением плацебо на 34% [9]. Более того, результаты исследования SIBIS-ELD свидетельствовали о сходной переносимости применения бисопролола и карведилола, но прием бисопролола сопровождался менее выраженным влиянием на симптомы заболевания легких и показатель форсированного объема выдоха за 1-ю секунду [10].

Обсуждать роль амлодипина в составе современной антигипертензивной терапии, по-видимому, излишне, так как имеется большое число доказательной информации, подтверждающей положительное влияние его применения на прогноз пациентов с АГ. Наиболее известными источниками такой информации стали результаты исследований ASCOT-BPLA [2] и ACCOMPLISH [11].

Обоснованностью более широкого использования амлодипина для лечения АГ могут быть также данные об уменьшении вариабельности АД за счет его применения.

Имеется много данных о сильной связи вариабельности АД, по данным измерения АД при посещении медицинского учреждения в разные дни (так называемая межвизитная вариабельность – МВВ САД), и риском развития неблагоприятных клинических исходов и прогрессирования атеросклероза, в том числе коронарных артерий [12, 13], а также развитием деменции [14]. Недавно были опубликованы результаты анализа данных известного наблюдательного исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), которые свидетельствовали о том, что независимо от наличия АГ даже при нормальных уровнях АД сохраняется статистиче-

ски значимая связь между вариабельностью АД и риском развития тяжелых осложнений ССЗ [15].

Результаты недавно выполненного анализа данных об участниках исследования SPRINT, ключевого РКИ по оценке эффективности более интенсивного режима антигипертензивной терапии по сравнению со стандартным, свидетельствовали о том, что только прием дигидропиридиновых АК (в 95% случаев амлодипина) сопровождался статистически значимым снижением МВВ САД. Прием препаратов, относящихся к другим классам, не сопровождался снижением МВВ САД, а применение некоторых даже было связано с увеличением МВВ [16].

Потребность в дополнительном снижении артериального давления у пациентов с сердечной недостаточностью и возможная роль Конкора АМ

АГ относится к одному из наиболее распространенных факторов риска развития СН [17]. По данным эпидемиологических исследований, у 25–70% пациентов с СН имеется указание на АГ в анамнезе [18]. В целом в соответствии с клиническими рекомендациями как по тактике лечения СН, так и АГ у пациентов с СНснФВ и АГ считается обоснованным начало антигипертензивной терапии при уровне АД более 140/80 мм рт. ст. [4]. Снижение АД должно достигаться преимущественно за счет увеличения доз препаратов, относящихся к базовой терапии СН. Несмотря на рекомендацию избегать при СН снижения АД до уровня менее 120/70 мм рт. ст., при достижении более низких уровней за счет базовой терапии допускается ее продолжение при хорошей переносимости. Неопределенность по поводу целевых уровней АД у пациентов с СН в современных клинических рекомендациях [4, 19] обусловлена наличием большого числа данных, полученных в наблюдательных исследованиях, которые свидетельствовали о J-образной зависимости между уровнем АД и риском развития неблагоприятных исходов при СН [20, 21]. Следует, однако, отметить, что многие эксперты предполагают, что в данном случае может быть обратная причинно-следственная связь и более низкие цифры АД прежде всего отражают более выраженное снижение сократительной способности миокарда и тяжесть СН, а не ухудшение прогноза за счет более низких уровней АД [4, 22].

В то же время в клинической практике у большого числа пациентов с СН сохраняется повышенный уровень АД даже при применении базовой терапии. Так, по данным исследования современной когорты пациентов с СН (n=1423) с использованием информации об участниках одномоментного исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), частота повышенного уровня АД (более 130 мм рт. ст.) достигала 40% [23]. В большинстве случаев, как указывалось ранее, достичь целевого уровня АД у таких пациентов можно за счет оптимизации базовой терапии. Однако в ходе выполнения исследования, выполненного в Да-

нии, были получены данные о том, что у пациентов с СН и сниженной или умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка в 10 и 14% случаев соответственно уровень систолического АД превышает 140 мм рт. ст., несмотря на применение оптимальной базовой терапии для лечения СН. Очевидно, что в такой подгруппе пациентов добавление к терапии амлодипина в составе комбинированного препарата Конкор АМ позволило бы увеличить долю пациентов, у которых достигаются целевые уровни АД в отсутствие увеличения числа лекарственных препаратов. Следует напомнить, что применение амлодипина при необходимости можно использовать в качестве антигипертензивного препарата, так как в ходе выполнения исследования PRAISE-2 (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation 2) такое применение амлодипина хотя и не приводило к улучшению прогноза пациентов с СНснФВ ишемической природы, но было безопасным [24].

Данные об эффективности применения Конкора АМ в клинической практике

Имеются данные о том, что назначение амлодипина и бисопролола в виде комбинированного препарата с постоянными дозами или так называемой фиксированной комбинации приводит к повышению приверженности терапии и даже позволяет в целом сократить расходы на лечение пациентов с АГ [25]. Однако до последнего времени была лишь ограниченная информация об эффективности применения Конкора АМ в качестве терапии у пациентов с неэффективностью монотерапии каждым из препаратов, включенных в Конкор АМ.

В ходе выполнения анализа опубликованных результатов клинических исследований Конкора АМ, U. Hostalek-Gottwald и Z. Gacjong [26] установили два источника доказательной информации об эффектах его применения, которые имеют достаточно высокий методологический уровень. Одним из таких источников стало крупное проспективное обсервационное исследование, выполненное в 6 странах Европы [27]. В него были включены 12 424 пациента с АГ, которые до перевода на комбинированный препарат, содержащий определенные дозы бисопролола и амлодипина, в течение 4 нед применяли сочетанную терапию такими препаратами в виде отдельных таблеток (т.е. в виде так называемой свободной комбинации). Продолжительность наблюдения за пациентами достигала 6 мес. Приверженность терапии оценивали в процентах с помощью метода подсчета таблеток [(число принятых таблеток / число назначенных таблеток)×100]. Приверженность терапии считали отличной, хорошей, умеренной и плохой приверженностью, если она составляла более 90, 76–90, 50–75 и менее 50% соответственно. Через 6 мес после начала терапии приверженность была хорошей или отличной у 99% участников исследования. Следует отметить, что повышение приверженности сопровождалось более эффективным снижением АД: через 6 мес средний уровень САД снижался со 147,6 до 131,2 мм рт. ст. и средний уровень диастолического ар-

териального давления (ДАД) с 88,3 до 78,9 мм рт. ст., т.е. снижение САД и ДАД достигало 16,5 и 9,5 мм рт. ст. соответственно [27]. До включения в исследование примерно у 30% пациентов не достигался целевой уровень АД, а после 6 мес приема фиксированной комбинации амлодипина и бисопролола только у 1% пациентов не достигался рекомендуемый уровень АД. Такой эффект, вероятно, был обусловлен в первую очередь повышением приверженности терапии. Кроме того, снижение ЧСС в среднем происходило с 75,8 до 68,4 уд/мин в течение 6 мес лечения.

Такие результаты подтверждают ранее полученные данные о существенном увеличении в 2,2 раза приверженности терапии после перевода пациентов с приема бисопролола и амлодипина в виде отдельных таблеток на прием фиксированной комбинации, содержащей оба препарата [28]. Кроме того, 90% участников исследования указали, что предпочитают фиксированную комбинацию препаратов по сравнению с их свободной комбинацией [27].

Число нежелательных явлений (НЯ), которые развивались в ходе выполнения исследования, составило 101 случай, но только 8 из них были тяжелыми (в 6 случаях НЯ были связаны с исследуемым препаратом). Более того, частота прекращения приема фиксированной комбинации амлодипина и бисопролола составляла только 0,07% [27]. Такие результаты сходны с данными других исследований такого комбинированного препарата, которые в большинстве случаев отмечались менее чем у 1% пациентов [29, 30] в отсутствие патологических изменений лабораторных показателей [30, 31], что подтверждает безопасность и хорошую переносимость применения фиксированной комбинации амлодипина и бисопролола.

Вторым исследованием по оценке эффектов комбинированного препарата с фиксированными комбинациями с высоким методологическим уровнем было недавно завершённое многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование AMCOR [26, 32]. В него были включены 367 пациентов с недостаточно эффективной терапией АГ, несмотря на прием амлодипина по 5 мг/сут. Пациентов распределяли в группу приема 1 раз в сутки комбинированного препарата, содержащего 5 мг амлодипина и 5 мг бисопролола (n=181), и группу приема амлодипина по 5 мг/сут в сочетании с плацебо (n=186) в течение 8 нед. Цель исследования состояла в проверке гипотезы о преимуществе приема комбинированного препарата, содержащего амлодипин и бисопролол, по сравнению с монотерапией амлодипином. Результаты исследования оценивали по основному показателю различий между группами – уровню изменения САД в течение 8 нед, а также по дополнительным показателям различий: уровню САД после 4 нед терапии и уровню ДАД через 4 и 8 нед терапии, а также по доли пациентов, у которых достигается целевой уровень АД через 4 и 8 нед терапии, и частоте и тяжести НЯ в каждой группе.

После 4 и 8 нед терапии были отмечены статистически значимые различия ($p < 0,0001$) между группами по уровню САД и ДАД. Через 4 и 8 нед различие между группами по уровню САД достигало $7,2 \pm 12,7$ и $6,1 \pm 12,9$ мм рт. ст. соответственно, а по уровню ДАД $3,95 \pm 8,85$ и $3,84 \pm 9,46$ мм рт. ст. соответственно. Во всех случаях в группе применения комбинированного препарата были преимущества по сравнению с группой монотерапии амлодипином. Через 8 нед в группе комбинированного препарата и группе монотерапии частота достижения целевого уровня САД достигала 69 и 45% соответственно. В ходе выполнения исследования не было отмечено смертельных исходов или случаев развития тяжелых НЯ.

В группе комбинированного препарата по сравнению с группой монотерапии через 4 и 8 нед от начала терапии отмечалось также статистически значимое снижение ЧСС на $7,2 \pm 9,8$ и $6,3 \pm 9,3$ уд/мин соответственно (в обоих случаях $p < 0,0001$). Такое снижение ЧСС особенно важно для пациентов со стабильным течением стенокардии, которая нередко сочетается с АГ. Очевидно, что сочетание β -блокатора, который эффективно снижает ЧСС, и дигидропиридинового АК в настоящее время составляет базовую терапию для лечения пациентов со стенокардией независимо от наличия или отсутствия стенозирующего атеросклероза коронарных артерий [33]. В то же время в клинической практике качество лечения пациентов со стенокардией, которое направлено на уменьшение клинических проявлений ишемии миокарда, во многих случаях далеко от оптимального. Об этом, в частности, свидетельствуют результаты обсервационного исследования BRIDGE 2, недавно выполненного в Италии, Германии, Испании и Соединенном Королевстве [34]. В исследование были включены 268 пациентов со стабильным течением стенокардии (средний возраст 61 год; 30% женщины). Результаты анкетирования пациентов с помощью стандартизованного опросника свидетельствовали о том, что, несмотря на применение противоишемической терапии, боли в грудной клетке сохранялись у 74,6% пациентов, а у 40% пациентов стенокардия существенно влияла на их качество жизни, в том числе и на выполнение профессиональных обязанностей [34]. Такие данные указывают как на неоптимальную тактику ведения пациентов в целом, включая неоптимальную оценку тяжести стенокардии, так и на недостаточно эффективную терапию.

Слабовыраженные или умеренные НЯ в группе комбинированного препарата и группе монотерапии амлодипином отмечались у 23 и 22 пациентов соответственно. Частота прекращения приема исследуемого препарата в группе комбинированного препарата была низкой и составляла 3,9%.

Следует напомнить, что Конкор АМ доступен в виде препаратов, содержащих разные постоянные дозы бисопролола и амлодипина (5/5 мг, 5/10 мг, 10/5 мг и 10/10 мг), что позволяет у широкого круга пациентов подобрать оптимальные дозы.

Эффективность применения «полипилюли» для лечения артериальной гипертензии, в которую включены бисопролол и амлодипин

Учитывая интерес к применению комбинированных антигипертензивных препаратов, можно предполагать появление новых данных об эффективности использования комбинированных препаратов, в состав которых включен бисопролол и амлодипин.

Недавно были опубликованы результаты исследования III фазы QUARTET (Quadruple ultra-low-dose treatment for hypertension) [35], цель которого состояла в проверке гипотезы о том, что у взрослых пациентов – жителей Австралии с нелеченой АГ или сохранением повышенного АД, несмотря на монотерапию антигипертензивным препаратом, начальная терапия с использованием комбинированного препарата, содержащего очень небольшие дозы 4 антигипертензивных препаратов (ирбесартан 37,5 мг, амлодипин 1,25 мг, индапамид 0,625 мг и бисопролол 2,5 мг), будет более эффективна по сравнению с монотерапией с использованием ирбесартана по 150 мг/сут. В случае отсутствия достаточного эффекта в обеих группах допускалось дополнительное назначение амлодипина по 5 мг/сут. В исследование был включен 591 пациент (средний возраст 59 ± 12 лет; 40% женщины): 300 пациентов – в группу «квадропилюли»; 291 пациент – в группу монотерапии ирбесартаном. Через 12 нед терапии в группе «квадропилюли» по сравнению с группой монотерапии уровень САД был ниже на 6,6 мм рт. ст. ($p < 0,0001$) и чаще достигался целевой уровень АД (у 76 и 58% пациентов соответственно; относительный риск 1,30 при 95% доверительном интервале от 1,15 до 1,47; $p < 0,0001$). Группы не различались статистически значимо по частоте прекращения исследуемого препарата, которое было связано с его применением (в группе «квадропилюли» и в группе монотерапии такая частота составляла 4,0 и 2,4% соответственно; $p = 0,27$), а частота развития тяжелых НЯ в целом была небольшой и через 12 нед терапии составляла 3 и 1% соответственно. Таким образом, начальная терапия с использованием комбинированного 4-компонентного препарата, содержащего, кроме блокатора рецепторов ангиотензина II и диуретика, также амлодипин и бисопролол, была эффективнее монотерапии блокатором рецепторов ангиотензина II.

Заключение

Таким образом, очевидно, что наличие в клинической практике в течение 25 лет комбинированного препарата, содержащего постоянные дозы амлодипина и бисопролола, существенно расширяет возможности лечения широкого круга пациентов с АГ, в том числе имеющих сопутствующие заболевания, при которых необходимо применение β -блокаторов, в частности такие заболевания, как коронарная болезнь сердца, хроническая СН и аритмии, при которых необходимо снижать частоту ритма желудочков. Применение Конкора АМ может быть показано для лечения пациентов с устойчи-

вой к лечению АГ, особенно в случае ограничений применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Продолжительность периода, в течение которого Конкор АМ используется в клинической практике, которая составляет четверть века, подтверждает потребность в такой фиксированной комбинации амлодипина и бисопролола, позволяя не только эффективно решать определенные клинические проблемы, но и обеспечи-

вать повышение приверженности терапии. Наконец, к преимуществам Конкора АМ следует отнести и подтверждение эффективности и безопасности его применения в ходе выполнения не только обсервационных исследований, но и двойного слепого РКИ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21 (6): 1011–53. DOI: 10.1097/00004872-200306000-00001
2. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9489): 895–906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1
3. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359 (9311): 995–1003. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3
4. Williams B, Mancia G, Spiering W et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–04. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
5. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25 (9): 1751–62. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f0580f
6. Mancia G, Kjeldsen SE, Kreutz R et al. Individualized Beta-Blocker Treatment for High Blood Pressure Dictated by Medical Comorbidities: Indications Beyond the 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Guidelines. *Hypertension* 2022; 79 (6): 1153–66. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19020
7. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71 (6): e13–e115. DOI: 10.1161/HYP.000000000000065
8. Williams B, MacDonald TM, Morant S et al; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386 (10008): 2059–68. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)0002
9. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353 (9146): 9–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)11181-9
10. Düngen HD, Apostolovic S, Inkrot S et al; CIBIS-ELD investigators and Project Multicentre Trials in the Competence Network Heart Failure. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011; 13 (6): 670–80. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr020
11. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359 (23): 2417–28. DOI: 10.1056/NEJMoa0806182
12. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375 (9718): 895–905. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60308-X
13. Clark D 3rd, Nicholls SJ, St John J et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability, Coronary Atherosclerosis Progression, and Clinical Outcomes. *JAMA Cardiol* 2019; 4 (5): 437–43. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.0751
14. Yoo JE, Shin DW, Han K et al. Blood Pressure Variability and the Risk of Dementia: A Nationwide Cohort Study. *Hypertension* 2020; 75 (4): 982–90. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14033
15. Liu M., Chen X, Zhang S et al. Assessment of Visit-to-Visit Blood Pressure Variability in Adults With Optimal Blood Pressure: A New Player in the Evaluation of Residual Cardiovascular Risk? *J Am Heart Assoc* 2022; 11 (9): e022716. DOI: 10.1161/JAHA.121.022716
16. de Havenon A, Petersen N, Wolcott Z et al. Effect of dihydropyridine calcium channel blockers on blood pressure variability in the SPRINT trial: a treatment effects approach. *J Hypertens* 2022; 40 (3): 462–9. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003033
17. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390 (10100): 1345–422. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32366-8
18. Komajda M, Follath F, Swedberg K et al; Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003; 24 (5): 464–74. DOI: 10.1016/s0195-668x(02)00700-5
19. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D 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
20. Lee SE, Lee HY, Cho HJ et al. Reverse J-Curve Relationship Between On-Treatment Blood Pressure and Mortality in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2017; 5 (11): 810–19. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.08.015
21. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM et al; OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (5): 347–356. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.028
22. Pinho-Gomes AC, Rahimi K. Management of blood pressure in heart failure. *Heart* 2019; 105 (8): 589–95. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-314438
23. Rethy L, Vu TT, Shah N.S et al. Blood Pressure and Glycemic Control Among Ambulatory US Adults With Heart Failure: National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2018. *Circ Heart Fail* 2022; 15 (5): e009229. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009229
24. Packer M, Carson P, Elkayam U et al; PRAISE-2 Study Group. Effect of amlodipine on the survival of patients with severe chronic heart failure due to a nonischemic cardiomyopathy: results of the PRAISE-2 study (prospective randomized amlodipine survival evaluation 2). *JACC Heart Fail* 2013; 1 (4): 308–14. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.04.004
25. Gottwald-Hostalek U, Sun N, Barho C, Hildemann S. Management of Hypertension With a Fixed-Dose (Single-Pill) Combination of Bisoprolol and Amlodipine. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2017; 6 (1): 9–18. DOI: 10.1002/cpdd.309
26. Hostalek-Gottwald U, Gaciong Z. A growing evidence base for the fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine to manage hypertension. *Curr Med Res Opin* 2022; 38 (7): 1047–53. DOI: 10.1080/03007995.2022.2072087
27. Hostalek U, Koch EMW. Treatment of hypertension with a fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine in daily practice: results of

- a multinational non-investigational study. *Cardiovasc Disord Med* 2016; 1 (3): 1–5. DOI: 10.15761/CDM.1000118
28. Чесникова А.И., Сафроненко В.А., Коломацкая О.Е. Оценка эффективности фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в амбулаторном лечении больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2014; 54 (9): 17–23. DOI: 10.18565/cardio.2014.9.17-23 [Chesnikova A.I., Safronenko V.A., Kolomatskaia O.E. Otsenka effektivnosti fiksirovannoi kombinatsii bisoprolola i amlodipina v ambulatornom lechenii bol'nykh arterial'noi gipertenziei i ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. *Kardiologiya*. 2014; 54 (9): 17–23. DOI: 10.18565/cardio.2014.9.17-23 (in Russian).]
 29. Rana R, Patil A. Efficacy and safety of bisoprolol plus amlodipine fixed dose combination in essential hypertension. *Indian Pract* 2008; 61 (4): 225–34.
 30. Mehta S, Shah M, Shah A. Efficacy and tolerability of a fixed dose combination of amlodipine and bisoprolol in essential hypertension. *Indian Pract* 2005; 58 (12): 751–9.
 31. Gottwald-Hostalek U, Li L, Montenegro P. Bisoprolol/amlodipine combination therapy improves blood pressure control in patients with essential hypertension following monotherapy failure. *Curr Med Res Opin* 2016; 32 (10): 1735–43. DOI: 10.1080/03007995.2016.1205573
 32. Fixed Dose Combination of Bisoprolol and Amlodipine in the Treatment of Hypertension. URL: <https://ichgcp.net/clinical-trials-reg-istry/NCT01977794>.
 33. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41 (3): 407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
 34. Manolis AJ, Ambrosio G, Collins P et al. Impact of stable angina on health status and quality of life perception of currently treated patients. The BRIDGE 2 survey. *Eur J Intern Med* 2019; 70: 60–7. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.09.013
 35. Chow CK, Atkins ER, Hillis G.S et al; QUARTET Investigators. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. *Lancet* 2021; 398 (10305): 1043–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01922-X

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Гильяревский Сергей Руджерович – д-р мед. наук, проф., проф. группы по разработке и реализации профильных образовательных программ отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи ФГБУ «НМИЦ ТПМ», проф. каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru; ORCID 0000-0002-8505-1848; RESEARCH ID: AAN-4179-2021

Sergey R. Gilyarevsky – D. Sci. (Med.), Full Prof., National Medical Research Center for Preventive Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-8505-1848; RESEARCH ID: AAN-4179-2021

Голшмид Мария Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и терапии, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: golshmid@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9865-4998

Maria V. Golshmid – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: golshmid@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9865-4998

Бенделиани Нана Георгиевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. научно-консультативного отделения института коронарной и сосудистой хирургии (ИКиСХ) консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева». E-mail: n.bendo@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3102-1958

Nana G. Bendeliani – D. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center of Coronary and Vascular Surgery. E-mail: n.bendo@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3102-1958

Кузьмина Ирина Михайловна – канд. мед. наук, зав. научным отд-нием неотложной кардиологии, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского». E-mail: kuzmina.skliif@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9458-7305

Irina M. Kuzmina – Cand. Sci. (Med.), Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: kuzmina.skliif@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9458-7305

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.08.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.09.2022

Сложности оценки поражений сердца и стратификации кардиоваскулярного риска у больных с ревматоидным артритом

М.А. Громова¹, В.В. Цурко¹, О.А. Кисляк¹, С.Г. Раденска-Лоповок², Ю.Б. Червякова¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Аннотация

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани с прогрессирующим поражением преимущественно периферических суставов с частыми внесуставными проявлениями, среди которых поражение сердца, по данным вскрытия, отмечается до 60% случаев. При этом клинические изменения со стороны сердца, как правило, минимальные и редко выходят на первый план в общей картине основной болезни. В настоящем обзоре рассмотрены поражения оболочек сердца, патология коронарных артерий, вторичный амилоидоз сердца при РА. При поражении суставов, когда заметно снижается физическая активность, сердечная патология часто маскируется, что требует от врача более внимательного и тщательного обследования больного. Кроме того, врач получит информацию о стратификации кардиоваскулярного риска при РА, научится выделять группы пациентов с РА, предрасположенных к развитию сердечно-сосудистых осложнений, сможет разработать комплекс профилактических и лечебных мероприятий, направленных на снижение риска индивидуально для каждого больного; создать систему динамического контроля и наблюдения за развитием сердечно-сосудистой патологии у данной категории больных и целенаправленно лечить коморбидных пациентов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, поражение сердца, перикардит, миокардит, эндокардит, вальвулит, артериит, сердечно-сосудистый риск, стратификация кардиоваскулярного риска, коморбидность.

Для цитирования: Громова М.А., Цурко В.В., Кисляк О.А. и др. Сложности оценки поражений сердца и стратификации кардиоваскулярного риска у больных с ревматоидным артритом. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 3: 29–42. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00132

Difficulties of assessing heart damages and stratification of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis

Margarita A. Gromova¹, Vladimir V. Tsurko¹, Oxana A. Kislyak¹, Stefka G. Radenska-Lopovok², Yulia B. Chervyakova¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
margarita-gromov@mail.ru

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic inflammatory disease of the connective tissue with a progressive lesion of predominantly peripheral joints with frequent extra-articular manifestations, among which heart damage, according to autopsy data, is observed in up to 60% of cases. At the same time, clinical changes in the heart, as a rule, are minimal and rarely come to the fore in the overall picture of the underlying disease. This review considers lesions of the membranes of the heart, pathology of the coronary arteries, secondary amyloidosis of the heart in RA. With damage to the joints, when physical activity is noticeably reduced, cardiac pathology is often masked, which requires a more careful and thorough examination of the patient from the doctor. In addition, the doctor will receive information about the stratification of cardiovascular risk in RA, learn to identify groups of patients with RA who are predisposed to the development of cardiovascular complications, and be able to develop a set of preventive and therapeutic measures aimed at reducing the risk individually for each patient; to create a system of dynamic control and monitoring of the development of cardiovascular pathology in this category of patients and purposefully treat comorbid patients.

Key words: rheumatoid arthritis, heart disease, pericarditis, myocarditis, endocarditis, valvulitis, arteritis, cardiovascular risk, cardiovascular risk stratification, comorbidity.

For citation: Gromova M.A., Tsurko V.V., Kislyak O.A. et al. Difficulties of assessing heart damages and stratification of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. Clinical review for general practice. 2022; 3: 29–42. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00132

Введение

Ревматоидный артрит (РА) является системным процессом с поражением не только суставов, но и различных внутренних органов, включая сердце. Изменения в сердце при РА в недавнем прошлом выделяли в суставно-сердечную форму заболевания. При поражении суставов, когда заметно снижается физическая

активность, сердечная патология часто маскируется: клинические изменения со стороны сердца, как правило, минимальные и редко выходят на первый план в общей картине основной болезни, что усложняет оценку поражений сердца при РА и требует от врача более внимательного и тщательного обследования больного.

У пациентов с РА примерно на 50% выше риск развития сердечно-сосудистых событий [1] и сердечно-сосудистой смерти [2]. Величина этих рисков различается в различных исследованиях, что обусловлено особенностями когорты включенных пациентов, особенностями и эффективностью проводившейся терапии, временем наблюдения [3, 4]. Имеются данные о величине объединенного относительного риска 1,68 для инфаркта миокарда (ИМ) и 1,87 для застойной сердечной недостаточности [5]. А в другом исследовании пациенты с РА имели повышенный риск ИМ с отношением шансов (ОШ) 2,50 (95% доверительный интервал – ДИ 0,77–8,14) [6], на 60% более высокий риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по сравнению с населением в целом [6].

Таким образом, РА является фактором риска развития ССЗ и их осложнений, а системные проявления (поражения сердца) у пациентов с РА являются клинически значимыми, определяют прогноз в целом, поэтому важно их раннее распознавание и целенаправленное лечение [1].

Особенности поражения сердца у больных ревматоидным артритом

Миокардит

Частота поражения миокарда при РА в форме миокардита не выяснена. Это обусловлено, с одной стороны, трудностью диагностики миокардита у лиц с ограниченной двигательной активностью, с другой – отставанием клинических проявлений от морфологических изменений сердца [6, 7]. Патология миокарда носит полиморфный характер в связи с наличием различной давности сосудистых поражений. В одних сосудах имеется васкулит, в других – гиалиноз, в третьих – склероз. Характер васкулита может быть пролиферативным и редко пролиферативно-деструктивным. В воспалительном инфильтрате преобладают лимфоцитозитарные элементы как в периваскулярном пространстве (рис. 1), так и в стенке сосудов. Следует отметить, что при активации основного процесса наблюдается сочетание старых и свежих сосудистых изменений. Наряду с этим встречается очаговый, или диффузный, интерстициальный миокардит, заканчивающийся развитием мелкоочагового кардиосклероза. У больных РА нередко развивается бурая атрофия миокарда с накоплением липофусцина в кардиомиоцитах (рис. 2). Эти изменения могут являться причиной стенокардии. Патогномоничным признаком РА являются ревматоидные узелки в миокарде, перикарде и эндокарде в основании митрального и аортального клапанов, в области фиброзного кольца. В исходе узелка развивается склероз, вызывающий формирование недостаточности клапанов. Миокардит проявляется и диагностируется, как правило, на высоте активности основного ревматоидного процесса, т.е. при очередном выраженном обострении суставного синдрома.

Ведущей жалобой при миокардите в дебюте поражения сердца являются неприятные ощущения в области

Рис. 1. Интерстициальный миокардит, умеренный васкулит. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 150$.

Fig. 1. Interstitial myocarditis, moderate vasculitis. Hematoxylin and eosin stain. $\times 150$.

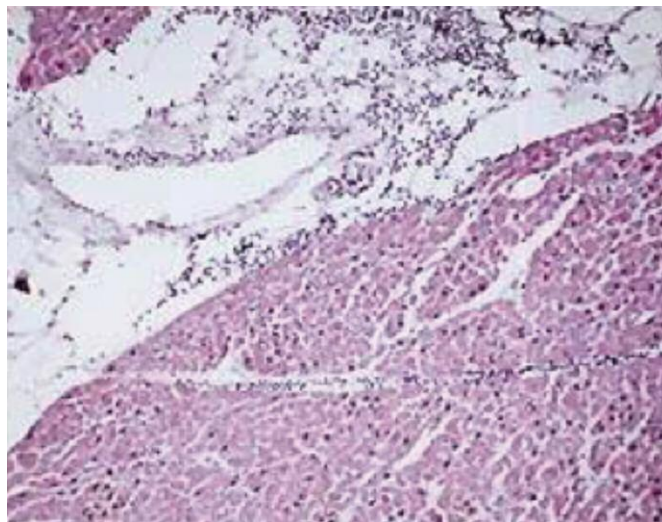
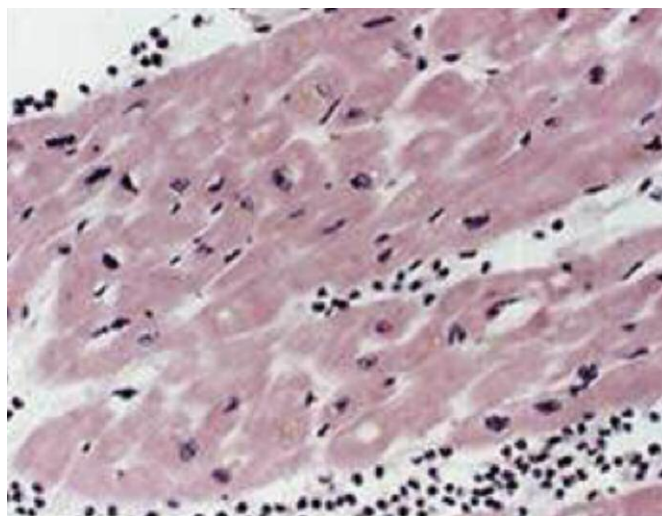


Рис. 2. Интерстициальный миокардит. Отложения липофусцина в перинуклеарных пространствах. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$.

Fig. 2. Interstitial myocarditis. Perinuclear lipofuscin deposits. Hematoxylin and eosin stain. $\times 400$.



сердца (кардиалгии), невыраженные, длительные, разлитые и без четкой локализации, как правило, без иррадиации и некупирующиеся нитратами. К основным жалобам относятся сердцебиение, перебои и реже одышка при физической нагрузке. Быструю утомляемость, повышенную потливость и субфебрилитет врачи обычно связывают с очередным обострением РА, а не с кардиальной патологией [7].

При аускультации физикальные данные выявляют тахикардию и ослабление I тона с систолическим шумом, нередко удается выслушать III тон. Как правило, миокардит при РА не склонен к прогрессированию, признаки сердечной недостаточности отсутствуют [7].

При обычном ЭКГ-исследовании могут отмечаться снижение зубцов Т, опущение ST-интервалов, небольшие нарушения внутрижелудочковой проводимости.

Эти изменения неспецифичны и могут сопровождать различные заболевания. Более характерное для миокардитов замедление атриовентрикулярной проводимости бывает редко.

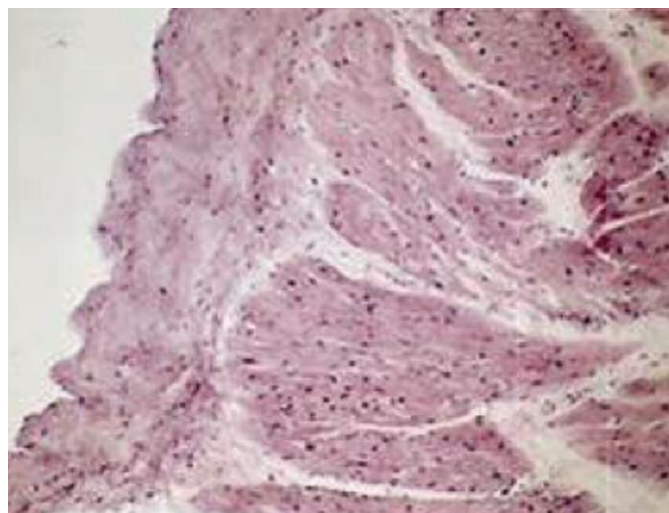
Дифференциальная диагностика миокардита и миокардиодистрофии, нередко проводящаяся у больных РА, длительно получающих массивную лекарственную терапию, затруднена, так как клинические проявления в том и другом случае близки [5, 6]. Наличие миокардита подтвердит положительная динамика его проявлений под влиянием правильно подобранного и назначаемого в адекватных дозах противоревматического лечения.

Перикардит

Перикардит является наиболее характерным поражением сердца при РА [1]. Патологоанатомически он является в подавляющем большинстве случаев в виде фиброзного, реже геморрагического перикардита; нередко обнаружение характерных ревматических гранул. Отличительной особенностью перикардита при РА является участие в воспалении крупных базофильных гистиоцитов под зоной фибриновых наложений. Глубже формируется грануляционная ткань, содержащая лимфоциты и плазматические клетки, с утолщением перикарда и формированием грубого склероза (рис. 3).

Рис. 3. Утолщение перикарда. Склероз. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 150$.

Fig. 3. Pericardial thickening. Sclerosis. Hematoxylin and eosin stain. $\times 150$.



Больной может предъявлять жалобы на боли в области сердца разной интенсивности и длительности. Частота клинической диагностики перикардита различна (20–40%) и зависит в основном от тщательности клинического изучения больного и уровня компетентности клинициста. В большинстве случаев анатомически определяются спайки в полости перикарда и утолщение последнего за счет склеротического процесса, нередко рецидивирующего. Выпот обычно небольшой, без признаков тампонады. Подтверждается, как пра-

Рис. 4. Ревматоидный узелок в аортальном клапане. Центр содержит аморфный некротический материал (внизу), окруженный стеной вытянутых гистиоцитов, выстроенных «бок-в-бок» палисадом (palisading). Вне зоны гистиоцитов расположены округлые макрофаги и лимфоциты. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 360$.

Fig. 4. Rheumatoid nodule within the aortic valve.

Amorphous necrotic material in the center (below) surrounded by a palisade of elongated histiocytes (palisading). The rounded macrophages and lymphocytes are located outside the histiocyte area. Hematoxylin and eosin stain. $\times 360$.

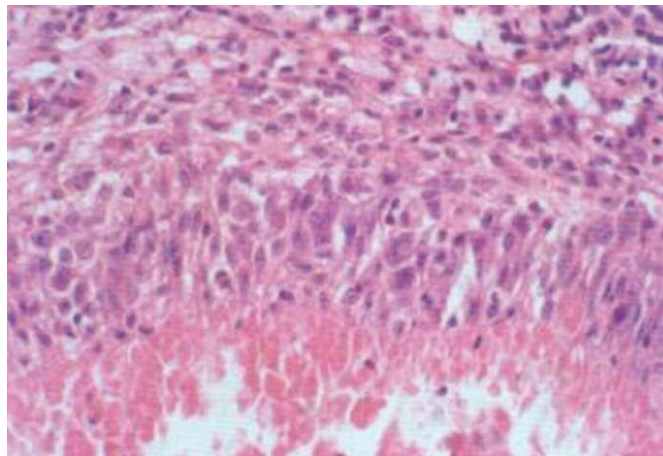
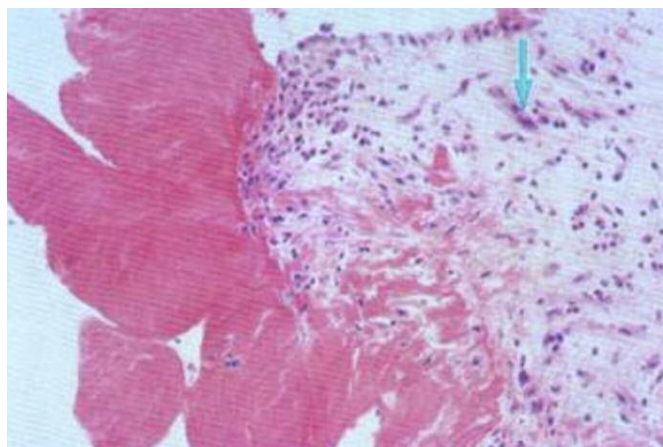


Рис. 5. Эндокердит, митральный клапан. При ревматическом поражении эндокард в области смыкания створок клапанов воспаляется и образуются тромбы. Эти «вегетации» (наросты) состоят из тромбоцитов и фибрина. Створка клапана утолщена, инфильтрирована макрофагами, лимфоцитами и плазматическими клетками по ходу микрососудов (указан стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином; $\times 235$.

Fig. 5. Endocarditis, mitral valve.

Rheumatic disease is associated both with inflammation in the endocardium in the area of the valvular leaflet closure and blood clot formation. Such vegetations (growths) consist of platelets and fibrin. A thickened valvular leaflet is infiltrated by macrophages, lymphocytes and plasma cells along the microvessels (arrow).

Hematoxylin and eosin stain. $\times 235$.



вило, данными рентгенологического исследования, указывающими на нечеткость и неровность контуров сердца. Шумы трения перикарда непостоянны, выслушиваются далеко не у всех больных, хотя в некоторых случаях остаются длительно в виде перикардиальных щелчков в различные фазы сердечного цикла, что фиксируется качественным ФКГ-исследованием.

ЭКГ-изменения у большинства больных неспецифичны для перикардита. Но в случае появления даже

умеренного экссудата можно наблюдать снижение вольтажа QRS с положительной динамикой при уменьшении выпота. Перикардиты при РА склонны к рецидивированию. В части случаев перикардиты сопровождаются появлением конкордантных отрицательных зубцов Т на многих ЭКГ-отведениях, что может приводить к постановке ошибочного диагноза ИМ. Большое значение в обнаружении РА-перикардитов имеет эхокардиография, позволяющая выявлять изменения перикарда (его уплотнение, утолщение, наличие жидкости) и динамику этих изменений при повторных исследованиях. Во многих случаях эхокардиографические изменения перикардита являются неожиданной находкой как для больного, так и для лечащего врача [7].

Эндокардит

Эндокардит при РА отмечается значительно реже, чем перикардит. Патологоанатомические данные свидетельствуют о нередком вовлечении в процесс эндокарда, в том числе клапанного, в виде неспецифических воспалительных изменений в створках и клапанном

кольце, а также специфических гранулем. У большинства больных вальвулит протекает благоприятно, не приводит к значительной деформации створок и не имеет ярких клинических проявлений. Однако у некоторых больных течение вальвулита может осложняться деформацией створок и сопровождаться выраженной недостаточностью пораженного клапана, чаще митрального, что диктует необходимость хирургической коррекции порока. Обычно эндокардит сочетается с миокардитом и перикардитом [6].

При обнаружении у больного РА митрального стеноза всегда необходимо исключать ревматическую этиологию его, так как сочетание РА с предшествующим ревматическим пороком признается многими авторами. Кроме того, необходимо исключить атеросклеротический генез пороков сердца. Вместе с тем вполне вероятно, что собственно ревматоидное поражение клапанов может служить тем благоприятным фоном, на котором в дальнейшем развиваются выраженные структурные изменения створок, патология которых доминирует как в клинической, так и в эхокардиографической

Таблица 1. Основные типы амилоидоза с поражением сердца
Table 1. Main types of cardiac amyloidosis

Тип	Возраст	Пол	Характерные лабораторные данные	Лечение
AL	>50 лет	М≥Ж	Повышение свободных лямбда- или каппа-цепей в сыворотке с аномальным соотношением (норма 0,26–1,65); М-градиент в сыворотке крови и/или моче; снижение нормальных иммуноглобулинов; протеинурия	Химиотерапия; трансплантация стволовых клеток у ряда пациентов
Дикий ATTR	60–80 лет	М : Ж >250 : 1	Нет	1. Подавление синтеза TTR (трансплантация печени; «выключатели» гена TTR). 2. Стабилизация TTR (тафамидис, дифлюнизал, зеленый чай, AG10). 3. Расщепление амилоидных фибрилл (доксциклин с таурусодезоксихолевой кислотой, моноклональные антитела)
Наследственный ATTR	Зависит от мутации: для V122I – 60–65 лет у афроамериканцев; 20–30 лет – в Португалии, Швеции, Греции, на Кипре; >40 лет – в Великобритании	50–72% М	Нет	
AA	Через 20–30 лет наличия хронического воспалительного заболевания	М=Ж	Повышение СОЭ, СРБ, белка SAA в крови; протеинурия	Лечение основного заболевания; цитостатики; моноклональные антитела; диметилсульфоксид; эпродизат; гепарин; статины; фибриллекс
AANF	Пожилые	>Ж	Нет	
Aβ2M	Пациенты, получающие лечение гемодиализом, а также с тяжелой преддиализной хронической болезнью почек		Повышение уровня β2-микроглобулина в крови, антитела к нему	

Примечание. Ж – женщины, М – мужчины, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

картине атеросклеротического поражения клапанов сердца. В каждом случае вопрос о генезе порока при РА требует учета всех имеющихся клинических данных [7].

Вторичный амилоидоз сердца

Амилоидная кардиомиопатия – поражение сердца, обусловленное внеклеточным отложением амилоида. В ряде случаев может быть локальное поражение структур сердца, например предсердий, чаще поражение сердца является частью системной (генерализованной) патологии. В зависимости от белка-предшественника амилоида выделяют 36 типов амилоидоза. Сердце поражается при системном AL – (70–80%), ATTR – (15–25%), AA – (2–7%), Aβ_{2m}-, AАpoAI-амилоидозе и локальном AANF-амилоидозе предсердий (табл. 1) [8, 9, 14].

AA-амилоидоз (реактивный, вторичный амилоидоз) развивается при хронических воспалительных заболеваниях, которые обычно сложно поддаются контролю: серопозитивных и серонегативных полиартритах, хронических воспалительных заболеваниях кишечника, хронических нагноениях, туберкулезе, злокачественных солидных опухолях, аутовоспалительных заболеваниях. AA-амилоид образуется из сывороточного предшественника SAA (serum amyloid A) – острофазового белка, продуцируемого печенью в ответ на воспаление [10, 13, 14]. Поскольку SAA активно продуцируется синовиальной оболочкой суставов, дополнительным фактором риска амилоидоза является манифестация воспалительного заболевания с суставным синдромом [10, 13, 14].

Амилоидоз сердца необходимо диагностировать как при выявлении амилоидной инфильтрации при эндомикардиальной биопсии, так и при утолщении стенки левого желудочка >12 мм в отсутствии артериальной гипертензии или других причин для развития гипертрофии левого желудочка при выявлении амилоида внесердечной локализации. Скрининговое обследование на амилоидоз необходимо при хронической сердечной недостаточности (ХСН) неясной этиологии (особенно с сохраненной фракцией выброса левого желудочка), рефрактерной к терапии, в сочетании с протеинурией и хронической болезнью почек 4–5-й стадии; идиопатической фибрилляции предсердий и нарушениях проводимости, утолщении стенки левого желудочка неясной этиологии, наличии низкого вольтажа зубцов при электрокардиографии, необъяснимой артериальной гипотензии и легочной гипертензии.

При развитии у больного РА сердечной недостаточности (особенно с сохраненной фракцией выброса левого желудочка), резистентной к обычной терапии, следует иметь в виду вторичный амилоидоз сердца.

Скрининг на амилоидоз должен включать как неинвазивные методы, в том числе электрофорез и иммунофиксацию белков крови и мочи, исследование на свободные легкие цепи иммуноглобулинов лямбда и каппа, ⁹⁹Tc-DPD-сцинтиграфию, генетическое тестирование (при подозрении на наследственные варианты амилоидоза), так и морфологическое исследование

биоптатов различной локализации с окраской Конго красным и поляризационной микроскопией. Для профилактики развития AA-амилоидоза необходимо адекватное лечение основного заболевания. При оценке риска развития и прогрессирования AA-амилоидоза необходим контроль за уровнем SAA, С-реактивного белка, ферритина, кальгранулина (сывороточный маркер нейтрофильной активности S100A12) [14].

Какие основные пути поражения сердца у больных ревматоидным артритом?

Первый путь – поражение коронарных артерий с формированием ишемической болезни сердца (ИБС). Разрыв атеросклеротических бляшек может вызвать образование тромбов, которые могут локально блокировать коронарные кровеносные сосуды и приводить к острому коронарному синдрому. Недостаточное поступление кислорода в миокард может привести к дисфункции кардиомиоцитов, что определяет снижение сократительной функции сердечной мышцы. Поражение коронарных артерий может проявляться стенокардией, приводить к развитию кардиомиопатии или аритмии. В острой форме полная окклюзия крупных артерий может привести к ИМ и внезапной сердечной смерти [15].

Другой путь поражения сердца – развитие неишемической болезни сердца с изменениями клеточного состава и структуры сердечной мышцы. Кардиомиопатия представляет собой наиболее распространенный тип неишемической болезни сердца, при которой развивается гипертрофия миокарда желудочков, а сам миокард становится жестким [16].

Современные диагностические возможности позволяют выявлять субклинические и бессимптомные изменения в сердце на самых ранних этапах развития РА, обеспечивают точное представление о структуре и функциях сердечно-сосудистой системы. Так, результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ) у пациентов с РА без диагноза ССЗ свидетельствуют, что практически у 50% пациентов уже имеются признаки фиброза или воспаления миокарда [17, 18]. Изменения в миокарде являются причиной выявляемой увеличенной массы миокарда левого желудочка у пациентов с РА без артериальной гипертензии и других ССЗ [19], а гипертрофия миокарда может на определенном этапе сопровождаться снижением сократительной функции. Примечательно, что снижение систолической и диастолической функций левого желудочка установлено у 50% пациентов с РА без клинических признаков сердечной недостаточности [20, 21]. У пациентов без клинически выраженного сердечного повреждения установлено ухудшение систолической функции левого желудочка, оцениваемой по деформации миокарда левого желудочка, измеренной с помощью отслеживания характеристик магнитного резонанса сердца [17–21].

Важным является установленный факт формирования концентрического ремоделирования миокарда

левого желудочка у пациентов с РА еще до клинических проявлений ССЗ и в отсутствие общих сердечно-сосудистых факторов риска [22]. При изучении деформации миокарда во время сокращения и релаксации желудочков при использовании эхокардиографии слежения (STE) установлено, что продольная структура стенки левого и правого желудочков на систолическом пике значительно ухудшается у пациентов с сохраненной диастолической функцией. Этот результат сохранялся после корректировки на возраст, пол, артериальное давление, индекс массы тела (ИМТ) и сердечный ритм, после сравнения пациентов с контролем [22].

У пациентов с РА выявлены субклинические изменения и в коронарной микроциркуляции [23]. Так, при измерении резерва потока миокарда установлено, что у 1/3 пациентов с РА без клинических сердечно-сосудистых проявлений имеется сердечная микрососудистая дисфункция [23, 24]. В отсутствие клинических проявлений поражения коронарных артерий у пациентов с РА имеются более высокие распространенность, степень и тяжесть всех типов коронарных бляшек, измеренных с помощью КТ-ангиографии. При этом у пациентов с РА в 2 раза чаще развиваются эпизоды «немного» (нераспознанного) ИМ. Эти субклинические изменения в миокарде и в коронарных артериях являются причиной серьезных ишемических и неишемических осложнений [5, 6]. ИБС является важной причиной сердечно-сосудистой смерти у пациентов с РА [5–8, 25–27].

Нарушение ритма сердца и проводимости у больных ревматоидным артритом

У пациентов с РА в 2 раза выше риск внезапной сердечной смерти, при этом у них реже имеются клинические проявления стенокардии. В общей популяции внезапная сердечная смерть обычно вызывается фатальными аритмиями, которые являются результатом электрофизиологических нарушений в сердце. У пациентов с ранним артритом встречаемость удлиненного интервала QTc не выше, чем в популяции лиц без артрита, но со временем при продолжающемся процессе у них прогрессирует проаритмическая пролонгация QTc [27–29]. Основным патофизиологическим механизмом, лежащим в основе удлинения QTc, является системное воспаление, действующее как косвенно, ускоряя развитие ССЗ, так и непосредственно, влияя на электрофизиологию сердца. Установлено, что воспалительные цитокины – интерлейкин (ИЛ)-6, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), ИЛ-1 вызывают глубокие изменения в экспрессии и функции калиевых и кальциевых каналов с увеличением потенциала действия, что приводит к удлинению интервала QT [27–33]. Так, было установлено, что у пациентов с РА уровни циркулирующих воспалительных цитокинов коррелируют с продолжительностью QTc [27–29].

Известно, что длина QTc является независимым фактором риска ССЗ [19]. Как умеренное (QTc 420–440 мс), так и значительное удлинение QTc (>440 мс) являются прогностическими факторами смертности от всех при-

чин в здоровых популяциях среднего возраста. У пациентов с РА установлено, что увеличение интервала QTc на 50 мс связано с удвоением риска общей смертности, ассоциация опосредована уровнями С-реактивного белка (СРБ) [27–29].

Нарушения проводимости у больных РА в целом встречаются чаще, чем нарушения ритма [27]. При этом нарушения ритма имеют различные патофизиологические механизмы, наиболее важными из которых являются воспаление миокарда и фиброз. Воспалительные процессы и окислительный стресс приводят к некрозу кардиомиоцитов с последующим электрическим и структурным ремоделированием. Хроническое воспаление приводит к вегетативной дисфункции, а именно гиперактивации симпатической нервной системы и снижению парасимпатической функции. Аритмии, опосредованные аутоантителами и лекарственными препаратами, также часто наблюдаются у больных с РА [30–33]. В то же время установлено, что у пациентов с РА на фоне терапии тоцилизумабом (антитела против рецептора ИЛ-6) происходит быстрое (в течение 3 мес) и значительное укорочение QTc, которое коррелировало со снижением уровня СРБ [34]. Исследование большой группы женщин с РА продемонстрировало, что воспаление, оцениваемое по уровням циркулирующего ИЛ-6, сильнее коррелирует с фатальными, чем нефатальными сердечно-сосудистыми событиями [34].

Фиброз предсердий рассматривается как общий признак клинической фибрилляции предсердий (ФП) и признак аритмогенного структурного ремоделирования миокарда. Заболеваемость ФП у пациентов с РА на 40% выше, чем в общей популяции, может возникать в любое время в течение заболевания, даже может быть первым проявлением болезни [27]. Хотя патофизиология ФП при РА сложна, однако системное воспаление, вызывающее повышение концентрации циркулирующих воспалительных белков, ИБС и сердечная недостаточность являются важными факторами для инициации и рецидива ФП у этих пациентов [27–29].

Дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС) из-за нейротоксического эффекта хронического системного воспалительного процесса и побочных эффектов препаратов выявляется у 60% пациентов с РА. При этом сама дисфункция ВНС считается возможной патогенетической причиной сердечных аритмий у пациентов с РА [34, 35]. Основным типом дерегуляции ВНС является нарушение сердечно-сосудистых рефлексов и изменение вариабельности сердечного ритма, что свидетельствует о снижении сердечной парасимпатической активности и повышенной сердечной симпатической активности, проявляющейся в виде эктопических сокращений предсердий, сердечной недостаточности, нарушения контроля частоты сердечных сокращений и несоответствующей предсердной тахикардии [27, 34, 35].

Наиболее частой причиной внезапной сердечной смерти у пациентов с РА является атеросклеротическое поражение коронарных артерий, приводящее к острому коронарному синдрому и желудочковой тахикардии

[27]. Хотя основные механизмы, лежащие в основе проаритмогенного субстрата при РА, сложны, но ведущая роль, по-видимому, принадлежит также хронической системной воспалительной активации, способствующей развитию аритмий как косвенно, ускоряя развитие ИБС и застойной сердечной недостаточности, так и напрямую влияя на электрофизиологию сердца [36]. Сегодня имеются доказательства того, что воспалительные цитокины, в основном ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6, могут модулировать экспрессию и функцию ионных каналов, напрямую воздействуя на кардиомиоциты [36].

В настоящее время появились новые данные о роли и значении антицитрулиновых антител в поражении сердца. Антицитрулинованные антитела являются ключевым специфическим признаком РА, они относительно специфичны, появляются еще в доклинической фазе заболевания [32]. Сегодня свидетельством роли и значения аутоиммунного процесса в поражении сердца при РА является установление взаимосвязи между высоким уровнем антицитрулиновых антител, нацеленных на цитвиментин и белок или пептиды цитфибриногена миокарда, и более высоким средним значением индекса массы миокарда левого желудочка. Цитруллинирование виментина, промежуточного филаментного компонента мезенхимных клеток, приводит к коллапсу сети филаментов, а цитруллинирование миозина и тропомиозина изменяет их сборку и паттерны сократимости [32]. Эти данные в определенной степени могут объяснить выявляемые ранние изменения миокарда у пациентов с РА еще до развития ССЗ, так как аутоиммунный процесс начинается задолго до клинической манифестации поражения суставов.

В отличие от хорошо описанного вклада системного воспаления в раннее развитие и прогрессирование атеросклероза при РА, его роль в развитии ишемической болезни сердца менее изучена. Активные воспалительные процессы в сердце могут приводить к чрезмерному фиброзу миокарда, вызывая жесткость желудочков, и способствовать систолической и диастолической дисфункции и аритмии сердца [33]. Данные МРТ и ПЭТ-КТ сердца подтвердили наличие взаимосвязей между активностью заболевания и воспалением миокарда, его фиброзом [33]. Структурные изменения в миокарде, наблюдаемые при МРТ сердца, также взаимосвязаны с диагностическими маркерами системного воспаления. Высокая активность заболевания и повышенный уровень СРБ связаны с повышенной распространенностью диастолической сердечной недостаточности.

«Лечение до цели»

Улучшение стратегии лечения пациентов с РА в определенной степени позволило снизить риск ССЗ [34]. Учитывая ключевую роль хронического воспаления и аутоиммунных нарушений в развитии атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при РА, важное место в их профилактике занимает проведение эффективной противовоспалительной терапии, которая позволяет не только модифицировать

течение болезни, но и снизить риск сердечно-сосудистых катастроф.

Следует особо подчеркнуть, что данные, полученные в отношении сердечно-сосудистых эффектов противовоспалительных препаратов, используемых для лечения РА, могут иметь существенное значение для разработки новой стратегии профилактики и лечения атеросклеротического поражения сосудов. Полагают, что эти препараты, с одной стороны, обладают антиатерогенным действием за счет подавления «воспалительного» компонента атеротромбоза, с другой – могут оказывать как позитивное, так и негативное влияние на сосудистую стенку, систему транспорта холестерина (ХС) и свертывание крови, тем самым разнонаправленно влияя на риск ССО.

По данным эпидемиологических исследований, высокая активность РА ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистого риска, а применение базисных противовоспалительных препаратов – БПВП (метотрексат – МТ) и генно-инженерных биологических препаратов – ГИБП (ингибиторы ФНО- α) – со снижением риска ССО. В течение последних 20 лет наблюдается снижение общей летальности при РА, во многом связанное с совершенствованием стратегии противовоспалительной терапии («Лечение до достижения цели» – Treat to target, T2T), направленной на достижение ремиссии заболевания [35].

Напомним, что эта стратегия основана на применении МТ, начиная с ранних стадий болезни, а при недостаточной эффективности монотерапии МТ – комбинированной терапии МТ и ГИБП. После внедрения в повседневную клиническую практику стратегии раннего назначения БПВП и ГИБП активность и тяжесть РА уменьшились, однако возможности снижения риска ССО при использовании стратегии T2T остаются недостаточно изученными. С одной стороны, тенденция к снижению смертности от ССЗ при РА отсутствует, несмотря на внедрение новых высокоэффективных методов лечения заболевания [36], с другой – новые подходы к лечению РА и достижение ремиссии заболевания ассоциируются со значительным снижением общей смертности и частоты ССО [37]. Риск развития ССО у больных РА, находящихся в ремиссии, на 53% ниже, чем у больных с сохраняющейся высокой активностью заболевания. Интересными представляются данные первого проспективного исследования влияния низкой активности РА на риск ССО [38]. Частота фатальных ССО у больных с низкой активностью РА значимо ниже (6,9%), чем у пациентов с умеренной и высокой активностью заболевания (52,9%), причем только использование МТ явилось значимым кардиопротективным фактором.

В настоящее время убедительно показано, что МТ позволяет не только эффективно контролировать клиническую активность РА, но и снижать риск сердечно-сосудистой патологии [39, 40]. Механизмы действия МТ связаны с подавлением образования таких медиаторов воспаления и атерогенеза, как ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО- α

[41], который, в свою очередь, обусловлен индукцией образования аденозина, обладающего мощной противовоспалительной активностью. Однако имеются данные и о прямом антиатерогенном эффекте МТ. Недавно появились данные, позволяющие по-новому оценить механизмы антиатерогенного действия МТ [39]. Считается, что, поскольку дисфункция эндотелия предшествует развитию атеросклероза, большое значение имеет применение препаратов, способных активировать цитопротективные сигнальные пути, предотвращающие (или отменяющие) дисфункцию эндотелия. Один из этих важных цитопротективных путей регулируется аденозин-монофосфат-активированной киназой (АМФК). Установлено, что в клетках сосудистого эндотелия АМФК проявляет многообразные протективные эффекты, включающие усиление образования синтазы оксида азота, предотвращение апоптоза и окислительного повреждения эндотелиальных клеток. Введение МТ NZWxBXSB F1 мышам, у которых спонтанно развивается воспалительная васкулопатия, существенно снижает выраженность повреждения сосудов. Этот эффект связан с активацией АМФК, опосредуемой фосфорилированием CREB (cyclic AMF response element-binding protein), и не зависит от синтеза аденозина.

У пациентов, страдающих РА, отмечается снижение противовоспалительной и антиоксидантной активности ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и нарушение обратного транспорта ХС из клеток, коррелирующее с активностью воспаления. Следует напомнить, что обратный транспорт ХС из макрофагов осуществляется главным образом за счет мембранных транспортеров, к которым относятся SR-B1 (scavenger receptor class B type 1), ABCA1 (ATP-binding cassette A1) и ABCG1 (ATP-binding cassette G1).

При этом параметр, получивший название «способность к обратному транспорту ХС» (СЕС-serum cholesterol efflux capacity), коррелирует с нарушениями функции сосудистой стенки и риском развития атеросклероза. Установлено, что лечение МТ ассоциируется с увеличением концентрации ХС ЛПВП в сыворотке на фоне усиления ABCA1- и SR-B1-опосредованного обратного транспорта ХС из макрофагов. Таким образом, снижение риска ССО на фоне лечения МТ при РА определяется не только противовоспалительными эффектами этого препарата, но и способностью оказывать специфический антиатерогенный эффект, связанный с прямым влиянием на функцию липопротеидов, их транспорт и поглощение ХС макрофагами.

Выраженное противовоспалительное и антиатерогенное действие, положительный профиль безопасности и многочисленные данные о кардиопротективном эффекте МТ при РА послужили основанием для проведения контролируемых исследований, цель которых – подтверждение гипотезы о воспалительной природе атеросклероза как в общей популяции пациентов, страдающих ИБС, так и у больных ИБС и РА. В исследовании CIRT (The Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) планируется включить более 7 тыс. пациентов, пе-

ренесших ИМ и/или страдающих сахарным диабетом 2-го типа либо метаболическим синдромом [40]. Больные будут разделены на две группы, в одной из которых будут назначены низкие дозы МТ (15–20 мг/нед), в другой – плацебо. Основным показателем эффективности будет частота развития ИМ, инсульта и летальных исходов, связанных с сердечно-сосудистой патологией, а дополнительным – общая летальность, потребность в реваскуляризации миокарда, частота развития ХСН. В исследовании CADERA (Coronary Artery Disease Evaluation in Rheumatoid Arthritis) войдут пациенты, которые будут получать МТ или комбинированную терапию МТ и ингибитором ФНО- α этанерцептом [41]. Основным показателем эффективности будет широкий спектр параметров МРТ, отражающих патологию коронарных сосудов и миокарда.

В свете современной концепции о воспалительной природе атеросклероза несомненный интерес представляет изучение сердечно-сосудистых эффектов глюкокортикоидов (ГК) [40]. В большинстве рандомизированных клинических исследований показано, что у больных РА низкие дозы ГК в течение 1–3 лет значительно не увеличивают сердечно-сосудистый риск, но длительное использование ГК приводит к увеличению риска ССЗ. Комбинированная терапия ГК в низких дозах (<7,5 мг/сут) и БПВП способствует нормализации индекса атерогенности, улучшению эндотелиальной функции, снижению инсулинорезистентности параллельно со снижением активности болезни. Длительное (2–5 лет) применение низких доз ГК (4–6 мг/сут) ассоциируется с увеличением риска развития артериальной гипертензии на 30%, свыше 5 лет – с увеличением риска развития артериальной гипертензии на 37% и ИМ на 16%. В популяционном исследовании (регистр CORRONA) доказано 5-кратное увеличение риска ССО в группе больных, получающих ГК в дозе >7,5 мг/сут.

ФНО- α рассматривают как один из ключевых медиаторов атерогенеза, поскольку он индуцирует дисфункцию эндотелия; усиливает экспрессию клеточных молекул, способствующих миграции лейкоцитов в сосудистую стенку; принимает участие в «дестабилизации» атеросклеротических бляшек; подавляет антикоагулянтные и усиливает прокоагулянтные свойства сосудистого эндотелия; вызывает нарушение сократимости миокарда; принимает участие в синтезе острофазовых белков [42]. Данные клинико-эпидемиологических исследований и их метаанализы свидетельствуют о снижении частоты ССО у пациентов, получавших ингибиторы ФНО- α [40], несмотря на увеличение уровней ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и общего ХС. Таким образом, положительный сердечно-сосудистый эффект ингибиторов ФНО- α у больных РА трудно объяснить динамикой изменения концентрации ЛП в крови. Хотя гиперпродукция ФНО- α участвует в развитии ХСН, применение ингибиторов ФНО- α у пациентов с ХСН (в том числе с РА) не только не приводит к улучшению состояния больных, но и способствует декомпенсации ХСН.

Многочисленные исследования указывают на связь между повышением уровня ИЛ-6, прогрессированием атеросклероза и развитием сосудистых осложнений как в общей популяции пациентов с ИБС, так и при ее сочетании с РА [43]. В рамках программы скрининга генома (Genome Wide Association Studies) выявлена ассоциация между носительством однонуклеотидных полиморфизмов (Single nucleotide polymorphism – SNP) гена, кодирующего ИЛ-6-рецептор (IL6R rs7529229) и риском развития ИБС [44]. Это позволило предположить, что моноклональные антитела, блокирующие рецептор ИЛ-6 тоцилизумаб (ТЦЗ), которые с успехом применяются для лечения РА, могут предотвращать развитие атеросклеротического поражения сосудов [45]. Однако, по нашим данным, на фоне лечения ТЦЗ параллельно снижению воспалительной активности заболевания наблюдаются повышение концентрации ХС и ХС ЛПНП, увеличение толщины комплекса «интима-медиа» (КИМ) сонных артерий, а у ряда пациентов отмечено появление атеросклеротических бляшек в сонных артериях [46]. Разумеется, эти результаты требуют дополнительного анализа и динамического наблюдения больных РА. Предполагается, что, несмотря на повышение концентрации атерогенных ЛП на фоне лечения ТЦЗ, подавление активности воспаления опосредованно приводит к улучшению качественного состава частиц ХС ЛПВП, тем самым нивелируя негативные эффекты гиперлипидемии. Ретроспективный анализ результатов контролируемых исследований свидетельствует о том, что развитие ССО у пациентов с РА на фоне лечения ТЦЗ ассоциируется не с негативной динамикой липидов сыворотки, а с сохраняющейся активностью воспалительного процесса [47].

По данным анализа результатов исследований абатацепта (АБЦ), у больных РА отмечен относительно благоприятный профиль сердечно-сосудистой безопасности (отсутствие достоверных различий по частоте развития ИМ, остановки сердца, артериальной гипертензии и ХСН между пациентами, получающими АБЦ в сочетании с БПВП, и больными на терапии БПВП и плацебо) [39].

Изучение влияния ритуксимаба (РТМ) на развитие атеросклеротического поражения сосудов позволяет по-новому взглянуть на роль В-клеточного (гуморального) звена иммунитета в патогенезе этой патологии. По нашим данным, при РА эффективная терапия РТМ ассоциируется с повышением концентрации ХС ЛПВП, снижением индекса атерогенности, минимальным увеличением уровней ХС, ХС ЛПНП, а также положительной динамикой толщины КИМ сонных артерий. Кроме того, отмечено стойкое благоприятное влияние РТМ на такой предиктор внезапной сердечной смерти, как вариабельность ритма сердца. Таким образом, подавление активности РА на фоне лечения РТМ приводит к снижению риска сердечно-сосудистой патологии [48].

Несмотря на применение препаратов, снижающих активность РА, риск ССО остается повышенным по сравнению с общей популяцией. И это не удивительно,

так как уменьшение активности РА – лишь одна «сторона медали». Другим важным пунктом профилактики ССО является адекватный контроль традиционных факторов риска ССЗ. Наряду с противовоспалительной терапией существенное место в профилактике сердечно-сосудистой летальности при РА принадлежит статинам, которые, помимо снижения ЛП, обладают многообразными противовоспалительными и иммуномодулирующими плеiotропными эффектами, имеющими прямое отношение к иммунопатогенезу этого заболевания.

При РА применение статинов ассоциируется с подавлением клинических и лабораторных показателей активности и снижением общей летальности на 20%. Стадины являются «краеугольным камнем» первичной и вторичной профилактики ССО, в том числе и у больных РА. Недавно доказано, что низкая приверженность лечению статинами ведет к увеличению сердечно-сосудистого риска как при первичной, так и при вторичной профилактике ССО, особенно у больных сахарным диабетом и РА [49, 50].

Планирование новых клинических исследований по эффективности различных терапевтических подходов у пациентов с РА должно осуществляться с учетом эффективности терапии не только на снижение активности заболевания, но и эффективности по защите сердечно-сосудистой системы, снижения риска развития сердечно-сосудистых событий [51, 52].

Стратификация сердечно-сосудистого риска у пациентов с ревматоидным артритом

Коморбидность оказывает неблагоприятное влияние на течение и прогноз РА, а ССЗ являются наиболее распространенными и социально значимыми сопутствующими заболеваниями и основной причиной преждевременной летальности при РА [53].

Традиционные факторы сердечно-сосудистого риска (ССР), такие как курение, сахарный диабет, гипертония, дислипидемия и ожирение, оказывают значимое влияние на развитие ССЗ у пациентов с РА. Однако, помимо традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, важное место занимают РА-ассоциированные (нетрадиционные) факторы риска: активность РА, длительность РА, серопозитивность по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. Следует обратить внимание на существование общих факторов риска развития РА и атеросклеротического поражения сосудов, к которым относятся полиморфизмы ряда генов, кодирующих антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA-DR-B1), ФНО-308 (rs1800629), а также факторы транскрипции, регулирующие синтез провоспалительных медиаторов – NFκB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), МНС2ТА (Class II, Major Histocompatibility Complex, Transactivator), IFR (interferon regulatory factor). Таким образом, аутоиммунное воспаление – основной фактор риска развития клинических и субклинических проявлений атеросклероза, поэтому не случайно хро-

нический артрит рассматривают как «естественную» модель для изучения атеросклероза, и фактически ускоренное развитие последнего можно рассматривать как своеобразное системное проявление РА [53, 54].

К основным традиционным шкалам риска ССЗ относят: Framingham Risk Score [54], Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) [55], Reynolds Risk Score (RRS) [56] и Алгоритм, разработанный Американским колледжем кардиологов / Американской кардиологической ассоциацией в 2013 г. (ACC/AHA 2013) [57].

Шкала SCORE [55] разработана на основе крупных европейских когортных исследований. Эта модель оценивает 10-летний риск первого фатального события, связанного с атеросклерозом (ИМ, инсульт, аневризма аорты), и рассчитывается с учетом возраста, пола, привычек курения, общего холестерина (ОХС) и систолического артериального давления пациента. В соответствии с рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR) для прогнозирования ССЗ для пациентов с РА следует использовать модифицированный индекс SCORE (mSCORE), который рассчитывается посредством умножения SCORE на коэффициент 1,5.

Шкала RRS [56] оценивает 10-летний суммарный риск развития ССЗ (ИМ, инсульт, аневризма аорты), а также риск смерти от ССЗ. При расчете данной шкалы учитываются такие факторы риска, как отягощенная наследственность по ССО, а также высокочувствительный СРБ, что в конечном итоге улучшает качество прогнозирования суммарного ССЗ по сравнению с расчетом по шкалам Framingham Risk Score и SCORE.

Указанные шкалы протестированы на пациентах с РА, и все они показали недостаточную прогностическую ценность, приводящую к недооценке сердечно-сосудистого риска у этой категории больных [58].

Стратификация пациентов с РА в соответствии с риском ССЗ до сих пор остается сложной проблемой, особенно в случаях с низким или промежуточным ССЗ. Продолжается поиск эффективных инструментов стратификации риска ССЗ, специфичных для пациентов с

РА. Разработаны три шкалы (ASSIGN, QRISK3, ERS-RA), при расчете которых учитывается само заболевание – РА.

Шкала риска Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network/SIGN to Assign Preventative Treatment (ASSIGN) [59], разработанная на основе репрезентативной базы данных в Шотландии, также оценивает 10-летний ССЗ, включая смерть от ССЗ, или диагноз ИБС, цереброваскулярную болезнь при выписке из больницы, или вмешательство на коронарной артерии. Помимо учета традиционных факторов риска система оценки ASSIGN включает индекс социального статуса, с помощью которого могут учитываться социальные градиенты болезни.

Шкала риска QRISK (алгоритм QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm) [60] разработана на основании данных общемедицинской практики в Великобритании и оценивает 10-летний риск ССЗ, включая ИМ, ИБС, инсульт. Оцениваемыми факторами риска стали возраст, пол, курение, систолическое артериальное давление, соотношение ХС к ХС ЛПВП, курение, ИМТ, семейный анамнез ИБС, социальный статус и терапия антигипертензивными средствами. Проверка валидности шкалы проводилась в той же популяции, на которой шкала разработана, что является основным недостатком данной шкалы. Калькулятор QRISK3 в отличие от предыдущих шкал QRISK и QRISK2 рассматривает РА как отдельный фактор риска ССЗ и включает в себя больше факторы риска развития ССЗ (хроническое заболевание почек, мигрень, прием ГК, системная красная волчанка, тяжелые психические заболевания, эректильная дисфункция и т.д.).

Калькулятор расширенной оценки ССЗ при РА Expanded Risk Score in RA (ERS-RA) [61] рассчитан в 2015 г. с использованием данных из реестра Консорциума исследователей ревматологии Северной Америки (CORRONA). Особенностью калькулятора ERS-RA является включение в оценку риска ССЗ таких специфических для РА характеристик, как длительность, актив-

Таблица 2. Характеристики основных калькуляторов сердечно-сосудистого риска
Table 2. Characteristics of major cardiovascular disease risk calculators

Характеристика калькуляторов	SCORE	RRS	ASSIGN	QRISK3	ERS-RA
Возраст, лет	40–70	45–80	30–74	25–84	20–80
Пол/курение	+	+	+	+	+
Семейный анамнез ССО		+	+	+	
Систолическое артериальное давление	+	+	+	+	
Гипотензивная терапия				+	+
ОХС	+	+	+		+
ЛПВП		+	+		
Соотношение ОХС/ЛПВП				+	
Индекс массы тела				+	
СРБ		+			
Этническая принадлежность				+	
Низкий социально-экономический статус			+	+	
Сахарный диабет				+	+
Активность, продолжительность РА/mHAQ/прием ГК					+

ность РА, функциональная недостаточность, прием ГК. Ранее показано, что учет РА-ассоциированных (нетрадиционных) факторов риска может вносить значительный вклад в улучшение качества прогнозирования сердечно-сосудистых событий при РА [62]. Основные параметры, входящие в шкалы, суммированы в табл. 2.

В последние годы для улучшения стратификации суммарного риска ССО ведется поиск и разработка новых различных моделей, с помощью которых можно оценить индивидуальный риск для каждого пациента с РА. Трансатлантический сердечно-сосудистый консорциум по РА (ATACC-RA consortium – A TransAtlantic Cardiovascular Risk Calculator for Rheumatoid Arthritis) недавно выпустил калькулятор сердечно-сосудистого риска РА [63]. Существует много препятствий при внедрении такого калькулятора в клиническую практику. Калькулятор риска, который включает в себя как сердечно-сосудистые, так и ревматологические факторы, может потребовать скоординированной помощи как ревматолога, так и кардиолога или врачей общей практики, чтобы получить все меры, необходимые для его оценки, особенно если требуется совместный подсчет. Даже такие показатели, о которых сообщают пациенты, такие как HAQ, требуют времени для расчета.

Для прогнозирования повышенного риска ССЗ наряду со шкалами применяется ультразвуковая оценка толщины КИМ сонной артерии, что является безопасным, неинвазивным и экономичным методом раннего выявления атеросклероза. Считается, что атеросклеротические бляшки сонных артерий являются суррогатным маркером ИБС и используются для превентивной оценки риска ССЗ. А внедрение толщины КИМ в интегрированные показатели кардиоваскулярного риска значительно улучшает стратификацию ССР по сравнению с традиционными калькуляторами у пациентов без РА [64–66].

Определение наиболее точной шкалы риска ССЗ, прогнозирующей атеросклеротическое поражение сонных артерий, поможет более качественно выявлять пациентов с высоким ССР на основе оценки традиционных и нетрадиционных кардиоваскулярных факторов риска при РА.

Представленный далеко не полный перечень проблем, находящихся на стыке ревматологии, кардиологии и терапии, свидетельствует об актуальности изучения кардиоваскулярной патологии при иммуновоспалительных ревматоидных заболеваниях. Эти исследо-

вания имеют важное теоретическое и практическое значение для разработки новых подходов к профилактике и лечению патологии сердечно-сосудистой системы при ревматоидных заболеваниях.

Заключение

В настоящее время установлена высокая частота поражений сердца у больных РА с существенным повышением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: развитием ИМ, сердечной недостаточности, нарушений ритма, внезапной сердечной смерти и общей сердечно-сосудистой смерти. Важным фактом является установление дисфункции миокарда у пациентов с момента манифестации РА, прогрессирования атеросклероза коронарных артерий.

У большинства пациентов с РА в течение многих лет, особенно на фоне боли в суставах, скованности, ограничения физической активности, клиническая симптоматика, характерная для поражения коронарных артерий и миокарда, не выступает на первый план, что, по-видимому, и является основой для мнения о клинически незначимом поражении сердца. При этом для больных с РА характерна худшая выживаемость после перенесенного ИМ как в ближайшем, так и в отдаленном периоде.

Стратификация ССР при РА представляет серьезную проблему. Шкалы ССР, одобренные для населения в целом, часто недооценивают кардиоваскулярный риск у больных РА. Калькуляторы mSCORE, RRS, ASSIGN, QRISK3 в равной степени прогнозируют атеросклеротическое поражение сонных артерий у больных РА. Для идентификации риска развития ССЗ у больных РА наиболее информативными являются вычисление mSCORE и определение толщины КИМ сонных артерий.

Имеющиеся на сегодняшний день факты позволяют говорить о РА как о заболевании, вносящем существенный вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. А это обуславливает необходимость пересмотра тактики ведения пациентов с РА с определением новых терапевтических целей и в конечном итоге разработки успешных кардиопротективных методов лечения пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (9): 1524–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200726
2. Lacaille D, Avina-Zubieta JA, Sayre EC, Abrahamowicz M. Improvement in 5-year mortality in incident rheumatoid arthritis compared with the general population-closing the mortality gap. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (6): 1057–63. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209562
3. Provan SA, Lillegraven S, Sexton J et al. Trends in all-cause and cardiovascular mortality in patients with incident rheumatoid arthritis: a 20-year follow-up matched case-cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59 (3): 505–12. DOI: 10.1093/rheumatology/kez371
4. Bernardes M, Vieira TS, Martins MJ et al. Myocardial Perfusion in Rheumatoid Arthritis Patients: Associations with Traditional Risk Factors and Novel Biomarkers. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 6509754. DOI: 10.1155/2017/6509754
5. Mal K, Kumar R, Mansoor F, Kaur N et al. Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Cureus* 2020; 12 (12): e12246. DOI: 10.7759/cureus.12246
6. DeMizio DJ, Geraldino-Pardilla LB. Autoimmunity and Inflammation Link to Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther* 2020; 7 (1): 19–33. DOI: 10.1007/s40744-019-00189-0
7. Цурко В.В., Котельникова Г.Н., Раденска-Лоповок С.Г. Поражение сердца и сосудов при ревматоидном артрите. *Лечащий врач*. 2001; 3: 1–5.

- [Tsurko V.V., Kotelnikova G N., Radenska-Lopovok S.G. Porazhenie serdtsa i sosudov pri revmatoidnom artrite. *Lechashchii vrach*. 2001; 3: 1–5 (in Russian).]
8. Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Степанова Е.А. и др. Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и кардиолога. *Архив внутренней медицины*. 2020; 10 (6): 430–57. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-45 [Reznik E.V., Nguen T.L., Stepanova E.A. et al. Amiloidoz serdtsa: vzgliad terapevta i kardiologa. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2020; 10 (6): 430–57. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-45 (in Russian).]
 9. Hassan W et al. Amyloid heart disease. *New frontiers and insights in pathophysiology, diagnosis, and management*. *Tex Heart Inst J* 2005; 32 (2): 178–84.
 10. Falk RH et al. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68 (12): 1323–41.
 11. Benson MD et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2018; 25(4): 215–9.
 12. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020; 29 (1): 13–24. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24 [Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Rameev V.V., Moiseev S.V. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu sistemnogo amiloidoza. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020; 29 (1): 13–24. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24 (in Russian).]
 13. Karafiátová L, Pika T. Amyloid cardiomyopathy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2017; 161 (2): 117–27.
 14. Fontana M et al. Myocardial Amyloidosis: The Exemplar Interstitial Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12 (11 Pt 2): 2345–56.
 15. Ребров А.П. Поражение сердца у больных с ревматоидным артритом. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022; 3 (1): 15–9. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-15-19 [Rebrov A.P. Porazhenie serdtsa u bol'nykh s revmatoidnym artritom. *Iuzhno-Rossiiskii zhurnal terapevticheskoi praktiki*. 2022; 3 (1): 15–9. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-15-19 (in Russian).]
 16. Błyszczuk P, Szekanez Z. Pathogenesis of ischaemic and non-ischaemic heart diseases in rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2020; 6 (1): e001032. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001032
 17. Ntusi NAB, Piechnik SK, Francis JM et al. Diffuse Myocardial Fibrosis and Inflammation in Rheumatoid Arthritis: Insights From CMR T1 Mapping. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8 (5): 526–36. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.12.025
 18. Amigues I, Tugcu A, Russo C et al. Myocardial Inflammation, Measured Using 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography With Computed Tomography, Is Associated With Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71 (4): 496–506. DOI: 10.1002/art.40771
 19. Rudominer RL, Roman MJ, Devereux RB et al. Independent association of rheumatoid arthritis with increased left ventricular mass but not with reduced ejection fraction. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (1): 22–9. DOI: 10.1002/art.24148
 20. Cioffi G, Viapiana O, Ognibeni F et al. Prevalence and factors related to left ventricular systolic dysfunction in asymptomatic patients with rheumatoid arthritis. A prospective tissue Doppler echocardiography study. *Herz* 2015; 40 (7): 989–96. DOI: 10.1007/s00059-015-4320-5
 21. Pascale V, Finelli R, Giannotti R et al. Cardiac eccentric remodeling in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep* 2018; 8 (1): 5867. DOI: 10.1038/s41598-018-24323-0
 22. Aslam F, Banteali SJ, Khan NA, Alam M. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis: a meta-analysis and systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65 (4): 534–43. DOI: 10.1002/acr.21861
 23. Amigues I, Russo C, Giles JT et al. Myocardial Microvascular Dysfunction in Rheumatoid Arthritis Quantitation by 13N-Ammonia Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019; 12 (1): e007495. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007495
 24. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (1): 17–28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209775
 25. Wang H, Li X, Gong G. Cardiovascular outcomes in patients with co-existing coronary artery disease and rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99 (14): e19658. DOI: 10.1097/MD.00000000000019658
 26. Lai CH, Hsieh CY, Barnado A, Huang LC et al. Outcomes of acute cardiovascular events in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59 (6): 1355–63. DOI: 10.1093/rheumatology/kez456
 27. Plastiras SC, Moutsopoulos HM. Arrhythmias and Conduction Disturbances in Autoimmune Rheumatic Disorders. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2021; 10 (1): 17–25. DOI: 10.15420/aer.2020.43
 28. Sordillo PP, Sordillo DC, Helson L. Review: The Prolonged QT Interval: Role of Pro-inflammatory Cytokines, Reactive Oxygen Species and the Ceramide and Sphingosine-1 Phosphate Pathways. *In Vivo* 2015; 29 (6): 619–36. PMID: 26546519.
 29. Masoud S, Lim PB, Kitaz GD, Panoulas V. Sudden cardiac death in patients with rheumatoid arthritis. *World J Cardiol* 2017; 9 (7): 562–73. DOI: 10.4330/wjcv.v9.i7.562
 30. Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B et al. The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (3): 560–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206411
 31. Meissner Y, Zink A, Kekow J et al. Impact of disease activity and treatment of comorbidities on the risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2016; 18 (1): 183. DOI: 10.1186/s13075-016-1077-z
 32. Geraldino-Pardilla L, Russo C, Sokolove J et al. Association of anti-citrullinated protein or peptide antibodies with left ventricular structure and function in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56 (4): 534–40. DOI: 10.1093/rheumatology/kez436
 33. Amigues I, Tugcu A, Russo C, Giles JT et al. Myocardial Inflammation, Measured Using 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography With Computed Tomography, Is Associated With Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71 (4): 496–506. DOI: 10.1002/art.40771
 34. Hollan I, Desseix PH, Ronda N et al. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2015; 14 (10): 952–69. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.06.004
 35. Humphreys JH, Warner A, Chipping J et al. Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: Results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66 (9): 1296–301. DOI: 10.1002/acr.22296
 36. Kerola AM, Nieminen TV, Virta LJ et al. No increased cardiovascular mortality among early rheumatoid arthritis patients: a nationwide register study in 2000–2008. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33 (3): 391–8.
 37. Popkova TV, Novikova DS, Gasparyan AY, Nasonov EL. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Curr Med Chem* 2015; 22: 1903–10. DOI: 10.2174/0929867322666150415122039
 38. Roubille C, Richer V, Startino T et al. The effect of tumor necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 480–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206624
 39. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53 (4): 421–33. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-421-433 [Nasonov E.L. Metotrexat pri revmatoidnom artrite – 2015: novye fakty i idei. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015; 53 (4): 421–33. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-421-433 (in Russian).]
 40. Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). *J Thromb Haemost* 2009; 7 (Suppl. 1): 332–9. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03404.x
 41. Erhayiem B, Pavitt S, Baxter P et al. Coronary artery disease evaluation in rheumatoid arthritis (CADERA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 436. DOI: 10.1186/1745-6215-15-436
 42. Насонов Е.Л. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. М.: ИМА-ПРЕСС; 2013. [Nasonov E.L. Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty u lechenii revmatoidnogo artrita. Moscow: IMA-PRESS; 2013 (in Russian).]
 43. Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet* 2012; 379: 1205–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61931-4
 44. Hingorani AD, Casas JP. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *Lancet* 2012; 379: 1214–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60110-X
 45. Попкова ТВ, Новикова ДС, Панасюк ЕЮ и др. Влияние тоцилизумаба на систему транспорта холестерина крови и ранние проявления атеросклероза у больных ревматоидным артритом. *Терапевтический архив*. 2012; 84 (5): 9–18. [Popkova TV, Novikova DS, Panasiuk EYu et al. Vlianie tosilizumaba na sistemu transporta kholesterina krovi i rannie protavleniia ateroskleroza u bol'nykh revmatoidnym artritom. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012; 84 (5): 9–18 (in Russian).]
 46. Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Динамика липидных параметров крови у больных ревматоидным артритом на фоне комбинированной терапии тоцилизумабом и метотрексатом в сравнении с монотерапией метотрексатом при 24-недельном наблюдении. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015; 11 (5): 510–6.



**ОРИГИНАЛЬНЫЙ
РОЗУВАСТАТИН**

КРЕСТОР

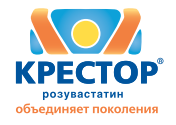
ОБЪЕДИНЯЕТ ПОКОЛЕНИЯ¹

**КРЕСТОР — первый и единственный статин*,
доказавший снижение общей смертности в рамках первичной
профилактики сердечно-сосудистых осложнений¹⁻³**

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



*По данным исследований статинов по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (розувастатин – JUPITER [1], правастатин – WOSCOPS [2], аторвастатин – ASCOT-LLA [3])
1. Ridker PM, et al. N Engl J Med 2002;359:2195-2207
2. Simes J, et al. European Heart Journal 2002;23(3):207-215
3. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Lancet 2003 Apr 5;361 (9364): 1149-58



КРЕСТОР[®], КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
Регистрационный номер: П N015644/01. Торговое название: Крестор[®]. Международное непатентованное название: розувастатин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Показания к применению: 1. Первичная гиперхолестеринемия по Фредриксону (тип IIa, включая семейно-геролипопротеину гиперхолестеринемия) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. 2. Семейная комбинированная гиперлипидемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. 3. Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете. 4. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП. 5. Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертония, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). Противопоказания: Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); выраженные нарушения функции почек (КР менее 30 мл/мин); миопатия; одновременный прием циклоспорина; у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции; пациенты, предрасположенным к развитию миотонических осложнений; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). Для таблеток 40 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; одновременный прием циклоспорина; у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно: почечная недостаточность средней степени тяжести (КР менее 60 мл/мин), гипотиреоз, личный или семейный анамнез мышечных заболеваний, миопатичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; чрезмерное употребление алкоголя; состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина; одновременный прием фибратов; пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). С осторожностью: Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза в почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (азиатская раса); одновременное назначение с фибратами; заболевания печени в анамнезе; список; артериальная гипертония; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неинфекционные сурдоносные припадки. Для таблеток 40 мг: почечная недостаточность легкой степени тяжести (КР более 60 мл/мин); возраст старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; список; артериальная гипертония; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неинфекционные сурдоносные припадки. Побочные действия: 1. Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Крестор[®], обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно, как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер. В частоте встречаемости незначительный эффект (>1/100, <1/10) относятся: сахарный диабет 2-го типа, головная боль, головокружение, запор, тошнота, боли в животе, миалгия; астенический синдром. У пациентов, получавших Крестор[®], может выявляться протенирия. В большинстве случаев протенирия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек. 1 — Полную редакцию раздела «Побочные действия» смотрите в полном варианте инструкции.
Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.
Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенека Фармацевтикал», Россия 123100, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14, Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98, Служба: +7 (495) 13471. Дата согласования: 19-05-22, дата истечения: 18-05-22

- [Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV et al. Dinamika lipidnykh parametrov krovi u bol'nykh revmatoidnym artritom na fone kombinovannoi terapii tosilizumabom i metotreksatom v sravnenii s monoterapiiey metotreksatom pri 24-nedel'nom nabludenii. *Ratsional'naiia farmakoterapiia v kardiologii*. 2015; 11 (5): 510–6 (in Russian).]
47. Rao VU, Pavlov A, Klearman M et al. An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tocilizumab therapy. *Arthritis Rheum* 2015; 67 (2): 372–80. DOI: 10.1002/art.38920
 48. Novikova DS, Popkova TV, Lukina GV et al. The effects of rituximab on lipids, arterial stiffness, and carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci* 2016; 31: 202–7. DOI: 10.3346/jkms.2016.31.2.202
 49. Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Статины как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. *Клиническая фармакология и терапия*. 2011; 20 (1): 65–73.
[Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Statiny kak osnova profilaktiki serdechno-sosudistykh oslozhnenii pri revmatoidnom artrite. *Klinicheskaiia farmakologiia i terapiia*. 2011; 20 (1): 65–73 (in Russian).]
 50. Phan K, Gomez YH, Elbaz L, Daskalopoulou SS. Statin treatment non-adherence and discontinuation: clinical implications and potential solutions. *Curr Pharm Des* 2014; 20 (40): 6314–24. DOI: 10.2174/1381612820666140620162629
 51. Lazzerini PE, Capecci PL, Bertolozzi I et al. Marked QTc Prolongation and Torsades de pointes in Patients with Chronic Inflammatory Arthritis. *Front Cardiovasc Med* 2016; 3: 31. DOI: 10.3389/fcvm.2016.00031
 52. Patel KHK, Jones TN, Sattler S et al. Proarrhythmic electrophysiological and structural remodeling in rheumatoid arthritis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020; 319 (5): H1008–H1020. DOI: 10.1152/ajpheart.00401.2020
 53. Панафидина Т.А., Кондратьева Л.В., Герасимова Е.В. и др. Коморбидность при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52 (3): 283–9. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-283-289
[Panafidina T.A., Kondrat'eva L.V., Gerasimova E.V. et al. Komorbidnost' pri revmatoidnom artrite. *Nauchno-prakticheskaiia revmatologiia*. 2014; 52 (3): 283–9. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-283-289 (in Russian).]
 54. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117 (6): 743–53. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
 55. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24 (11): 987–1003. DOI: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3
 56. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007; 297 (6): 611–9. DOI: 10.1001/jama.297.6.611
 57. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129 (Suppl. 2): S49–73. DOI: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98
 58. Arts EE, Popa C, Den Broeder AA et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (4): 668–74. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204024
 59. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardio-vascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007; 93: 172–6.
 60. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017; 357: j2099. DOI: 10.1136/bmj.j2099
 61. Solomon DH, Greenberg J, Curtis JR et al. Derivation and internal validation of an expanded cardiovascular risk prediction score for rheumatoid arthritis: a Consortium of Rheumatology Researchers of North America Registry Study. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67 (8): 1995–2003. DOI: 10.1002/art.39195
 62. Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Герасимова Д.А. и др. Применение шкал сердечно-сосудистого риска для идентификации атеросклероза сонных артерий у больных ревматоидным артритом. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (5): 561–7. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200787
[Gerasimova E.V., Popkova T.V., Gerasimova D.A. et al. Primenenie shkal serdechno-sosudistogo riska dlia identifikatsii ateroskleroza sonnykh arterii u bol'nykh revmatoidnym artritom. *Tерапевтический архив*. 2021; 93 (5): 561–7. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200787 (in Russian).]
 63. Crowson CS, Rollefstad S, Ik Dahl E et al. A Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA). *Ann Rheum Dis* 2018; 77 (1): 48–54. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211735.5
 64. Saba L, Jamthikar A, Gupta D et al. Global perspective on carotid intima-media thickness and plaque: should the current measurement guidelines be revisited? *Int Angiol* 2019; 38 (6): 451–65. DOI: 10.23736/s0392-9590.19.04267-7
 65. Khanna NN, Jamthikar AD, Gupta D et al. Performance evaluation of 10-year ultrasound image-based stroke/cardiovascular (CV) risk calculator by comparing against ten conventional CV risk calculators: a diabetic study. *Comput Biol Med* 2019; 105: 125–43. DOI: 10.1016/j.compbiomed
 66. Мамедов М.Н., Митченко Е.И., Серпитис П. и др. Обновленные европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Аналитический обзор. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2022; 10 (33): 4–11. DOI: 10.24412/2311-1623-2022-33-4-11
[Mamedov M.N., Mitchenko E.I., Serpitis P. et al. Obnovlennye evropeiskie rekomendatsii po profilaktike serdechno-sosudistykh zabolevaniy. *Analiticheskii obzor. Mezhduнародnyi zhurnal serdtsa i sosudistykh zabolevaniy*. 2022; 10 (33): 4–11. DOI: 10.24412/2311-1623-2022-33-4-11 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Громова Маргарита Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: margarita-gromov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3757-058X

Margarita A. Gromova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: margarita-gromov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3757-058X

Цурко Владимир Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vvtsturko@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8040-3704

Vladimir V. Tsurko – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: vvtsturko@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8040-3704

Кисляк Оксана Андреевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kisliakoa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2028-8748

Oxana A. Kislyak – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kisliakoa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2028-8748

Стефка Г. Раденска-Лоповок – д-р мед. наук, проф. каф. патологической анатомии им. А.И. Струкова, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: radenska-lopovok_s_g@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-4669-260X

Stefka G. Radenska-Lopovok – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: radenska-lopovok_s_g@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-4669-260X

Юлия Борисовна Червякова – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: chervyakova_j@mail.ru

Yulia B. Chervyakova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: chervyakova_j@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.05.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.06.2022

Возможности защиты желудочно-кишечного тракта при применении пероральных антикоагулянтов прямого действия у пациентов с фибрилляцией предсердий

Н.М. Воробьева, И.П. Малая, А.М. Лелькова, О.Н. Ткачёва

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия
natalyavorobjeva@mail.ru

Аннотация

Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), ассоциированные с приемом пероральных антикоагулянтов прямого действия, или, как их еще называют, новых оральных антикоагулянтов (НОАК), – серьезная медицинская проблема, актуальность которой будет только возрастать с учетом постоянного расширения использования антикоагулянтов. Особенно важно, что большая часть пациентов, получающих НОАК, – лица пожилого возраста с множественной сопутствующей патологией, в том числе заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что позволяет отнести их к категории пациентов, имеющих высокий риск ЖКК и, следовательно, нуждающихся в назначении гастропротекторов для защиты слизистой оболочки (СО) ЖКТ и профилактики ЖКК. Учитывая, что один из механизмов развития ЖКК на фоне терапии НОАК связан с их способностью ингибировать заживление СО ЖКТ, а сами НОАК являются факторами агрессии для СО ЖКТ и могут приводить к синдрому повышенной эпителиальной проницаемости, то для защиты СО ЖКТ и профилактики ЖКК у пациентов, получающих НОАК, использование гастро- и энтеропротектора ребамипида представляется целесообразным и, вероятно, патогенетически обоснованным. Иницированное в Российском геронтологическом научно-клиническом центре рандомизированное исследование РЕГАТА предоставит дополнительную информацию по применению ребамипида у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих различные НОАК.

Ключевые слова: пероральные антикоагулянты прямого действия, желудочно-кишечный тракт, желудочно-кишечные кровотечения, синдром повышенной эпителиальной проницаемости, ребамипид, протекция.

Для цитирования: Воробьева Н.М., Малая И.П., Лелькова А.М., Ткачёва О.Н. Возможности защиты желудочно-кишечного тракта при применении пероральных антикоагулянтов прямого действия у пациентов с фибрилляцией предсердий. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 3: 43–49. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00133

Gastrointestinal protection options for direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation

Natalya M. Vorobyeva, Irina P. Malaya, Alexandra M. Lelkova, Olga N. Tkacheva

Russian Gerontology Clinical Research Center – branch of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
natalyavorobjeva@mail.ru

Abstract

Gastrointestinal bleeding (GIB) associated with the use of direct oral anticoagulants or, as they are also called, new oral anticoagulants (NOAC) is a serious medical problem, the relevance of which will only increase taking into account the constant expansion of the use of anticoagulants. It is especially important that most of the patients receiving NOAC are elderly people with multiple concomitant pathologies, including diseases of the gastrointestinal tract (GI), which makes them classified as patients with a high risk of GIB and, therefore, in need of prescribing gastroprotectors to protect the GI mucosa and prevent GIB. Considering that one of the mechanisms of GIB development during NOAC therapy is associated with their ability to inhibit GI mucosa healing, and the NOAC themselves are factors of aggression for GI and can lead to syndrome of increased epithelial permeability, the use of gastro- and the enteroprotector of rebamipide seems appropriate and probably pathogenetically justified. The randomized REGATA trial initiated at the Russian Gerontological Research and Clinical Center will provide additional information on the use of rebamipide in patients with atrial fibrillation receiving various NOAC.

Key words: direct oral anticoagulants, gastrointestinal tract, gastrointestinal bleeding, syndrome of increased epithelial permeability, rebamipide, protection.

For citation: Vorobyeva N.M., Malaya I.P., Lelkova A.M., Tkacheva O.N. Gastrointestinal protection options for direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Clinical review for general practice. 2022; 3: 43–49. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00133

За последнее десятилетие возможности профилактики кардиоэмболического инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) значительно расширились, что связано с созданием и внедрением в клиническую практику нового класса лекарственных препаратов – пероральных антикоагулянтов прямого действия, или, как их еще называют, новых (или не-АВК – не антагонистов витамина К) оральных

антикоагулянтов (НОАК). К ним относят прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат (далее – дабигатран) и прямые ингибиторы фактора Ха ривароксабан, аписабан и эдоксабан (не зарегистрирован в Российской Федерации).

По сравнению с антагонистом витамина К варфарином НОАК имеют ряд преимуществ: более быстрое начало/прекращение действия, назначение в фиксиро-

ванных дозах, отсутствие необходимости в рутинном лабораторном контроле, меньшее количество лекарственных взаимодействий, отсутствие взаимодействий с пищевыми продуктами. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [1], в котором оценили эффективность и безопасность НОАК по сравнению с варфарином у 71 683 пациентов с ФП (29 272 пациента получали варфарин, 42 411 – один из НОАК), показал, что в целом применение НОАК ассоциируется со снижением риска ишемического инсульта и/или системных эмболий на 19% (относительный риск [ОР] 0,81; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,73–0,91; $p < 0,001$), геморрагического инсульта – на 51% (ОР 0,49; 95% ДИ 0,38–0,64; $p < 0,001$), внутричерепного кровотечения – на 52% (ОР 0,48; 95% ДИ 0,39–0,59; $p < 0,001$), общей смертности – на 10% (ОР 0,90; 95% ДИ 0,85–0,95; $p < 0,001$), но при этом повышает риск желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) на 25% (ОР 1,25; 95% ДИ 1,01–1,55; $p = 0,04$).

ЖКК являются нередким осложнением антикоагулянтной терапии и могут представлять угрозу для жизни и здоровья пациентов с ФП. Крупный метаанализ [2] 43 исследований (более 154 тыс. пациентов) продемонстрировал, что при частоте ЖКК во время терапии НОАК (от 3 нед до 31 мес), равной 1,5%, почти 90% эпизодов ЖКК соответствовали критериям большого кровотечения, т.е. сопровождалось снижением уровня гемоглобина более чем на 20 г/л в течение 24 ч, требовали трансфузии двух и более единиц эритроцитарной массы, хирургического вмешательства или приводили к летальному исходу. При этом, по данным РКИ [3–6], выполненных у пациентов с ФП, риск ЖКК неодинаков у разных НОАК, а также зависит от дозы препарата. Так, по сравнению с варфарином риск большого ЖКК у пациентов, получавших дабигатран 150 мг 2 раза в день, был выше на 48% (ОР 1,48; 95% ДИ 1,19–1,86; $p < 0,001$) [3], ривароксабан – на 61% (ОР 1,61; 95% ДИ 1,30–1,99; $p < 0,001$) [4], эдоксабан 60 мг 1 раз в день – на 23% (ОР 1,23; 95% ДИ 1,02–1,50; $p = 0,03$) [5], в то время как при использовании апиксабана (ОР 0,89; 95% ДИ 0,70–1,15; $p = 0,37$) [6] и дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день (ОР 1,10; 95% ДИ 0,86–1,41; $p = 0,43$) [3] повышения риска ЖКК не отмечено, а при лечении эдоксабаном в дозе 30 мг 1 раз в день риск ЖКК был ниже на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,53–0,83; $p < 0,001$) [5].

У пациентов, получающих НОАК, кровотечения могут возникать как в верхнем, так и в нижнем отделе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В исследовании RE-LY [7] у пациентов с ФП 53% больших ЖКК произошли в нижнем отделе ЖКТ. При этом частота ЖКК из верхнего отдела ЖКТ практически не различалась между группами дабигатрана 110 и 150 мг и варфарина, тогда как ЖКК из нижнего отдела ЖКТ значительно чаще возникали у леченных дабигатраном. Так, по сравнению с варфарином риск большого ЖКК из нижнего отдела ЖКТ у пациентов, принимавших дабигатран 150 мг 2 раза в день, был выше в 2,2 раза (ОР 2,23; 95% ДИ 1,47–3,38), а у пациентов, получавших дабигат-

ран 110 мг 2 раза в день, – на 78% (ОР 1,78; 95% ДИ 1,16–2,75). Предполагается, что это связано с неполной абсорбцией активного дабигатрана в верхнем отделе ЖКТ, что приводит к увеличению биодоступности препарата в нижнем отделе ЖКТ, который оказывает местное повреждающее воздействие на слизистую оболочку (СО), приводящее к ЖКК, особенно при наличии уже существующей патологии ЖКТ, такой как ангиодисплазии и эрозии.

Возникновению ЖКК на фоне приема антикоагулянтов всегда предшествует повреждение СО ЖКТ. Считается, что НОАК, как и варфарин (в отличие, например, от ацетилсалициловой кислоты), не оказывают непосредственного повреждающего действия на СО ЖКТ, а кровотечения на фоне их применения, как правило, являются осложнением уже существующих заболеваний ЖКТ или повреждений слизистой ЖКТ, вызванных другими причинами. В соответствии с концепцией, предложенной Н. Shay и D.C. Sun более 60 лет назад [8] и впоследствии названной «Весы Шея», повреждения СО и заболевания ЖКТ возникают вследствие дисбаланса между факторами агрессии и защиты. Выделяют 3 группы факторов, агрессивно влияющих на слизистую ЖКТ: внутрипросветные экзогенные, внутрипросветные эндогенные и внепросветные [9]. К внутрипросветным экзогенным относят бактерии (в первую очередь *Helicobacter pylori*), вирусы, этанол, сигаретный дым, компоненты пищи (специи, тугоплавкие жирные кислоты, ксенобиотики, органические кислоты) и лекарственные средства, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, антикоагулянты, глюкокортикостероиды, цитостатики, ингибиторы протонной помпы (ИПП) и др. Внутрипросветные эндогенные факторы включают соляную кислоту, пепсин, желчные кислоты и панкреатические ферменты. Внепросветные факторы представлены провоспалительными цитокинами, вазоактивными медиаторами, токсинами бактерий, солями тяжелых металлов и продуктами нарушенных метаболических процессов (мочевина, мочевая кислота и др.).

Негативное воздействие на СО ЖКТ многочисленных факторов агрессии не ограничивается возникновением различных повреждений и может приводить к повышению ее проницаемости из-за нарушения межклеточных взаимодействий (разрушения плотных межклеточных контактов), в результате чего развивается бактериальная транслокация (проникновение бактерий и токсинов из просвета ЖКТ в кровоток), которая может инициировать воспалительный процесс при различных заболеваниях. Данное состояние получило название «синдром повышенной эпителиальной проницаемости» (СПЭП) и в настоящее время рассматривается как один из базовых механизмов развития патологии человека. Проблеме СПЭП посвящен первый в нашей стране мультидисциплинарный национальный консенсус «Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике» [10], который был

опубликован в 2021 г. За несколько десятилетий, прошедших с момента постулирования концепции «Весы Шея», знания и представления об агрессивных и защитных механизмах значительно обогатились и расширились, но сама концепция при этом не перестала быть актуальной. По мнению экспертов [10], парадигма СПЭП может рассматриваться в качестве теории, развивающей концепцию «Весы Шея». Таким образом, согласно концепции СПЭП, пероральные антикоагулянты следует рассматривать как внутрипросветные экзогенные факторы агрессии для СО ЖКТ, воздействие которых может приводить не только к возникновению ее повреждений, но и к СПЭП.

Известно, что единичные геморрагии и эрозии могут появляться даже у людей, не принимающих лекарств, которые вызывают повреждения СО ЖКТ. Более того, многие люди, считающие себя здоровыми, могут иметь недиагностированную патологию ЖКТ. Например, эрозии слизистой верхнего отдела ЖКТ и тонкой кишки были обнаружены у 5–10% здоровых добровольцев, принимавших участие в исследованиях НПВП, еще до их назначения [11]. Имеются данные, что бессимптомные эрозии и язвы верхнего отдела ЖКТ возникают у 20–30% людей, принимающих НПВП в режиме «по требованию» [12, 13]. В японском исследовании [14] по изучению влияния употребления кофе на развитие осложнений со стороны ЖКТ с участием 8 013 здоровых добровольцев было установлено, что 2 500 (31,2%) участников инфицированы *Helicobacter pylori*, у 43 (0,5%) человек выявлена язва желудка, у 32 (0,4%) – язва двенадцатиперстной кишки, а у 994 (12,4%) – рефлюкс-эзофагит.

Следует отметить, что эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) не входит в план обязательного обследования перед назначением антикоагулянтов и проводится только по показаниям, таким как наличие жалоб со стороны ЖКТ или заболевания ЖКТ в анамнезе. Следовательно, у пациентов с имеющейся, но недиагностированной патологией ЖКТ показаний для проведения ЭГДС, скорее всего, не будет, и имеющаяся патология ЖКТ так и останется невыявленной, а необходимое лечение не будет назначено. В таких ситуациях назначение антикоагулянтов может спровоцировать кровотечение из поврежденных участков СО ЖКТ, так как подслизистый слой обильно васкуляризован, и даже небольшое повреждение слизистой неизбежно приводит к кровоизлиянию, а антикоагулянты ингибируют свертывание крови и блокируют образование тромба и тем самым способствуют кровотечению.

В настоящее время обсуждается несколько механизмов, посредством которых НОАК вызывают ЖКК [11]:

1) локальный (топический) антикоагулянтный эффект, связанный с неполной абсорбцией препарата из ЖКТ (в отличие от НОАК, варфарин не оказывает местного повреждающего воздействия на СО ЖКТ даже в случае неполной абсорбции; у пациентов, получающих варфарин, ЖКК возникают в результате системного антикоагулянтного эффекта препарата);

2) прямое повреждающее действие винной кислоты, присутствующей в капсуле с дабигатраном (винная кислота снижает рН желудка и необходима для улучшения всасывания препарата);

3) ингибирование заживления СО ЖКТ за счет ослабления ее защитных свойств в результате ухудшения кровоснабжения, снижения выработки и нарушения качественного состава желудочной слизи, уменьшения секреции бикарбонатов, снижения регенераторной активности эпителиальных клеток, уменьшения содержания простагландинов [15].

Очевидно, что защита СО ЖКТ требуется многим, если не всем, пациентам, получающим антикоагулянты, но в первую очередь лицам с высоким риском ЖКК. До недавнего времени не было единой общепризнанной трактовки понятия «высокий риск ЖКК», но в декабре 2021 г. был опубликован первый в нашей стране согласительный документ «Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты» [16], в котором на основании анализа рекомендаций Минздрава России сформулированы критерии высокого риска ЖКК. К таковым относят: 1) язвенную болезнь или ЖКК в анамнезе; 2) хроническое использование НПВП или кортикостероидов; 3) минимум 2 из следующих признаков: возраст ≥ 65 лет; диспепсия; желудочно-пищеводный рефлюкс; инфицирование *Helicobacter pylori*; хроническое употребление алкоголя.

Традиционно для защиты СО желудка у пациентов с ФП, принимающих антикоагулянты, назначают ИПП. Однако при использовании препаратов данной группы имеются существенные ограничения. Поскольку антикоагулянты, как правило, назначаются на неопределенно долгий период времени (фактически пожизненно), то и ИПП должны назначаться на тот же срок, так как СО ЖКТ нуждается в защите постоянно – до тех пор, пока пациент принимает антикоагулянты. Но при долгосрочном лечении ИПП возникает ряд проблем. Так, было показано [17], что у пациентов, длительно получающих ИПП, повышен риск развития некоторых хронических заболеваний и состояний: деменции (на 4–80%), переломов костей (на 30–400%), инфаркта миокарда (уровень риска не определен), инфекций (до 600%), дефицита микроэлементов (на 60–70%), дисбиоза кишечника (на 200–800%), хронических заболеваний почек (на 10–20%) и злокачественных опухолей ЖКТ (уровень риска не определен). Более того, в нескольких исследованиях [18–20] было показано, что длительное применение ИПП ассоциируется с повышением риска смерти. Например, в когортном наблюдательном исследовании [18] с участием более 3 млн человек у пациентов, получавших ИПП в течение периода наблюдения (медиана 5,71 года), выявлено увеличение риска смерти на 15% (ОР 1,15; 95% ДИ 1,14–1,15) по сравнению с лицами, не принимавшими ИПП, и на 25% (ОР 1,25; 95% ДИ 1,23–1,28) – по сравнению с пациентами, лечеными блокаторами H_2 -рецепторов гистамина.

Механизм действия ИПП основан на способности блокировать H^+/K^+ -АТФазу париетальных клеток СО желудка и таким образом уменьшать секрецию соляной кислоты [21]. Исходя из этого, ИПП «работают» только в желудке и не могут защитить СО нижнего отдела ЖКТ. Более того, имеются данные [22–24], что ИПП могут усилить проявления лекарственно-индуцированной энтеропатии и «смещают» локализацию ЖКК в нижний отдел ЖКТ, увеличивая частоту ЖКК из нижнего отдела ЖКТ.

В ряде исследований [25–27] было установлено, что у пациентов, получающих НОАК, ИПП эффективны только для предотвращения ЖКК из верхнего отдела ЖКТ и у больных с язвенной болезнью или ЖКК в анамнезе. Например, в гонконгском ретроспективном когортном популяционном исследовании [25] участвовали 5 041 пациент, принимавших дабигатран. Частота ЖКК составила 2,5% (4,2/100 пациенто-лет). Сопутствующее применение гастропротекторов было связано со снижением риска ЖКК на 48% (ОР 0,52; 95% ДИ 0,35–0,77). При этом использование ИПП снижало риск ЖКК на 47% (ОР 0,53; 95% ДИ 0,31–0,91), а блокаторов H_2 -рецепторов гистамина – на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,40–0,94). Дальнейший анализ показал, что применение гастропротекторов снижало риск ЖКК только из верхнего отдела ЖКТ (ОР 0,29; 95% ДИ 0,15–0,54) и только у пациентов с язвенной болезнью или ЖКК в анамнезе (ОР 0,14; 95% ДИ 0,06–0,30). Таким образом, в настоящее время нет оснований рутинно рекомендовать прием ИПП всем пациентам, получающим НОАК.

Необходимость защиты СО не только верхнего, но и нижнего отдела ЖКТ на фоне приема НОАК определяет выбор для этой цели ребамипида – уникального препарата, сочетающего свойства гастро- и энтеропротектора. В нашей стране он доступен под коммерческим названием «Ребагит» (ПРО.МЕД.ЦС Прага а. о., Чешская Республика). Препарат был разработан и синтезирован в Японии фирмой Otsuka Pharmaceutical Company и используется в клинической практике преимущественно азиатских стран в качестве противоязвенного средства уже более 30 лет.

Гастропротективный эффект ребамипида обусловлен стимуляцией синтеза простагландина E_2 в слизистой желудка и простагландинов E_2 и I_2 в содержимом желудочного сока, тогда как его энтеропротективное действие связано с устранением повышенной проницаемости кишечной стенки и восстановлением целостности кишечного барьера посредством увеличения количества бокаловидных клеток и стимуляции их пролиферации, усиления (восстановления) плотных межклеточных контактов и подавления воспалительных реакций. Особого внимания заслуживает тот факт, что ребамипид реализует свои эффекты на всех трех структурных уровнях СО на всем протяжении ЖКТ. Так, на первом уровне (слизь, покрывающая эпителий) ребамипид стимулирует восстановление слизистого слоя; на втором (клетки эпителия) – регенерирует эпителиоциты, «сшивает» нарушенные контакты между ними; на

третьем (нервно-мышечный слой под эпителием, обеспечивающий кровоснабжение слизистой) – улучшает кровоснабжение, способствуя регенерации эпителия, и регулирует воспалительный ответ. Поскольку в качестве одного из механизмов, посредством которого НОАК вызывают ЖКК, рассматривается их способность ингибировать заживление СО ЖКТ (что, вероятно, связано с тем, что НОАК, являясь фактором агрессии для СО ЖКТ, могут приводить к развитию СПЭП), то с высокой долей вероятности можно предположить, что применение ребамипида для профилактики ЖКК на фоне приема НОАК будет патогенетически обоснованным.

По мнению российских экспертов [16], для защиты СО ЖКТ у пациентов с наличием факторов риска ЖКК рекомендуется применять ИПП в сочетании с ребамипидом в течение как минимум 3 мес; в последующем необходимо рассмотреть возможность перехода на прием ИПП в поддерживающей дозе и далее по требованию; ребамипид же должен применяться на протяжении всего периода антикоагулянтной терапии, т.е. в реальной клинической практике, как правило, неопределенно долго. Обращаем внимание, что по рассмотренным выше причинам эксперты не поддерживают длительный прием ИПП, тогда как ребамипид, напротив, может применяться неопределенно долго. Помимо этого, эксперты считают, что с точки зрения минимизации риска ЖКК приоритетным НОАК является апиксабан, и предлагают при наличии у пациентов соответствующих показаний рассматривать его в качестве препарата первого выбора.

Нужно отметить, что доказательная база по применению ребамипида с целью защиты СО ЖКТ у пациентов, получающих НОАК, очень ограничена. На сегодняшний день имеются результаты всего одного исследования [28], в котором оценили возможности использования ИПП, блокатора H_2 -рецепторов гистамина или ребамипида для лечения диспепсии у пациентов с ФП на фоне приема одного из НОАК – дабигатрана. В это многоцентровое проспективное открытое сравнительное РКИ в параллельных группах включили 309 пациентов с ФП и симптомами диспепсии, впервые принимавших дабигатран. Наличие и выраженность нежелательных явлений со стороны ЖКТ оценивали при помощи 7-балльного опросника Global Overall Severity (GOS). Пациентов с оценкой GOS ≥ 3 баллов рандомизировали на 3 группы для лечения ИПП, блокатором H_2 -рецепторов гистамина или ребамипидом в течение 4 нед. Частота симптомов диспепсии составила 17,2% (53/309), причем 77% нежелательных явлений зафиксировали в первые 10 дней от начала лечения. Из-за нежелательных явлений прием дабигатрана прекратили 5 пациентов. Через 4 нед лечения средний балл по шкале GOS составил $3,5 \pm 1,7$, при этом доля больных с GOS ≥ 3 баллов уменьшилась со 100 до 11,3%. Многофакторный регрессионный анализ не обнаружил ни одного фактора, значимо влияющего на частоту или тяжесть симптомов диспепсии. Большинство пациентов (83–100%) отме-

тили уменьшение выраженности симптомов на фоне лечения (GOS \leq 2 баллов), при этом ИПП, блокаторы H₂-рецепторов гистамина и ребамипид были одинаково эффективны для купирования симптомов диспепсии, связанной с приемом дабигатрана.

С целью изучения возможностей применения гастропротекторов для защиты СО ЖКТ и профилактики ЖКК у пациентов с ФП на фоне приема различных НОАК на базе Российского геронтологического научно-клинического центра – Обособленного структурного подразделения ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России инициировано клиническое исследование РЕГАТА (открытое Рандомизированное контролируемое исследование Гастропротективного эффекта ребамипида у пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбоэмболических осложнений, получающих Терапию пероральными Антикоагулянтами прямого действия в параллельных группах). Цель исследования: сравнить эффективность и безопасность ребамипида, пантопразола и их комбинации в предотвращении случаев неблагоприятных событий со стороны верхнего отдела ЖКТ у пациентов с ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений, получающих НОАК. Дизайн исследования: рандомизированное открытое сравнительное контролируемое исследование в параллельных группах.

В исследование планируется включить 210 пациентов, удовлетворяющих следующим критериям включения: 1) подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании; 2) мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет; 3) пациенты с ФП и умеренным или высоким риском тромбоэмболических осложнений (сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc \geq 1 у мужчин и \geq 2 у женщин), получающие или имеющие показания к назначению пероральных антикоагулянтов прямого действия (возможен прием одного из трех НОАК: ривароксабана, апиксабана или дабигатрана); 4) наличие следующих показаний к назначению ребамипида и/или пантопразола: а) хронический гастрит с повышенной кислотностью в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью; б) язвенная болезнь желудка; в) хронический эрозивный гастрит; г) необходимость защиты слизистой оболочки от возникновения повреждений при приеме нестероидных противовоспалительных средств.

Критерии невключения: 1) отказ от участия в исследовании; 2) участие в любом другом клиническом испытании; 3) наличие противопоказаний к процедурам исследования; 4) небезопасность участия в исследовании, по мнению исследователя; 5) прием запрещенной терапии; 6) беременность и период лактации, а также невозможность использования надежных средств контрацепции у женщин детородного возраста; 7) наличие язвенной болезни в стадии обострения на момент скрининга; 8) наличие острых эрозивных дефектов слизистой желудка на момент скрининга.

Пациенты будут рандомизированы в одну из трех групп лечения в соотношении 1:1:1. Пациентам группы А будет назначен ребамипид 100 мг 3 раза в сутки,

группы Б – пантопразол 40 мг 1 раз в сутки, группы В – ребамипид 100 мг 3 раза в сутки и пантопразол 40 мг 1 раз в сутки. Помимо этого, все пациенты будут получать стандартную терапию, под которой подразумевают прием НОАК в соответствии с применимыми клиническими рекомендациями.

Исследование включает период скрининга (для подтверждения критериев отбора) и период лечения длительностью максимум 6 мес. Период лечения состоит из 4 визитов: визит 1 – рандомизация, визиты 2 (через 8 нед) и 3 (через 16 нед) – наблюдение, визит 4 (через 24 нед) – завершение исследования.

На каждом из визитов будут проводиться физикальный осмотр, оценка нежелательных явлений, сопутствующей терапии и комплаентности. На визите скрининга будут выполнены ЭГДС с оценкой результатов по шкале Lanza и оценка наличия *H. pylori* в биопсийном материале или anti-*H. pylori* IgG в кале. На визитах 1 и 4 будут выполнены оценка симптомов диспепсии по опроснику GOS, анализы кала на скрытую кровь, зонулин и фекальный кальпротектин. На визите 4 также будет проводиться ЭГДС с оценкой результатов по шкале Lanza.

Первичная конечная точка является комбинированной и включает наступление любого из перечисленных событий: 1) желудочно-кишечное кровотечение; 2) симптомная язва желудка или двенадцатиперстной кишки или как минимум 5 гастродуоденальных эрозий; 3) непроходимость верхнего отдела ЖКТ; 4) перфорация верхнего отдела ЖКТ; 5) тяжелая диспепсия (6–7 баллов по опроснику GOS).

Вторичные конечные точки: 1) желудочно-кишечное кровотечение; 2) симптомная язва желудка или двенадцатиперстной кишки или как минимум 5 гастродуоденальных эрозий; 3) непроходимость верхнего отдела ЖКТ; 4) перфорация верхнего отдела ЖКТ; 5) нежелательные явления; 6) комплаентность; 7) динамика выраженности изменений слизистой оболочки ЖКТ при эндоскопическом исследовании по шкале Lanza; 8) динамика выраженности симптомов диспепсии по опроснику GOS; 9) динамика маркеров СПЭП и воспаления (по изменению значений зонулина и фекального кальпротектина соответственно).

В первую очередь будет тестироваться гипотеза не меньшей эффективности (non-inferiority) ребамипида по сравнению с пантопразолом, для чего будет проведено сравнение групп А и Б между собой. Во вторую очередь будет тестироваться гипотеза, что терапия ребамипидом (в качестве монотерапии или при добавлении к терапии пантопразолом) имеет дополнительные преимущества за счет противовоспалительного эффекта и устранения повышенной кишечной проницаемости, для чего планируется сравнить между собой пациентов, получающих (группы А и В) и не получающих (группа Б) ребамипид.

Набор пациентов в исследование начат в январе 2022 г. и в настоящее время продолжается; проводится проспективное наблюдение за пациентами. Первые результаты ожидаются в 2023 г.

Заключение

Таким образом, ЖКК, ассоциированные с приемом НОАК, – серьезная медицинская проблема, актуальность которой будет только возрастать с учетом постоянного расширения использования антикоагулянтов. Особенно важно, что большая часть пациентов, получающих НОАК, – лица пожилого возраста с множественной сопутствующей патологией, в том числе заболеваниями ЖКТ, что позволяет отнести их к категории пациентов, имеющих высокий риск ЖКК и, следовательно, нуждающихся в назначении гастропротекторов для защиты СО ЖКТ и профилактики ЖКК. Учитывая, что один из механизмов развития ЖКК на фоне терапии НОАК связан с их способностью ингибировать заживление СО ЖКТ, а сами НОАК являются факторами агрессии для СО ЖКТ и могут приводить к СПЭП, то

для защиты СО ЖКТ и профилактики ЖКК у пациентов, получающих НОАК, использование гастро- и энтеропротектора ребамипида представляется целесообразным и, вероятно, патогенетически обоснованным. В отличие от ИПП, долгосрочный прием которых может сопровождаться развитием серьезных нежелательных явлений, ребамипид можно принимать в течение неопределенно долгого периода времени. Иницированное в Российском геронтологическом научно-клиническом центре РКИ РЕГАТА предоставит дополнительную информацию по применению ребамипида у пациентов с ФП, получающих различные НОАК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
- Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETTL. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 145 (1): 105–112.e15. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.041
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (11): 981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
- Kolb JM, Flack KF, Chatterjee-Murphy P et al. Locations and Mucosal Lesions Responsible for Major Gastrointestinal Bleeding in Patients on Warfarin or Dabigatran. *Dig Dis Sci* 2018; 63 (7): 1878–89. DOI: 10.1007/s10620-018-5007-6
- Sun DC, Shay H. Basal gastric secretion in duodenal ulcer patients: its consideration in evaluation of gastric secretory inhibitors or stimulants. *J Appl Physiol* 1957; 11 (2): 148–54. DOI: 10.1152/jap-1957.11.2.148
- Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 [Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 (in Russian).]
- Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (1): 2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758 [Simanenkova V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 20 (1): 2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758 (in Russian).]
- Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (11): 1954–63. DOI: 10.3748/wjg.v23.i11.1954
- Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23 (1): 43–50. DOI: 10.1002/pds.3463
- Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci* 2013; 16 (5): 821–47. DOI: 10.18433/J3VW2F
- Shimamoto T, Yamamichi N, Kodashima S et al. No association of coffee consumption with gastric ulcer, duodenal ulcer, reflux esophagitis, and non-erosive reflux disease: a cross-sectional study of 8,013 healthy subjects in Japan. *PLoS One* 2013; 8 (6): e65996. DOI: 10.1371/journal.pone.0065996
- Desai J, Kolb JM, Weitz JI, Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants – defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost* 2013; 110 (2): 205–12. DOI: 10.1160/TH13-02-0150
- Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты. Терапия. 2021; 10: 23–41. DOI: 10.18565/therapy.2021.10.23–41 [Experts consensus on reducing the risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants. *Therapy*. 2021; 10: 23–41. DOI: 10.18565/therapy.2021.10.23–41 (in Russian).]
- Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017; 152 (4): 706–15. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.031
- Xie Y, Bowe B, Li T et al. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open* 2017; 7 (6): e015735. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015735
- Shirayev TP, Bullen A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Heart Lung Circ* 2018; 27 (4): 443–50. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.10.020
- Maggio M, Corsonello A, Ceda GP et al. Proton pump inhibitors and risk of 1-year mortality and rehospitalization in older patients discharged from acute care hospitals. *JAMA Intern Med* 2013; 173 (7): 518–23. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.2851
- Румянцева Д.Е., Трухманов А.С., Кудрявцева А.В., Ивашкин В.Т. Влияние кислотосупрессии на микробиоту желудочно-кишечного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28 (1): 78–88. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-78-88 [Rumyantseva D.Y., Trukhmanov A.S., Kudryavtseva A.V., Ivashkin V.T. Effect of antisecretory treatment on gastrointestinal microbiota. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018; 28 (1): 78–88. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-78-88 (in Russian).]
- Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34 (3): 175–82. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000427
- Washio E, Esaki M, Maehata Y et al. Proton Pump Inhibitors Increase Incidence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Induced Small Bowel Injury: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14 (6): 809–815.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.10.022

24. Chen WC, Lin KH, Huang YT et al. The risk of lower gastrointestinal bleeding in low-dose aspirin users. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45 (12): 1542–50. DOI: 10.1111/apt.14079
25. Chan EW, Lau WC, Leung WK et al. Prevention of Dabigatran-Related Gastrointestinal Bleeding With Gastroprotective Agents: A Population-Based Study. *Gastroenterology* 2015; 149 (3): 586–595.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.002
26. Maruyama K, Yamamoto T, Aoyagi H et al. Difference between the Upper and the Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Nonvitamin K Oral Anticoagulants. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 7123607. DOI: 10.1155/2018/7123607
27. Youn SH, Lim H, Ju Y et al. Effect of gastroprotective agents on upper gastrointestinal bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53 (12): 1490–5. DOI: 10.1080/00365521.2018.1541478
28. Yamashita T, Watanabe E, Ikeda T et al. Observational study of the effects of dabigatran on gastrointestinal symptoms in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Arrhythm* 2014; 30: 478–84. DOI: 10.1016/j.joa.2014.02.011

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Воробьева Наталья Михайловна – д-р мед. наук, зав. лаб. сердечно-сосудистого старения, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: natalyavorobjeva@mail.ru
Natalya M. Vorobyeva – D. Sci. (Med.), Russian Gerontology Clinical Research Center – branch of Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: natalyavorobjeva@mail.ru

Малая Ирина Павловна – канд. мед. наук, зав. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: malaya_ip@rgnkc.ru
Irina P. Malaya – Cand. Sci. (Med.), Russian Gerontology Clinical Research Center – branch of Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: malaya_ip@rgnkc.ru

Лелькова Александра Михайловна – врач-ординатор, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: lelkoval_am@rgnkc.ru
Alexandra M. Lelkova – Medical Resident, Russian Gerontology Clinical Research Center – branch of Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: lelkoval_am@rgnkc.ru

Ткачева Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф., директор ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: tkacheva@rgnkc.ru
Olga N. Tkacheva – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Gerontology Clinical Research Center – branch of Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: tkacheva@rgnkc.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.08.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.08.2022



РЕБАГИТ® СПОСОБСТВУЕТ:

- ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЖКТ КРОВОТЕЧЕНИЙ И ГАСТРОЭНТЕРОПАТИЙ, СВЯЗАННЫХ С АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ^{1,2,3}
- УСТРАНЕНИЮ ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖКТ – ОДНОГО ИЗ ЗНАЧИМЫХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ^{4,5}

Ребагипид включен в Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии: «Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте».⁶

www.rebagit.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Ткачева О.Н., Лотова Ю.В., Алексеева Л.А. и др. Сопоставленная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров «Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения» (основные положения). *Терапевтический архив*. 2020; 92 (11). 2. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошниц В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Национальный Консенсус 2020*. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (3). 3. Борова Н.Ю., Бунова М.В. и др. Особенности асимптомно-индуцированных поражений желудочно-кишечного тракта у больных хронической ишемической болезнью сердца и вариантами пути их коррекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19 (2): 243-4. 4. Воробьева Н.И., Ткачева О.Н. Повышенная проницаемость кишечной стенки и ее роль в развитии системных сердечно-сосудистых заболеваний. *Фарматика*. 2020; 27(13): 122-128. 5. Машкова Д.А., Ткачева О.Н. Феномен проницаемости кишечной стенки и его взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Современные представления о проблеме*. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19(3): 247-4. 6. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (3): 2847. Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: АО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1. Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15; info@promedics.ru.

Влияние эндокринных дизрапторов на развитие нейроэндокринных опухолей (обзор литературы)

И.А. Вейцман, С.И. Мазепа

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия
inna_veits@mail.ru

Аннотация

В последние годы в научной литературе все больше внимания уделяется роли химических веществ (агентов), негативно влияющих на эндокринную систему. Эндокринные разрушители, или дизрапторы, определяются как «экзогенные химические вещества или смесь химических веществ, которые мешают любому аспекту действия гормонов». Попадая в организм человека, эти вещества могут вызывать негативные последствия. В тезисах представлен обзор литературы, описывающей взаимосвязь эндокринных дизрапторов и нейроэндокринных опухолей.

Ключевые слова: эндокринные разрушители, дизрапторы, нейроэндокринные опухоли, онкология.

Для цитирования: Вейцман И.А., Мазепа С.И. Влияние эндокринных дизрапторов на развитие нейроэндокринных опухолей (обзор литературы). Клинический разбор в общей медицине. 2022; 3: 50–53. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00134

The impact of endocrine disruptors on the development of neuroendocrine tumors (literature review)

Inna A. Veitsman, Svetlana I. Mazepa

Altai State Medical University, Barnaul, Russia
inna_veits@mail.ru

Abstract

Last years more and more attention has been paid in the scientific literature to the role of chemicals that destroy the endocrine system. Endocrine disruptors are defined as "exogenous chemicals or a mixture of chemicals that interfere with any aspect of the action of hormones". Once in the human body, these substances can cause serious health problems. The theses provide a review of the literature describing the relationship between endocrine disruptors and neuroendocrine tumors.

Key words: endocrine disruptors, disruptors, neuroendocrine tumors, oncology.

For citation: Veitsman I.A., Mazepa S.I. The impact of endocrine disruptors on the development of neuroendocrine tumors (literature review). Clinical review for general practice. 2022; 3: 50–53. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00134

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) классифицирует эндокринные разрушители как экзогенные вещества, которые потенциально могут изменить эндокринную систему [1]. Агентством по охране окружающей среды США эндокринные разрушители были определены как «экзогенный агент, который препятствует синтезу, секреции, транспорту, метаболизму, связывающему действию или элиминации естественных гормонов крови, которые присутствуют в организме и отвечают за гомеостаз, размножение и процесс развития» [2].

Эндокринные дизрапторы могут влиять на синтез, секрецию, транспорт, метаболизм, связывание или элиминацию эндогенных гормонов крови, обычно ответственных за тканевую и клеточную гомеостаз, процессы развития и размножения. Они представляют собой гетерогенную группу веществ, включающую, например, тяжелые металлы, фитостероиды, пластификаторы, диоксины, фармацевтические агенты, фунгициды, а также полихлорированные и полибромированные бифенилы.

Эндокринные разрушители распространены повсеместно и обнаруживаются в воздухе, почве, жидкостях

организма, питьевой воде, продуктах питания, грудном молоке, косметике, бытовых товарах, электронных устройствах, текстиле и т.д. Постеродовое воздействие может происходить через потребление пищи и воды, а также при вдыхании и/или контакте с кожей. Пренатальное воздействие может происходить и через плаценту, непосредственно влияя на развитие плода или предрасполагая к последствиям для здоровья в более позднем возрасте [3]. Таким образом, эндокринные дизрапторы являются мощнейшим эпигенетическим фактором.

Исследования влияния эндокринных разрушителей затруднены из-за сложности оценки их воздействия, так как последствия воздействия проявляются только после длительного латентного периода, что затрудняет установление причинно-следственной связи.

Важно то, что исследования показали, что даже низкие дозы некоторых эндокринных разрушителей, таких как бисфенол А, могут иметь серьезные последствия для здоровья человека, включая увеличение риска развития рака [1].

Несколько научных учреждений (Европейская комиссия, Европейское агентство по охране окружающей

среды, Эндокринное общество, ВОЗ/ЮНЕП, IARC) изучали связь между эндокринными разрушителями и раком, поражающим яички, предстательную железу, щитовидную железу и молочную железу. Отмечалось значительное увеличение риска рака щитовидной железы, связанное с воздействием пестицидов и биоцидов, и этот риск был более выражен у взрослых мужчин. Полихлорированные бифенилы, диоксины, кадмий, фитоэстрогены, диэтилстильбэстрол, фураны, этиленоксид могут способствовать развитию рака молочной железы (РМЖ). Наконец, мышьяк, кадмий, полихлорированные бифенилы и пестициды, по-видимому, вносят важный вклад в канцерогенез простаты [4].

Эндокринные разрушители не только связаны с развитием некоторых видов рака, но и могут играть роль в прогрессировании или распространении уже существующих видов рака.

В лаборатории было обнаружено, что воздействие низких доз эндокринных разрушителей вызывает изменения в раковых клетках, которые могут привести к прогрессированию. В клетках РМЖ общее воздействие низких доз дизрапторов приводило к пролиферации клеток РМЖ, а также к активации ароматазы. Ароматаза – это фермент, который превращает андрогены в эстрогены в тканях после менопаузы. Было обнаружено, что для женщин, у которых был РМЖ и которые находятся в менопаузе, прием ингибитора ароматазы снижает риск рецидива вдвое [5].

Одним из распространенных и изученных дизрапторов является бисфенол А. Он широко используется во многих потребительских товарах, эпоксидных смолах и поликарбонатных пластмассах, таких как детские бутылочки и покрытие банок для напитков [6]. Исследования биомониторинга продемонстрировали наличие низких доз бисфенола А в моче, крови, слюне и молоке человека [7]. Бисфенол А классифицируется как химическое вещество, разрушающее эндокринную систему, потому что он может действовать как ксеноэстроген [8]. Исследования показали, что бисфенол А может ускорить онкогенез молочной железы и метастазирование с помощью нескольких механизмов. Например, низкие наномолярные дозы бисфенола А, сравнимые с теми, которые были широко обнаружены в тканях человека, могут значительно стимулировать пролиферацию как эстроген-рецептор-негативных, так и эстроген-рецептор-позитивных клеток РМЖ [9]. Развитие и прогрессирование РМЖ может происходить из-за неконтролируемых эстрогенных сигналов. Суперсемейство ядерных рецепторов, называемое рецепторами, связанными с эстрогеном (ERR), было охарактеризовано на уровне белка и РНК при РМЖ и других типах рака. Их называют ERR из-за гомологии их последовательностей с рецепторами эстрогена. Несколько исследований показали, что ERR могут индуцировать рост и пролиферацию клеток РМЖ и других видов рака, изменяя экспрессию онкогена в этих клетках [10]. Однако стоит отметить, что список клеточных путей и

молекул, на которые воздействует бисфенол А, постоянно расширяется [6].

Точно так же исследования по оценке клеток рака яичников показали, что воздействие химических веществ, разрушающих эндокринную систему, вызывает изменения в способе чтения ДНК (эпигенетические изменения), которые связаны с прогрессированием, распространением и устойчивостью к лечению. Также высокие дозы дизрапторов в организме человека могут вызывать аномальный рост поверхностного эпителия яичников. Рак яичников относительно редок, но очень смертелен: пятилетняя выживаемость составляет всего 10–20% [5]. Что касается бисфенола А, исследования *in vitro* показали, что данный эндокринный дизраптор стимулирует выработку фактора роста эндотелия сосудов и может влиять на стероидогенез гранулезных клеток и, следовательно, на репродуктивную активность [6].

Рак щитовидной железы – это наиболее часто диагностируемое злокачественное новообразование эндокринной системы. Неопластическая трансформация щитовидной железы может происходить либо в фолликулярных, либо в парафолликулярных клетках железы и может быть классифицирована на основе их статуса дифференцировки. Было высказано предположение, что нарушение гомеостаза щитовидной железы может лежать в основе процесса канцерогенеза, запускаемого загрязнителями окружающей среды. Структурная гомология некоторых токсикантов предполагает, что они конкурентно связываются с рецепторами тиреоидных гормонов, что приводит к снижению циркуляции тиреоидных гормонов и, как следствие, к аномальной пролиферации ткани щитовидной железы, что в конечном итоге заканчивается опухолью. Ряд соединений может образовывать хромосомные аддукты, потенциально обладающие мутагенными свойствами и вызывающие хромосомные аберрации. Сообщалось, что пестициды, нитраты и бензол повышают восприимчивость к поломкам хромосом. Нитраты, в частности, могут оказывать канцерогенное действие за счет перепроизводства оксида азота (NO), который, как известно, способствует нестабильности генома. Уровни NO повышаются в условиях гипоксии крови, потенциально вызванной гиперпродукцией нитритов, вызванной избыточным поглощением нитратов. Было высказано предположение, что нитраты могут также действовать как канцерогены, потенциально влияющие на функцию щитовидной железы. Фактически нитраты способны препятствовать поглощению йодида щитовидной железой и, следовательно, производству тиреоидных гормонов. Снижение тиреоидных гормонов вызывает компенсаторное увеличение тиреотропного гормона, что, в свою очередь, может вызвать гипертрофию и заболевания щитовидной железы, включая карциному, по крайней мере, согласно исследованиям на животных моделях [11]. Против этой гипотезы свидетельствует наблюдение, что во многих исследованиях связь между приемом нитратов и увеличением риска опухоли щитовидной железы не была продемонстрирована [12]. Используя совершенно

другой механизм, соединения, разрушающие щитовидную железу, такие как полибромированные дифениловые эфиры и полициклические ароматические углеводороды, могут способствовать развитию и прогрессированию опухоли, активируя ферменты цитохрома-Р450, что приводит к повышению уровня активных форм кислорода и окислительному стрессу, что, в свою очередь, может способствовать онкогенным процессам. Со всем недавно было высказано предположение, что эпигенетические механизмы также имеют решающее значение в онкогенезе щитовидной железы [11].

Кроме того, эндокринные дизрапторы играют роль в снижении мужской фертильности, в частности в возникновении синдрома тестикулярной дисгенезии. Нарушение сперматогенеза, рак яичка, неопущение яичка и гипоспадию можно считать симптомами нарушения развития, тестикулярной дисгенезии, прогрессирующего заболевания вследствие неблагоприятного воздействия окружающей среды. Экспериментальные и эпидемиологические исследования показывают, что тестикулярная дисгенезия является результатом прерывания физиологического эмбрионального программирования и развития гонад во время внутриутробного развития. Как правило, при наиболее тяжелых формах наблюдается низкий уровень тестостерона в сыворотке и отмечается повышенный риск рака яичек по сравнению с более легкими формами [4].

Рак простаты – второй по распространенности рак среди мужчин, что может отражать повышенное воздействие окружающей среды на потенциальные канцерогены предстательной железы. Многие исследования обнаружили связь между бисфенолом А и повышенным риском рака простаты. Данные животных моделей показали, что гиперэкспрессии стероидных рецепторов AR достаточно для роста рака предстательной железы. Бисфенол А активирует мутантную версию рецептора андрогенов AR-T877A, что приводит к пролиферации клеток аденокарциномы предстательной железы. В высоких дозах бисфенол А, наоборот, может проявлять антипролиферативную активность, сопровождающуюся остановкой клеточного цикла при раке предстательной железы.

Колоректальный рак является третьим наиболее распространенным видом рака во всем мире и основной

причиной смерти от рака, особенно в развивающихся странах. Характер эпигенетических изменений при колоректальном раке предполагает связь с воздействием окружающей среды. Чен и соавт. (2015 г.) представили всестороннее протеомное исследование эффектов бисфенола А в клеточных линиях рака толстой кишки. Под воздействием эндокринного дизраптора экспрессия более 50 белков была значительно изменена в клеточных линиях колоректального рака. Эти белки были связаны со структурой и подвижностью клеток, клеточной пролиферацией, апоптозом, энергетическим метаболизмом и окислительным стрессом. Авторы сосредоточились на одном из наиболее доминирующих признаков рака толстой кишки и подтвердили, что бисфенол А может способствовать подвижности и инвазии клеток колоректального рака. Наиболее значительными изменениями, обнаруженными протеомным анализом в клетках рака толстой кишки после воздействия бисфенола А, были активация фасцина и эукариотического фактора инициации 4А-1 (TIF4A) и подавление цитокератина 8 (KRT8). Интересно, что экспрессия фасцина в клетках колоректального рака связана с плохим прогнозом [6].

Заключение

Эндокринные дизрапторы могут влиять на синтез, секрецию, транспорт, метаболизм, связывание или элиминацию эндогенных гормонов крови, обычно ответственных за тканевую и клеточный гомеостаз, процессы развития и размножения. Они распространены повсеместно и обнаруживаются в воздухе, почве, жидкостях организма, питьевой воде, продуктах питания, грудном молоке, косметике, бытовых товарах, электронных устройствах, текстиле и т.д. Воздействуя на организм, они оказывают негативное влияние на состояние здоровья человека, в том числе могут провоцировать развитие нейроэндокринных опухолей. Основной задачей на современном этапе является внедрение научных результатов исследований по дизрапторам в практическую среду с целью исключения их использования в потребительских товарах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. *The Lancet Oncology. Endocrine disruptors-the lessons (not) learned. Lancet Oncol* 2021; 22 (11): 1483. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00597-0
2. *New Insights into Mechanisms of Endocrine-Disrupting Chemicals in Thyroid Diseases: The Epigenetic Way. Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17 (21): 7787. DOI: 10.3390/ijerph17217787
3. *Stukenborg JB, Mitchell RT, Söder O. Endocrine disruptors and the male reproductive system. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2021; 35 (5): 101567. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101567
4. *Lauretta R, Sansone A, Sansone M et al. Endocrine Disrupting Chemicals: Effects on Endocrine Glands. Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 178. DOI: 10.3389/fendo.2019.00178
5. <https://www.verywellhealth.com/endocrine-disruptors-and-role-in-cancer-4781570>
6. *Hafezi SA, Abdel-Rahman WM. The Endocrine Disruptor Bisphenol A (BPA) Exerts a Wide Range of Effects in Carcinogenesis and Response to Therapy. Curr Mol Pharmacol* 2019; 12 (3): 230–8. DOI: 10.2174/1874467212666190306164507
7. *Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ et al. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. Environ. Health Perspect* 2010; 118: 1055–70.
8. *Fenichel P, Chevalier N, Brucker-Davis F. Bisphenol A: an endocrine and metabolic disruptor. Ann. Endocrinol (Paris)* 2013; 74: 211–20.
9. *Song H, Zhang T, Yang P et al. Low doses of bisphenol A stimulate the proliferation of breast cancer cells via ERK1/2/ERRgamma signals. Toxicol In Vitro* 2015; 30: 521–8.

10. Heckler MM, Thakor H, Schafer CC, Riggins RB. ERK/MAPK regulates ERRgamma expression, transcriptional activity and receptor-mediated tamoxifen resistance in ER+ breast cancer. *FEBS J* 2014; 281: 2431–42.
11. Pitto L, Gorini F, Bianchi F, Guzzolino E. New Insights into Mechanisms of Endocrine-Disrupting Chemicals in Thyroid Diseases: The Epigenetic Way. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17 (21): 7787. DOI: 10.3390/ijerph17217787
12. Ward MH, Jones RR, Brender JD et al. Drinking water nitrate and human health: An updated review. *Int. J. Environ. Res. Health* 2018; 15: 1557. DOI: 10.3390/ijerph15071557

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Вейцман Инна Александровна – канд. мед. наук, доцент, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет».

E-mail: inna_veits@mail.ru

Inna A. Veitsman – Cand. Sci. (Med.), Altai State Medical University. E-mail: inna_veits@mail.ru

Мазепа Светлана Игоревна – ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет».

E-mail: svetlana-mazepa@yandex.ru

Svetlana I. Mazepa – Altai State Medical University. E-mail: svetlana-mazepa@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.09.2022

Самоконтроль гликемии – что полезно знать клиницисту

Д.Ш. Авзалетдинова¹, Т.В. Моругова¹, И.В. Моругова¹, И.Ю. Тарханова¹, А.З. Булгакова²,
А.В. Власьевна¹, Л.И. Самигуллина¹

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

²ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №21», Уфа, Россия

hyppocrat@mail.ru

Аннотация

Сахарный диабет (СД) является наиболее распространенным заболеванием эндокринной системы, с которым сталкиваются врачи всех специальностей, и характеризуется высокой инвалидизацией и смертностью пациентов вследствие микро- и макрососудистых осложнений, обусловленных прежде всего хронической гипергликемией. Достижение целевых показателей гликемии улучшает течение СД и прогноз заболевания в отношении развития осложнений. Приоритетным направлением в лечении СД является обучение пациентов и самоконтроль гликемии с использованием современных средств измерения глюкозы, в том числе глюкометра Contour Plus One.

Ключевые слова: сахарный диабет, глюкометр, самоконтроль глюкозы крови, Контур Плюс Уан.

Для цитирования: Авзалетдинова Д.Ш., Моругова Т.В., Моругова И.В. и др. Самоконтроль гликемии – что полезно знать клиницисту. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 3: 54–57. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00135

Self-monitoring of glycaemia – what is useful for a clinician to know

Diana Sh. Avzaletdinova¹, Tatiana V. Morugova¹, Irina V. Morugova¹, Inna Yu. Tarhanova¹,
Alfiya Z. Bulgakova², Anastasia V. Vlasievnina¹, Liana I. Samigullina¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²City Clinical Hospital №21, Ufa, Russia

hyppocrat@mail.ru

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is the most common disease of the endocrine system faced by doctors of all specialties, and it is characterized by high disability and mortality of patients due to micro- and macrovascular complications caused primarily by chronic hyperglycemia. Achieving glycemic targets improves the course of DM and disease prognosis with respect to the development of complications. A priority area in the treatment of DM is patient education and self-monitoring of glycemia using modern glucose measuring tools, including the Contour Plus One glucometer.

Key words: diabetes mellitus, glucose meter, self-monitoring of blood glucose, Contour Plus One.

For citation: Avzaletdinova D.Sh., Morugova T.V., Morugova I.V. et al. Self-monitoring of glycaemia – what is useful for a clinician to know. Clinical review for general practice. 2022; 3: 54–57. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00135

Сахарный диабет (СД) является наиболее распространенным заболеванием эндокринной системы, поэтому врачи всех специальностей в своей клинической практике в той или иной степени соприкасаются с больными СД. В перспективе вовлеченность всех специалистов здравоохранения в управление СД будет только возрастать, поскольку распространенность заболевания характеризуется экспоненциальным ростом во всем мире. По данным Международной федерации диабета (IDF), в 2021 г. зарегистрировано 537 млн больных СД, а к 2045 г. прогнозируется 783 млн заболевших [1].

При этом увеличение числа больных СД происходит в большей степени за счет пациентов с СД 2-го типа (СД 2). В Российской Федерации число лиц с СД 2 увеличилось за 20 лет более чем в 2 раза (до 4,43 млн человек в 2020 г.) и продолжает расти. По данным Государственного регистра больных СД от 01.01.2021, в РФ на диспансерном учете состоят более 4,4 млн больных СД 2.

Медицинская и социально-экономическая значимость СД обусловлена ранней инвалидизацией и высо-

кой смертностью пациентов вследствие микро- и макрососудистых осложнений диабета.

Обширные эпидемиологические данные подтверждают патофизиологическую роль гипергликемии в развитии сосудистых осложнений СД [2]. Метаанализ 26 проспективных исследований показал, что увеличение уровня гликированного гемоглобина на 1% у пациентов с СД 2 повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, ишемической болезни сердца, инсульта и заболеваний периферических артерий на 17, 15, 11 и 29% соответственно [3]. Гипергликемия является основным фактором риска макрососудистых осложнений, таких как диабетическая ретинопатия, нефропатия и нейропатия [4]. Интенсивное лечение гипергликемии может привести к положительному результату по снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, если оно начато на ранней стадии у пациентов с небольшой продолжительностью диабета, и сопровождается коррекцией других патологических состояний, таких как ожирение, артериальная гипертензия и дислипидемия.

С другой стороны, независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин у пациентов с СД 2 является гипогликемия. В исследовании, включающем более 1,5 млн пациентов с СД 2, было установлено, что пациенты с тремя или более эпизодами гипогликемии имели в 3 раза более высокий риск развития инфаркта миокарда, в 3,7 раза – инсульта, в 5,3 раза – сердечной недостаточности, а смертность от всех причин среди них была выше в 7,4 раза по сравнению с пациентами без гипогликемий [5].

Достижение эффективного гликемического и метаболического контроля у пациентов с СД снижает частоту развития сосудистых осложнений и улучшает прогноз и качество жизни [6].

Важными инструментами для управления диабетом, признанными специалистами в области диабетологии во всем мире, являются обучение пациентов и самоконтроль гликемии [7–11].

Самоконтроль при СД в широком смысле слова – это оценка пациентами (специально подготовленными в процессе обучения) своих субъективных ощущений, показателей глюкозы крови и других важных параметров, а также режима питания и физической активности с целью принятия самостоятельных решений в различных жизненных ситуациях. Однако чаще термин «самоконтроль» используют в более узком смысле – для обозначения самостоятельного определения больными уровня глюкозы крови [12].

На протяжении многих лет единственной возможностью проводить самоконтроль уровня гликемии для пациентов с СД было использование глюкометров – портативных приборов для измерения уровня глюкозы в капиллярной крови, при использовании которых необходимо осуществить прокол пальца и нанести каплю крови на тест-полоску, вставленную в глюкометр. В настоящее время в арсенале пациентов имеются устройства, позволяющие замерять уровень глюкозы непрерывно, в любое время, без прокола пальца. Это системы непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) в режиме реального времени, которые являются частью инсулиновых помп, либо же самостоятельными приборами, а также так называемый флэш-мониторинг гликемии (ФМГ), когда данные об уровне глюкозы отображаются на смартфоне при его приближении к датчику (сенсору).

Устройства для НМГ и ФМГ измеряют глюкозу в интерстициальной жидкости непрерывно с частотой 5–15 мин с помощью устанавливаемых подкожно датчиков (сенсоров), которые необходимо заменять с периодичностью от 6 до 14 дней.

Подобные приборы для самоконтроля гликемии можно рекомендовать, в частности, пациентам с нарушением распознавания гипогликемий, при тяжелых гипогликемиях, пациентам с СД любого типа на интенсифицированной инсулинотерапии (режим многократных инъекций инсулина или помповая инсулинотерапия), детям и подросткам, беременным.

В настоящее время НМГ в реальном времени и ФМГ не исключают традиционный самоконтроль гликемии с ис-

пользованием глюкометра. Более того, при использовании устройств НМГ необходимо проводить самоконтроль гликемии с помощью глюкометра не менее 4 раз в сутки, а при использовании ФМГ – не менее двух раз в сутки.

На сегодня самоконтроль гликемии с использованием глюкометра остается доступным и простым методом для большинства пациентов.

На что стоит обратить внимание, рекомендуя пациентам тот или иной глюкометр? Рассмотрим этот вопрос на примере глюкометра Контур Плюс Уан (Contour Plus One).

Способ нанесения крови на тест-полоску. По этому критерию можно выделить глюкометры, комплектующиеся капиллярными тест-полосками, как Контур Плюс Уан, когда необходимое количество крови втягивается в тест-полоску при прикосновении края полоски к капле крови. С помощью технологии «Второй шанс» появилась возможность в течение 60 с нанести на ту же тест-полоску образец крови и повторно измерить уровень глюкозы, если первого образца оказалось недостаточно, что позволяет предотвратить излишний расход тест-полосок и дополнительный прокол пальца. В случае если нанесенной крови окажется недостаточно, глюкометр Контур Плюс Уан издаст два звуковых сигнала, а на его экране появится мигающая капля крови.

Необходимость кодирования. Некоторые модели глюкометров перед использованием новой упаковки тест-полосок требуют кодирования (обычно это введение специальной кодирующей полоски). При использовании глюкометра Контур Плюс Уан кодирования не требуется.

Умная подсветка. С помощью трехцветной подсветки глюкометр мгновенно сообщает пациенту, в каком диапазоне находятся показатели уровня глюкозы крови (желтый – результат выше целевого диапазона, зеленый – в пределах целевого диапазона, красный – ниже целевого диапазона).

Время определения уровня глюкозы. Глюкометр Контур Плюс Уан выдает результат определения уровня гликемии быстро – через 5 с после нанесения крови на тест-полоску.

Точность измерений. Согласно критериям Международной организации по стандартизации ISO (International Organization for Standardization) «Системы для диагностики in vitro. Требования к системам мониторинга уровня глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета», глюкометр должен соответствовать стандартам точности измерений. Однако не все приборы данного типа обладают доказанной точностью измерений, подтвержденной как в лабораторных, так и в клинических условиях, что может привести к неадекватному управлению СД и развитию гипогликемических и гипергликемических состояний.

Глюкометр Контур Плюс Уан демонстрирует высокую точность в лабораторных и клинических условиях (превосходит минимальные требования стандарта ISO 15197:2013, предъявляемого к глюкометрам) [13].

Наличие мобильного приложения. В современном мире, когда смартфон выполняет функцию карманного

персонального компьютера, ценной функцией глюкометра является возможность его синхронизации с мобильным приложением.

Глюкометр Контур Плюс Уан с помощью bluetooth синхронизируется с бесплатным русскоязычным мобильным приложением Contour Diabetes (Контур Диабитис), установленном на смартфоне пациента. При каждом измерении глюкозы глюкометр связывается по bluetooth со смартфоном, в котором фиксируются результаты измерений. Все данные, загруженные в приложение, поступают в облачное хранилище. И если на смартфоне родителей ребенка с СД тоже установлено приложение Contour Diabetes, родители могут видеть все измерения и отметки в режиме реального времени [14].

Приложение Contour Diabetes – интуитивно понятный инструмент, который позволяет просматривать и вносить результаты измерений глюкозы, добавлять события, имеет функцию напоминания (например, можно настроить напоминание о необходимости своевременного измерения гликемии или посещения врача).

По сути, данное приложение является электронным дневником пациента. Пользователи могут редактировать метки приема пищи, использования лекарственных препаратов, физической нагрузки, в том числе в виде фотографий, голосовых сообщений и примечаний, благодаря чему возможно оценить их взаимосвязь с показателями гликемии и принять решение о необходимости коррекции сахароснижающей терапии или изменения образа жизни.

В мобильном приложении пациент может настроить целевые показатели глюкозы крови натощак и после еды. При гипо- и гипергликемии экран смартфона будет соответственно желтого или красного цвета, и на нем появится сообщение с рекомендуемыми действиями. Например, при гипогликемии пациенту будет предложено принять «быстрые» углеводы, и через 15 мин еще раз определить показатель гликемии (для этого можно использовать звуковое напоминание), а также позвонить по номеру телефона, указанному в настройках (обычно это номер телефона кого-то из родственников).

Пациент может формировать в мобильном приложении отчеты, содержащие результаты измерений с внешней дополнительной информацией, а также ряд аналитических показателей: процент результатов в целевом диапазоне, средние значения, изменчивость (ва-

риабельность) гликемии, позволяющие оценивать эффективность терапии. Отчет может быть направлен врачу по электронной почте или через мессенджеры.

По мнению экспертов, применение подобных новых технологий является одним из двигателей мотивации пациентов к обучению [15].

Важный вопрос, который необходимо обсудить с пациентом, это частота самоконтроля глюкозы.

Пациентам с СД 1 и с СД 2 на интенсифицированной инсулинотерапии, в дебюте заболевания, при недостижении целевых показателей гликемии рекомендуется измерять уровень глюкозы не менее 4 раз в сутки (до еды, через 2 ч после еды, перед сном, периодически ночью).

Пациентам с СД 2 на пероральной сахароснижающей терапии и/или терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и/или получающим только базальный инсулин рекомендуется измерять уровень глюкозы не менее 1 раза в сутки в разное время, а также выполнять 1 гликемический профиль в неделю (т.е. за день сделать не менее 4 измерений).

Пациенты с СД 2, получающие терапию готовыми смесями инсулина, проводят самоконтроль гликемии не менее 2 раз в сутки в разное время, а также определяют 1 гликемический профиль в неделю.

Кроме того, всем вышеуказанным пациентам рекомендуется проводить самоконтроль гликемии до и после физических нагрузок, при подозрении на гипогликемию и после принятия мер по ее устранению, при сопутствующих заболеваниях, при планировании потенциально опасных для пациента и окружающих действий – вождение транспорта, управление механизмами.

Пациенты с СД 2 на диетотерапии проводят самоконтроль глюкозы крови не менее 1 раза в неделю в разное время суток [16].

Анализ данных самоконтроля гликемии дает возможность пациенту и врачу провести оптимизацию терапии, питания и физической активности для предотвращения гипогликемий, коррекции гипергликемии и достижения таким образом целевых показателей глюкозы крови, что позволяет проводить профилактику развития осложнений диабета и улучшить качество и продолжительность жизни пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Diabetesatlas.org [Internet]. 2022. IDF Diabetes Atlas. 10th Edition [cited January 2022]. URL: <https://diabetesatlas.org>
2. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation* 2016; 133 (24): 2459–502. DOI: 10.1161/circulationaha.116.022194
3. Zhang Y, Hu G, Yuan Z, Chen L. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7 (8): e42551. DOI: 10.1371/journal.pone.0042551
4. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321 (7258): 405–12. DOI:10.1136/bmj.321.7258.405
5. Yun JS, Park YM, Han K et al. Severe hypoglycemia and the risk of cardiovascular disease and mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18 (1): 103. DOI: 10.1186/s12933-019-0909-y
6. Huang D, Refaat M, Mohammadi K et al. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 7839101. DOI: 10.1155/2017/7839101

7. Nauck MA, Haastert B, Trautner C et al. A randomised, controlled trial of self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes receiving conventional insulin treatment. *Diabetologia* 2014; 57 (5): 868–77. DOI: 10.1007/s00125-014-3168-1
8. Clar C, Barnard K, Cummins E et al; Aberdeen Health Technology Assessment Group. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess* 2010; 14 (12): 1–140. DOI:10.3310/hta14120
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2-го типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020; 23 (2S): 4–102. DOI: 10.14341/DM12507 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020; 23 (2S): 4–102. DOI: 10.14341/DM12507 (in Russian).]
10. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42 (Suppl. 1): S13–S28. DOI: 10.2337/dc19-S002
11. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям, 2019 г. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (4): 3839. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3839 [Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. Leeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, University of Leeds/Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, LIGHT Laboratories, Clarendon Way. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (4): 3839. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3839 (in Russian).]
12. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. [Dedov I.I., Shestakova M.V. *Sakharnyi diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011 (in Russian).]
13. Bailey T et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2017; 11 (4): 736–43.
14. Руководство пользователя. Система для измерения уровня глюкозы в крови Countour Plus ONE (Контур Плюс УАН). 2017. [Rukovodstvo pol'zovatel'ia. Sistema dlia izmereniia urovniia gliukozy v krovi Countour Plus ONE (Kontur Plus UAN). 2017 (in Russian).]
15. Phelan H, Lange K, Cengiz E et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes education in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2018; 19 (Suppl. 27): 75–83. DOI: 10.1111/pedi.12762
16. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. М., 2021. DOI: 10.14341/DM12802. [Standards of specialized diabetes care. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 10th Edition. Moscow, 2021. DOI: 10.14341/DM12802 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Авзалетдинова Диана Шамильевна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии, БГМУ; E-mail: hypocrat@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1590-6433; Scopus ID: 8317662600

Diana Sh. Avzaletdinova – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: hypocrat@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1590-6433; Scopus ID: 8317662600

Моругова Татьяна Вячеславовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии БГМУ. E-mail: tmorugova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7405-486X; Scopus ID: 6602710024

Tatiana V. Morugova – D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: tmorugova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7405-486X; Scopus ID: 6602710024

Моругова Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии, БГМУ. E-mail: irinamorugova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2532-2885; eLibrary SPIN: 1871-0480

Irina V. Morugova – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: irinamorugova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2532-2885; eLibrary SPIN: 1871-0480

Тарханова Инна Юрьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. эндокринологии, БГМУ. E-mail: innadoc32@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9998-4043; eLibrary SPIN: 1066-8654

Inna Yu. Tarhanova – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: innadoc32@yandex.ru

Булгакова Альфия Зуфаровна – зав. отд.-нием эндокринологии, ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №21», г. Уфа. E-mail: alfia_bulg@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8551-5895; AuthorID: 603348

Alfiya Z. Bulgakova – Head of the Department of Endocrinology, City Clinical Hospital №21, Ufa. E-mail: alfia_bulg@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8551-5895; AuthorID: 603348

Власьевична Анастасия Владимировна – ординатор, каф. эндокринологии, БГМУ; E-mail: nastya.endoc@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8635-6304

Anastasia V. Vlasievichina – Medical Resident, Bashkir State Medical University. E-mail: nastya.endoc@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8635-6304

Самигуллина Лиана Искандаровна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии 1, БГМУ. E-mail liana_sam@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-1876-7325; eLibrary SPIN: 1606-6886

Liana I. Samigullina – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail liana_sam@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-1876-7325; eLibrary SPIN: 1606-6886

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.08.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.09.2022

Место ноотропов в современной неврологии

Ноотропные препараты известны еще с 1963 г., когда в Бельгии был синтезирован пирацетам. С тех пор ноотропы прочно обосновались в лекарственном арсенале неврологов, но какие позиции сегодня занимают эти лекарственные средства? На наши вопросы ответил профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ИКМ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук **Владимир Владимирович Захаров**.

Для цитирования: Захаров В.В. Место ноотропов в современной неврологии. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 3: 58–59. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00136

The role of nootropics in modern neurology

Nootropic drugs have been known since 1963, when Piracetam was synthesized in Belgium. Since then, nootropics have been firmly settled in the drug arsenal of neurologists, but what is the current role of these medications? **Vladimir V. Zakharov**, D. Sci. (Med.), Professor at the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), answered our questions.

For citation: Zakharov V.V. The role of nootropics in modern neurology. Clinical review for general practice. 2022; 3: 58–59.

DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00136



– Владимир Владимирович, ноотропы – всем хорошо известная группа препаратов, которые используют уже давно. Но медицина постоянно развивается. Изменилось ли сегодня место этих препаратов в неврологии?

– Можно сказать, что место ноотропов определилось и устоялось. История разработки этого класса фармацевтических препаратов действительно давняя и начинается еще в 60-х годах прошлого века. Как часто бывает, изначальные ожидания от принципиально нового класса лекарственных средств были избыточны. Механизм действия ноотропов, а именно оптимизация внутриклеточного молекулярного метаболизма, абсолютно универсален, поэтому поначалу ноотропные препараты назначали «от всех болезней» в неврологии; больше того, их использовали здоровые люди в качестве своеобразных «стимуляторов» умственной работоспособности.

– В каких случаях следует назначать ноотропные препараты, а в каких они не нужны?

– Ноотропные препараты целесообразны у пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями сосудистой этиологии. В эту категорию входят когнитивные расстройства после инсульта и вследствие хронической ишемии головного мозга. Другая, очень перспективная, с моей точки зрения, группа пациентов – это лица с когнитивными и астеническими расстройствами после коронавируса. Сейчас таких пациентов исключительно много. Ряд ноотропов, в частности, фонтурацетам, обладает сильным ноотропным и анти-астеническим эффектом, не вызывая в то же время гиперстимуляции. Однако крупных исследований эффективности ноотропов при постковидном синдроме пока нет в силу относительной новизны этой проблемы. При цереброваскулярной патологии ноотропы изучены достаточно широко.

В то же время нет смысла использовать ноотропы у пациентов с болезнью Альцгеймера, равно как и при любой другой деменции. Клинические исследования при данных нозологиях, к сожалению, закончились неудачей.

– Сегодня доступно большое число ноотропов, в том числе как оригинальных, так и дженериков, но как выбрать именно тот препарат, который подойдет нашему пациенту?

– На этот вопрос никто не даст однозначного ответа. Собственно, именно поэтому препаратов так много: нет того одного-единственного, который бы помогал всем без исключения. Греки называли такое гипотетическое лекарство панацеей: так вот, панацею на склад еще не завезли. Это, конечно, шутка. А если серьезно, то при прочих равных условиях следует отдавать предпочтение оригинальным лекарствам (хотя бывают и неплохие дженерики). И, как правило, препараты более поздних поколений имеют преимущества перед ранними поколениями по той простой причине, что это усовер-

шенствованные предшественники. Но, конечно, индивидуальные особенности пациента никто отменить не может, поэтому элементы эмпирического метода «проб и ошибок» всегда присутствуют при выборе индивидуального лечения. Искусство врача заключается в том числе в том, чтобы «ошибок» было как можно меньше; и это именно искусство, которое не всегда можно выразить в четких логических алгоритмах.

– Фармацевтическая компания «Валента Фарм» объявила о возобновлении производства препарата Фенотропил, летом 2022 г. препарат уже начал появляться в аптеках. Как Вы можете оценить эту новость?

– Это замечательная новость. Фенотропил – это оригинальный фонтуретам, ноотроп последнего поколения, который в свое время произвел очень сильное и хорошее впечатление на неврологов нашей страны. Я действительно очень рад возвращению данного препарата. Фенотропил – это усовершенствованный пирацетам. Химическая модификация молекулы привела к существенному изменению свойств препарата, а именно к многократному увеличению его положительного влияния на память, внимание и другие когнитивные функции и к формированию мощного антиастенического эффекта.

– В каких случаях обоснованно назначение препарата Фенотропил?

– В первую очередь, Фенотропил показан при наличии не достигающих выраженности деменции сосудистых когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией мозга и/или последствиями инсульта. По моему опыту, Фенотропил также неплохо работает у пациентов с когнитивными и астеническими расстройствами после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

– Мы живем в «век доказательной медицины», когда любое исследование, любая терапия, любое медицинское вмешательство должны показать свою безопасность в клинических исследованиях. Что можно сказать в этом ключе про Фенотропил?

– В свое время под руководством профессора А.И. Фебина было выполнено двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование клинической эффективности Фенотропила у пациентов с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными нарушениями. Эта работа была выполнена на очень высоком методическом уровне: помимо кли-

нических и нейропсихологических шкал, рассматривалась также динамика электрофизиологических показателей по данным количественного анализа электроэнцефалографии. Кроме того, использовался такой высокотехнологический метод исследования, как магнитно-резонансная спектроскопия. Анализировался эффект двух режимов дозирования Фенотропила: по 100 мг/сут и 200 мг/сут. Было показано, что Фенотропил в любой дозировке достоверно улучшает когнитивные функции пациентов с хронической ишемией мозга и в основе этого улучшения лежит реальное увеличение церебрального метаболизма, что продемонстрировано МР-спектроскопией. При этом величина улучшения внимания была достоверно больше при использовании 200 мг/сут, другие показатели не зависели от дозы.

– Насколько широка доказательная база по эффективности препарата?

– Помимо исследования профессора А.И. Фебина Фенотропил также изучался в нескольких исследованиях, в том числе в условиях реальной клинической практики у большого числа пациентов. Было показано, что препарат обладает не только ноотропным, но и антиастеническим эффектом, благоприятно влияет на эмоциональное состояние пациентов. При этом число нежелательных явлений, связанных с лечением, на фоне использования Фенотропила невелико.

– Поделитесь, пожалуйста, Вашим опытом назначения препарата Фенотропил?

– Я часто назначаю Фенотропил пациентам с легкими и умеренными сосудистыми когнитивными нарушениями или астеническими расстройствами, или их сочетанием обычно в виде монотерапии, иногда в комбинации с вазотропными препаратами. Подавляющее большинство пациентов очень хорошо отвечают на такое лечение. Вот совсем недавно у меня на приеме был пациент пожилого возраста, который тем не менее активно работает, он по профессии инженер и много ездит по стране в связи со своей работой. У пациента на фоне гипертонии и дислипидемии и после перенесенного коронавируса начальные проявления хронической ишемии мозга, он жалуется на легкое ощущение «затуманенности в голове», которое мешает сосредоточиться, и повышенную утомляемость. Очень хорошо ответил на Фенотропил: уже после месяца приема препарата, по его собственным словам, «голова прояснилась», т.е. умственная работоспособность в значительной мере восстановилась.

– Владимир Владимирович, спасибо.

Общая переменная иммунная недостаточность: сложности своевременной диагностики (клинический случай)

О.В. Москалец

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия
6816000@mail.ru

Аннотация

Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН) относится к группе первичных иммунодефицитов с преимущественной недостаточностью синтеза антител и наиболее часто встречающимся диагнозом среди клинически значимых случаев первичных иммунодефицитов у взрослых. Основным лабораторным критерием этого заболевания считается гипогаммаглобулинемия (снижение иммуноглобулина – IgG менее 4,5 г/л при снижении уровня IgA, с/без снижения уровня IgM). Клинические проявления ОВИН разнообразны: инфекционный синдром (хронические инфекции нижних дыхательных путей и ЛОР-органов, инфекционная диарея, септический артрит), аутоиммунный синдром (цитопении, системные ревматические заболевания), неинфекционная патология желудочно-кишечного тракта (синдромы, подобные целиакии или воспалительным заболеваниям кишечника, нодулярная гиперплазия слизистой), интерстициальные заболевания легких, патологическая незлокачественная лимфопролиферация (лимфаденопатия, гепатоспленомегалия), онкологические заболевания, образование неказеозных гранул во внутренних органах. Из-за отсутствия типичной клинической картины диагноз ОВИН у взрослых часто устанавливается с многолетним опозданием, особенно если в клинической картине доминируют неинфекционные проявления. В статье представлен клинический случай, когда у пациентки на протяжении нескольких лет основным симптомом была рецидивирующая лимфаденопатия. После обследования у разных специалистов ее направили к иммунологу на основании выявленной гипопротениемии и резкого снижения γ -фракции глобулинов. При иммунологическом исследовании обнаружены агаммаглобулинемия и выраженный дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов (существенное снижение количества CD4+ клеток и повышение CD8+ клеток). Обсуждается клиническая значимость нарушений Т-лимфоцитов при ОВИН, необходимость лечения препаратами внутривенных Ig в адекватных дозах.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, общая переменная иммунная недостаточность, гранулематозный некротический лимфаденит, субпопуляции Т-лимфоцитов, внутривенные иммуноглобулины.

Для цитирования: Москалец О.В. Общая переменная иммунная недостаточность: сложности своевременной диагностики (клинический случай). Клинический разбор в общей медицине. 2022; 3: 60–63. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00137

Common variable immunodeficiency: difficulties in timely diagnosis (clinical case)

Oksana V. Moskalets

Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia
6816000@mail.ru

Abstract

Common variable immunodeficiency (CVID) belongs to the group of primary immunodeficiencies with a predominant deficiency in antibody synthesis and the most common diagnosis among clinically significant cases of primary immunodeficiency in adults. The main laboratory criterion for this disease is considered to be hypogammaglobulinemia (a decrease in the level of IgG less than 4.5 g/l with a decrease in the level of IgA, with/without a decrease in the level of IgM). Clinical manifestations of CVID are diverse: infectious syndrome (chronic infections of the lower respiratory tract, sinusitis, otitis, infectious diarrhea, septic arthritis), autoimmune syndrome (cytopenias, systemic rheumatic diseases), non-infectious pathology of the gastrointestinal tract (celiac-like or IBD-like syndromes, nodular hyperplasia of the mucosa), interstitial lung diseases, pathological non-malignant lymphoproliferation (lymphadenopathy, hepatosplenomegaly), oncological diseases, the formation of non-caseating granulomas in the internal organs). Due to the lack of a typical clinical picture, the diagnosis of CVID in adults is often made many years late, especially if the clinical picture is dominated by non-infectious manifestations. The article presents a clinical case when the patient had recurrent lymphadenopathy as the main symptom for several years. After examination by various specialists, she was referred to an immunologist because hypoproteinemia and a sharp decrease in the gamma fraction of globulins have been revealed. An immunological study revealed agammaglobulinemia and a pronounced imbalance of T-lymphocyte subpopulations (a significant decrease in the number of CD4+ cells and an increase in CD8+ cells). The clinical significance of T-lymphocyte disorders in CVID, the need for treatment with adequate doses of intravenous immunoglobulins are discussed.

Key words: primary immunodeficiency, common variable immunodeficiency, granulomatous necrotizing lymphadenitis, T-lymphocyte subsets, intravenous immunoglobulins.

For citation: Moskalets O.V. Common variable immunodeficiency: difficulties in timely diagnosis (clinical case). Clinical review for general practice. 2022; 3: 60–63. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00137

Первичные иммунодефициты (ПИД) с преимущественной недостаточностью синтеза антител являются самым распространенным вариантом из всех ПИД (около 60%) [1–3]. Данная группа достаточно гетерогенна как по механизмам развития, так и по клинико-лабораторным характеристикам. Одной из форм ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител является общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН). Это наиболее часто встречающийся диагноз среди клинически значимых случаев ПИД у взрослых. Основным лабораторным критерием ОВИН у взрослых являются снижение уровня иммуноглобулина (Ig) G менее 4,5 г/л и IgA с/без снижения уровня IgM, а также снижение количества переключенных В-клеток памяти (CD19+CD27+IgD-). Общее количество В-лимфоцитов (CD19+ клетки) может быть и нормальным, и сниженным. [4]. Истинная распространенность ОВИН, как и остальных вариантов ПИД, точно неизвестна, так как многое зависит от уровня диагностики и состояния здравоохранения в целом. Приводятся данные от 1:10 000 до 1:340 000 [3–7]. В большинстве случаев установить генетическую основу заболевания не представляется возможным. Примерно у 10–15% больных выявлены мутации в генах, детерминирующих формирование и функциональную активность В-лимфоцитов. Наиболее известны мутация гена TNFRSF13B, кодирующего белок трансмембранный активатор и модулятор кальция (TACI), который при взаимодействии с двумя другими белками – BAFF и APRIL участвует в активации ряда транскрипционных факторов, переключении изотипов Ig, кооперации В-лимфоцитов с антигенпрезентирующими клетками, дефекты самого BAFF, CD19, CD20, CD21, CD81, приводящие к нарушению разных этапов дифференцировки В-лимфоцитов, а также дефект ICOS, приводящий к нарушению передачи сигнала с активированных Т-лимфоцитов, который тоже необходим для дифференцировки В-лимфоцитов, а также влияет на продукцию интерлейкина-10, связанного с образованием В-клеток памяти и плазматических клеток [5–7]. Следует отметить, что от 30 до 50% пациентов имеют те или иные изменения в Т-клеточном звене: снижение функциональной активности при стимуляции митогенами, снижение количества регуляторных Т-лимфоцитов, наивных CD4+ Т-лимфоцитов, увеличение количества Т-клеток памяти и фолликулярных Т-хелперов, повышенную экспрессию маркера апоптоза CD95 на Т-лимфоцитах и др. [6, 8–11].

При ОВИН отмечают 2 пика заболеваемости: в возрасте 2–5 и 18–25 лет [12, 13]. Характерных клинических симптомов нет, заболевание имеет разные «маски», причем у одного пациента может наблюдаться сразу или поочередно несколько симптомокомплексов. Чаще всего встречается инфекционный синдром: синопульмональные инфекции (70–80% случаев), инфекции желудочно-кишечного тракта, вызванные вирусами или простейшими, инфекционные артриты. Неинфекционные проявления включают аутоиммунный синдром (цитопении, ревматоидный артрит, СКВ-подобный синдром, васкулиты), неинфекционную патологию желудочно-кишечного тракта

(синдромы, подобные целиакии или воспалительным заболеваниям кишечника, нодулярная гиперплазия слизистой оболочки), онкологические заболевания (в первую очередь, лимфомы), патологическую лимфопрлиферацию (лимфаденопатии, спленомегалия, иногда гепатомегалия), интерстициальную болезнь легких, образование неказеозных гранулем в разных органах (саркоидоподобные изменения в легких и др.) [5, 7, 12, 13]. Следует отметить, что неинфекционные проявления встречаются у 70% больных [11].

Ниже рассматривается случай ОВИН, когда в клинической картине преобладали именно неинфекционные проявления.

Клинический случай

Больная К. 46 лет обратилась к аллергологу-иммунологу с жалобами на увеличение подчелюстных лимфоузлов, быструю утомляемость, похудение.

Анамнез. В 2014 г. перенесла левостороннюю нижнедолевую пневмонию. До этого считала себя практически здоровой, болела острыми респираторными инфекциями 2–3 раза в год, но при детальном расспросе вспомнила, что бывали периоды, когда в течение нескольких недель отмечался учащенный неоформленный стул. Со слов пациентки, после выписки из стационара в общем анализе крови были какие-то изменения, в связи с чем ее направили к гематологу. Проведена стерильная пункция, заболеваний крови не выявлено. До октября 2016 г. чувствовала себя удовлетворительно, затем отметила увеличение подчелюстных лимфоузлов, по поводу чего вновь была направлена к гематологу. Проведена трепанобиопсия, выявлены вторичные изменения гемопоэза, признаков поражения, характерных для лимфомы, не обнаружено. Биопсия лимфоузла: в пределах исследованного материала элементов злокачественного роста/данных за лимфому, в том числе лимфому Ходжкина, не получено. Консультирована фтизиатром – туберкулез исключен. Проведена терапия: амоксициллин/клавулановая кислота, лимфомиазот, постепенно лимфоузлы регрессировали. Повторно указанная группа лимфоузлов увеличилась в июне 2018 г. на фоне острой респираторной вирусной инфекции, причем в значительно большей степени, чем в предыдущий раз. В августе пациентку госпитализировали, провели биопсию лимфоузла, при гистологическом исследовании выявлена лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант. Пациентку направили в онкодиспансер, где выполнили повторную биопсию, при иммуногистохимическом исследовании патологических вариантов экспрессии CD20, Pax-5, bcl-2, bcl-6, Cysin D1, CD15, CD30, Cd3, ALK, panCK AE1/3, Ki-67 не выявлено, по данным гистологического исследования обнаружены множественные мелкие очаги абсцедирования с перифокальными скоплениями эпителиоидных клеток, лимфоцитов, гистиоцитов. Заключение: гранулематозный некротизирующий лимфаденит, рекомендована консультация ревматолога. После выписки из стационара лимфоузлы постепенно уменьшились

Таблица. Результаты иммунологического исследования
Table. Results of the immunological study

Показатель	Значение	Референсный интервал
CD3+, %	90,4	55–80
CD3+, абс. ($\times 10^9/\text{л}$)	2929	800–2200
CD3+CD4+, %	14,0	31–49
CD3+CD4+, абс. ($\times 10^9/\text{л}$)	453,3	600–1600
CD3+CD8+, %	73,8	19–37
CD3+CD8+, абс. ($\times 10^9/\text{л}$)	2391	300–800
CD4+/CD8+	0,19	1–2,5
CD3+CD16+CD56+, %	2,2	6–20
CD3+CD16+CD56+, абс. ($\times 10^9/\text{л}$)	71,3	150–600
CD19+, %	6,0	5–19
CD19, абс. ($\times 10^9/\text{л}$)	194,4	100–500
CD3+HLA-DR+, %	40,0	2,3–8,6
CD3-HLA-DR+, %	6,0	7–21
IgG, г/л	0,01	7,5–18
IgA, г/л	0	0,7–4,0
IgM, г/л	0,08	0,5–2,5

в размерах, но через несколько месяцев вновь быстро увеличились. При обследовании у ревматолога данных за системное ревматическое заболевание не получено, но обнаружено очень выраженное снижение содержания γ -фракции белков сыворотки крови, в связи с чем пациентку направили к аллергологу-иммунологу для исключения иммунодефицита.

Данные физикального обследования. Состояние удовлетворительное. Рост 164 см, масса тела 47 кг. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, умеренно влажные. Пальпируются подчелюстные лимфоузлы плотной консистенции размером с грецкий орех, подвижные, безболезненные, не спаянные с кожей и окружающими тканями. Движения в суставах сохранены в полном объеме. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений 72 уд/мин, артериальное давление 125/80 мм рт. ст. Язык влажный, с незначительным белым налетом у корня. Живот мягкий, безболезненный. Нижняя граница печени – по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме.

Рентгенограмма органов грудной клетки. Постпневмонический фиброз левого легкого.

Лабораторные исследования. Общий анализ крови и мочи – в пределах нормы. ANA – отрицательные, анти-ДНК – 17 ЕД/мл (норма 0–30 ЕД/мл), анти-Scl-70 – 1,2 ЕД/мл (норма 0–15 ЕД/мл), ANCA – отрицательные, ревматоидный фактор – отрицательный, С-реактивный белок – 24 мг/л (норма до 6 мг/л). *Электрофорез белков сыворотки крови:* общий белок – 58 г/л, (норма 64–83 г/л), альбумин – 33,8 г/л – 58,3% (норма 50–65%), глобулины: α_1 – 12,4% (норма 2–6%), α_2 – 10,3% (норма 6–12%), β_1 – 6,4% (норма 5–14,5%), β_2 – 3,7% (норма 5–14,5%), γ – 1,8% (норма 9,5–22%).

Результаты иммунологического исследования представлены в таблице.

Обсуждение

Как видно из таблицы, у пациентки фактически имеется агаммаглобулинемия, хотя количество В-лимфоцитов в пределах нормы. Определить содержание переключенных В-клеток памяти (CD19+CD27+IgD-) не позволяли возможности лаборатории. Не менее интересной находкой было существенное снижение количества CD3+CD4+ лимфоцитов (особенно относительного) и очень большое количество CD3+CD8+ лимфоцитов. За счет этого дисбаланса соотношение CD4+/CD8+ (иммунорегуляторный индекс) был очень низким (практически в 10 раз ниже нормы). Подобные изменения считаются достаточно характерными для ОВИН, их связывают с нарушением передачи сигнала через мембрану CD4+ Т-лимфоцитов-хелперов (дефекты генов CD40L, цитокинов, главного комплекса гистосовместимости), большей подверженности этой субпопуляции апоптозу, а также более медленным восстановлением периферического пула CD4+ лимфоцитов [12, 14, 15].

Тем не менее, учитывая крайне низкое содержание CD3+CD4+ лимфоцитов, наличие лимфоаденопатии, снижение массы тела, было рекомендовано обследование на ВИЧ-инфекцию. Результаты обследования (иммуноблот, полимеразная цепная реакция) – отрицательные. Хорошо известно, что при ОВИН серологические методы диагностики инфекций неинформативны, так как количество специфических антител может быть ниже предела чувствительности лабораторного метода, поэтому в рекомендациях это было специально оговорено.

Основным клиническим симптомом у данной пациентки была рецидивирующая лимфаденопатия, что не очень характерно для ОВИН, так как проявления патологической лимфопрлиферации обычно бывают стойкими. Морфологические изменения (гранулематозный лимфаденит) тоже соответствовали критериям ОВИН. В анамнезе были диарейный синдром неясного генеза и некие транзиторные изменения в общем анализе крови. Следует отметить, что пациенты с ОВИН при тяжелых гастроинтестинальных проявлениях сами об этом говорят редко, приходится задавать наводящие вопросы. Наиболее известный симптомокомплекс ОВИН – рецидивирующие синопульмональные инфекции – за исключением однократной бронхопневмонии отсутствовал. Считается, что нарушения Т-клеток более характерны именно для неинфекционных симптомов ОВИН и ассоциируются с более высоким риском летальности, степень этих нарушений также коррелирует с летальностью и 5-летней выживаемостью [6, 16]. На этом основании высказано предположение, что часть таких больных с серьезными дефектами в Т-клеточном звене следует отнести к группе комбинированных иммунодефицитов с поздним дебютом [16]. В 2019 г. Европейское общество иммунодефицитов (ESID) после уточнения критериев ОВИН переквалифицировало 8% взрослых и 27% детей, включенных в Европейский регистр, в 22 других вида иммунодефицитов (главным образом, на основании молекулярно-генетических исследований).

Таким образом, это клиническое наблюдение подтверждает сложности со своевременной диагностикой ОВИН. По данным литературы, задержка с постановкой диагноза в среднем составляет 10,5–14,5 года и лишь у 10,5% больных диагноз устанавливают в течение 1 года после начала заболевания [5, 17].

Основным методом лечения больных с ОВИН является пожизненная заместительная терапия препаратами Ig для внутривенного введения. Разработаны более удобные лекарственные формы для подкожного применения, но в России они только появились и широко не используются. Учитывая очень низкий уровень IgG, была рекомендована терапия в насыщающем режиме (40 г ежемесячно) с контролем претрансфузионного уровня, после достижения уровня 5 г/л коррекция дозы из расчета 400 мг/кг ежемесячно. Сначала данные рекомендации не были выполнены в полном объеме, фактически пациентка получила однократно 30 г препарата, а затем по 5 г ежемесячно. Претрансфузионный уровень IgG – 1,2 г/л. В результате через несколько месяцев у нее развилась двусторонняя пневмония, после этого терапия была скорректирована. Дополнительно рекомендованы ежегодная компьютерная томография органов грудной клетки (для своевременной диагностики интерстициальной болезни легких,

гранулематозных изменений), наблюдение гематолога и гастроэнтеролога по месту жительства с проведением всех необходимых инструментальных исследований.

Заключение

Конечно, можно и нужно проводить разнообразные исследования, касающиеся молекулярно-генетических механизмов и особенностей иммунопатогенеза ПИД, но в итоге все это делается для реального выхода в рутинную клиническую практику. К сожалению, в отношении большинства ПИД, в том числе и ОВИН, особенно у взрослых, можно констатировать, что практикующие врачи до сих пор их не рассматривают при проведении дифференциального диагноза. Элементарный лабораторный анализ с определением фракций белков может стать отправной точкой для последующей оценки содержания сывороточных Ig, более детального сбора анамнеза и назначения дополнительных инструментальных исследований. Несоблюдение режима заместительной терапии препаратами Ig для внутривенного введения чревато серьезными осложнениями, вплоть до летального исхода.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Seidel MG, Kindle G, Gathmann B et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7 (6): 1763–70.
- Щербина А.Ю., Кузьменко Н.Б. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах. 2017; 3: 51–57. [Shherbina A.Yu., Kuz'menko N.B. Klassifikatsiya pervichnykh immunodefitsitov kak otrazhenie sovremennykh predstavlenij ob ih patogenezе i terapevicheskikh podhodah. 2017; 3: 51–7 (in Russian).]
- Gupta A Primary Immunodeficiency Disorders: Where Do We Stand? *Indian J Pediatr* 2019; 86 (10): 873–4.
- Васильева М.М., Сай И.А. Первичные иммунодефициты с преимущественным нарушением синтеза антител. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2021; 4: 24–32. [Vasil'eva M.M., Saj I.A. Pervichnye immunodefitsity s preimushhestvennym narusheniem sinteza antitel. *Zdravoohranenie Dal'nego Vostoka*. 2021; 4: 24–32 (in Russian).]
- Ягудина Л.А., Хакимова Д.М. Общая переменная иммунная недостаточность в клинической практике. *Казанский медицинский журнал*. 2015; 96 (2): 249–52. [Jagudina L.A., Hakimova D.M. Obshhaja variabel'naja immunnaja nedostatochnost' v klinicheskoy praktike. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2015; 96 (2): 249–52 (in Russian).]
- Белевцев М.В., Шитикова М.Г., Гурьянова И.Е. и др. Иммунологические и генетические особенности общей переменной иммунной недостаточности у детей и взрослых в Республике Беларусь. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2019; 1 (21): 104–11. [Belevcev M.V., Shitikova M.G., Gur'janova I.E. et al. Immunologicheskie i geneticheskie osobennosti obshhej variabel'noj immunoj nedostatochnosti u detej i v roslyh v Respublike Belarus'. *Mediko-biologicheskie problemy zhiznedateljnosti*; 2019; 1 (21): 104–11 (in Russian).]
- Yazdani R, Habibi S, Sharifi S et al. Common variable immunodeficiency: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, classification and management. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020; 30 (1): 14–34.
- Mouillot G, Carmagnat M, Gerard L et al. B-cell and T-cell phenotypes in COVID patients correlate with clinical phenotype of the disease. *J Clin Immunol* 2010; 30 (5): 746–55.
- Azizi G, Rezaei N, Kiaee F et al. T-cell abnormalities in common variable immune deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; 26 (4): 233–42.
- Sakia B, Gupta S. Common variable immunodeficiency. *Indian J Pediatr* 2016; 83 (4): 338–44.
- Fernando SL, Jang HS-I, Li J. The immune dysregulation of common variable immunodeficiency disorders. *Immunol Lett* 2021; 230: 21–6.
- Караулов А.В., Сидоренко И.В., Капустина А.С. Совершенствование верификации и тактики ведения первичного иммунодефицита – общей переменной иммунной недостаточности у взрослых. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2011; 3: 32–41. [Karaulov A.V., Sidorenko I.V., Kapustina A.S. Sovershenstvovanie verifikatsii i taktiki vedenija pervichnogo immunodefitsita – obshhej variabel'noj immunoj nedostatochnosti u vzroslyh. *Immunopatologija, allergologija, infektologija*. 2011; 3: 32–41 (in Russian).]
- Sanchez LA, Maggadottir SM, Pantell MS et al. Two sides of the same coin: pediatric-onset and adult-onset common variable immune deficiency. *J Clin Immunol* 2017; 37 (6): 592–602.
- Giovanetti A, Pierdominici M, Mazetta F et al. Unravelling the complexity of T-cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *J Immunol* 2007; 178 (6): 3932–43.
- Шабашова Н.В., Филиппова И.В., Учеваткина А.Е., Фролова Е.В. ОВИН у взрослых. *Терапевтический архив*. 2016; 82 (11): 94–8. [Shabashova N.V., Filippova I.V., Uchevatkina A.E., Frolova E.V. OVIN u vzroslyh. *Ter. Arkh*. 2016; 82 (11): 94–8 (in Russian).]
- Bertinchamp R, Gerard L, Boutboul D et al. Exclusion of patients with severe N-cell defect improves the definition of common variable immunodeficiency. *J Allergy Immunol Pract* 2016; 4 (6): 1147–57.
- Dong J, Liaq H, Wen D, Wanq J. Adult common immunodeficiency. *Am J Med Sci* 2016; 351 (3): 239–43.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Москалец Оксана Владимировна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. биомедицинских методов исследований ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. E-mail: 6816000@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6118-6465

Oksana V. Moskalets – Cand. Sci. (Med.), Moscow Regional Research and Clinical Institute. E-mail: 6816000@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6118-6465

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.08.2022

Поражение легких при лимфоме Ходжкина

Л.И. Дворецкий¹, Н.В. Дубровская²

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

² ООО «Медилукс» сеть клиник «MedSwiss», Москва, Россия
dvoretski@mail.ru

Аннотация

Приводится описание больного лимфомой Ходжкина с поражением легких. Заболевание дебютировало респираторной клинической симптоматикой и рентгенологическими признаками легочной инфильтрации с распадом при отсутствии периферической лимфоаденопатии. Диагноз был установлен при морфологическом исследовании резецированного пораженного участка легкого. Выполненная позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией всего тела, позволила уточнить распространенность опухолевого процесса (выявление метаболически активных периферических – шейных и подмышечных и внутригрудных лимфоузлов). Обсуждается диагностическое значение морфологических и лучевых методов исследования в диагностике лимфомы Ходжкина.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, поражение легких, позитронно-эмиссионная томография.

Для цитирования: Дворецкий Л.И., Дубровская Н.В. Поражение легких при лимфоме Ходжкина. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 3: 64–68. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00138

Pulmonary lesion associated with Hodgkin's lymphoma

Leonid I. Dvoretzky¹, Nelly V. Dubrovskaya²

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

² Medilux, MedSwiss Clinic Network, Moscow, Russia
dvoretski@mail.ru

Abstract

The case of a patient with pulmonary Hodgkin's lymphoma is presented. The disease debuted with respiratory symptoms and radiological signs of the cavitating pulmonary infiltrate with no peripheral lymphadenopathy. The diagnosis was established based on morphological study of the damaged area after lung resection. Whole body PET/CT made it possible to clarify the extent of the tumor by identification of metabolically active peripheral (cervical and axillary) and intrathoracic lymph nodes. The role of morphological and radiological assessment methods in the diagnosis of Hodgkin's lymphoma is discussed.

Key words: Hodgkin's lymphoma, pulmonary lesion, positron emission tomography.

For citation: Dvoretzky L.I., Dubrovskaya N.V. Pulmonary lesion associated with Hodgkin's lymphoma. Clinical review for general practice. 2022; 3: 64–68. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00138

Поражение легких (ПЛ) при лимфоме Ходжкина (ЛХ) наблюдается у 15–40% больных и является результатом распространенности процесса (IV стадия заболевания с экстранодальным поражением) или возникает как первичное ПЛ при ЛХ (ЛХПЛ) [1]. В ряде случаев ЛХ может начинаться с первичной экстранодальной локализации (желудок, центральная нервная система, легкие и др.). За 80-летний период (1927–2006 гг.) описано лишь около 70 случаев ЛХПЛ [2], составляющих 3,6% среди всех случаев первичных экстранодальных лимфом [3]. Наиболее частым морфологическим вариантом ЛХПЛ является нодулярный склероз, составляющий 60–70% [4]. Критериями ЛХПЛ являются:

- морфологическая картина ЛХ;
- ограниченное ПЛ с минимальным вовлечением (или без такового) медиастинальных лимфоузлов;
- исключение поражения отдаленных лимфоузлов, по данным клинико-инструментального обследования [3–5].

У данной категории пациентов врач сталкивается с двумя диагностическими проблемами – определение

характера ПЛ (верификация ЛХ) и установление первичного или вторичного характера ПЛ (стадия заболевания). Решение первой проблемы требует целенаправленного диагностического поиска, а второй – обязательного использования наиболее информативных методов исследования, позволяющих выявить клинически не определяемые лимфоузлы или другие локализации ЛХ. В качестве иллюстрации указанных проблем диагностического поиска приводим клиническое наблюдение.

Больной С., 42 лет, считает себя больным с 16.10.2021, когда повысилась температура тела до 38 °С, появился кашель. Диагностирована острая респираторная вирусная инфекция. Назначена симптоматическая терапия, однако состояние не улучшалось, сохранялись повышенная температура и кашель с отделением небольшого количества светлой мокроты. На компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлен легочный инфильтрат в верхней доле левого легкого (рис. 1–3), в связи с чем больной был госпитализирован в ГКБ им. И.В. Давыдовского.

Рис. 1. КТ органов грудной клетки (28.10.2021).
Fig. 1. Chest CT (28.10.21).

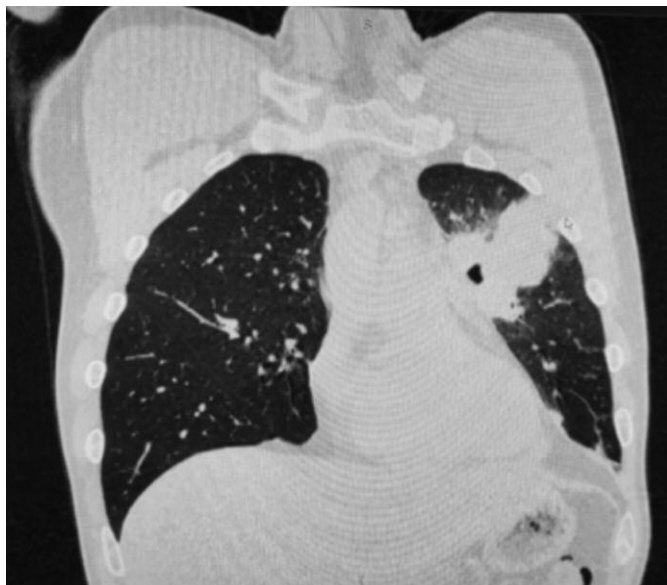
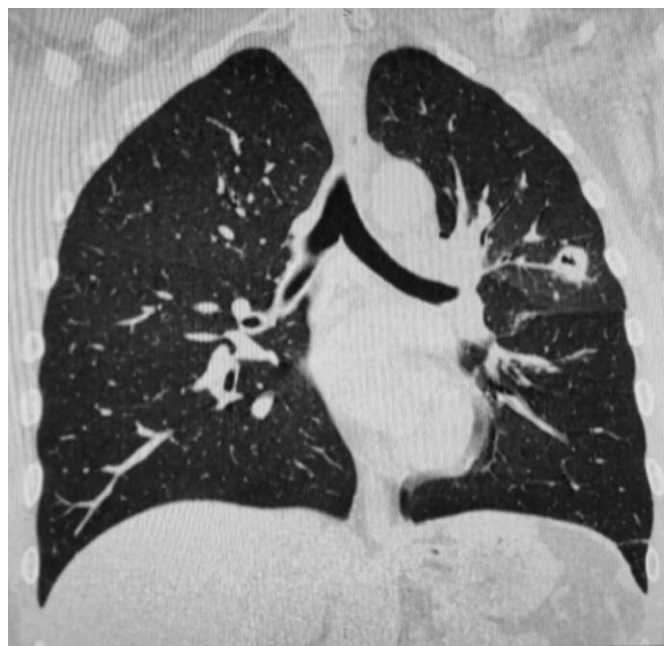


Рис. 2. КТ органов грудной клетки (28.10.2021).
Fig. 2. Chest CT (28.10.21).



По данным анамнеза, страдает артериальной гипертонией. Получает гипотензивную терапию. В октябре 2020 г. перенес новую коронавирусную инфекцию. Курит, индекс курения – 10 пачка/лет.

Объективно: состояние средней тяжести. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечная система без особенностей. При аускультации легких везикулярное дыхание с бронхиальным оттенком слева в проекции верхней доли. Там же участок влажных мелкопузырчатых хрипов. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений – 88/мин. Артериальное давление – 140/80 мм рт. ст., печень и селезенка не увеличены. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Рис. 3. КТ органов грудной клетки (28.10.2021).
Fig. 3. Chest CT (28.10.21).



Общий анализ крови: Нb – 122 г/л, эритроциты – $4,41 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $16,7 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 1, палочкоядерные – 10, сегментоядерные – 79, лимфоциты – 6, моноциты – 4, тромбоциты – 442×10^9 /л. Биохимический анализ крови без отклонений от нормы. С-реактивный протеин – 126 мг/л.

КТ органов грудной полости 28.10.2021. В верхней доле левого легкого, преимущественно в S3-сегменте определяется участок консолидации, плотно прилежащий к плевре и перикарду, размерами 75×75×56 мм без симптома «воздушной бронхограммы» (со слепо заканчивающимся субсегментарным V3 бронхом), с нечеткими тяжистыми контурами, гетерогенный за счет наличия полости размерами 12×15×16 мм. Данный участок окружен гетерогенным, среднеинтенсивным облаковидным уплотнением. Отмечается инфильтрация перикардиальной клетчатки в данной зоне. Также визуализируются множественные аналогичные участки в S1/2, S6 левого легкого, максимальным размером 19 мм в диаметре с полостью 6 мм в S1/2, расположенные преимущественно периваскулярно. Трахея и остальные крупные бронхи не деформированы, прослеживаются до субсегментарного уровня. Средостение не смещено. Увеличенные внутригрудные лимфатические узлы максимальным размером 17×24 мм. Минимальный выпот в левой плевральной полости. Заключение. КТ-картина центрального образования с распадом, с параканкрозной пневмонией и вторичным очаговым поражением паренхимы левого легкого. Дифференцировать с деструктивной левосторонней пневмонией (менее вероятно). Внутригрудная лимфоаденопатия. Инфильтрация перикардиальной клетчатки – вероятно инвазия. КТ органов грудной клетки с контрастным усилением (рис. 4).

В S4 левого легкого определяется участок перибронхиальной консолидации, прилежащий к костальной

Рис. 4. КТ органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием (31.10.2021).

Fig. 4. Chest CT, bolus tracking (31.10.21).

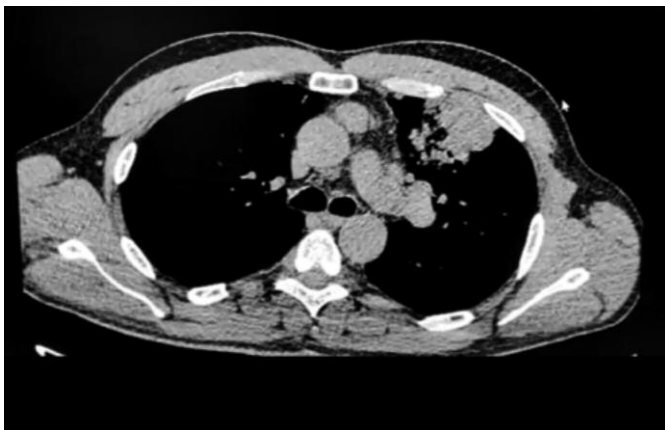
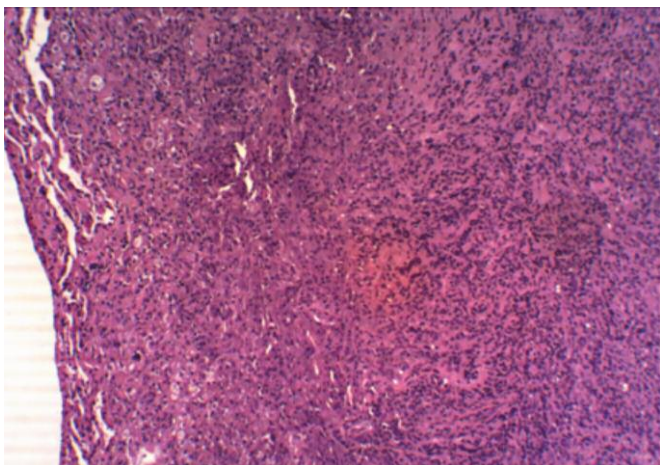


Рис. 5. Опухолевые структуры, располагающиеся среди легочной ткани.

Fig. 5. Masses found in lung tissue.

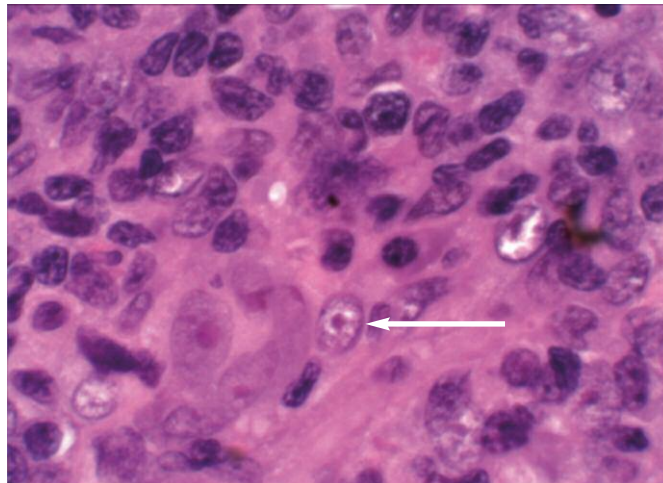


плевре, общими размерами 65×83×68 мм, в структуре которого визуализируется сухая деструктивная полость размерами 10×24×15 мм, просветы В4-5 сужены, прослеживаются. В окружающей паренхиме верхней доли и апикальных отделах S6 левого легкого многочисленные очаговые уплотнения по типу консолидации округлой формы размерами от 6 до 20 мм. Некоторые из них с признаками распада, наличием полостей деструкции с жидкостным содержимым. Аналогичный жидкостный участок определяется также в S5 слева. В полости перикарда жидкость шириной слоя до 10 мм. Заключение: КТ-картина изменений в S4 левого легкого требует дифференциальной диагностики между деструктивной пневмонией с очагами отсева и опухолевым процессом с распадом. Малый гидроперикард. Регионарная лимфоаденопатия средостения.

Больному назначена антибактериальная терапия (рифампицин, сульцеф) без существенного клинического эффекта и динамики рентгенологической картины. В связи с неясным окончательным диагнозом больной был переведен в туберкулезную больницу. По данным обследования (микробиологическое исследование БАЛЖ, диаскин-тест, ПЦР-диагностика), туберкулез легких был исключен. 06.12.2021 выполнена с диагно-

Рис. 6. Инфильтрат из лимфоцитоподобных клеток и гистиоцитов, среди которых располагаются LP-клетки (крупные клетки с многодольным ядром, тонкой ядерной мембраной, мелкими или укрупненными ядрышками. Клетки типа «попкорна»). Обозначена стрелкой.

Fig. 6. Infiltrate of lymphocyte-like cells and histiocytes, among which there are LP cells (large cells with multi-lobed nuclei, thin nuclear membranes, small or enlarged nucleoli. "Popcorn" cells). Denoted by arrow.



стической целью видеоторакоскопической резекции S4 левого легкого.

Морфологическое исследование удаленного участка легкого: классический вариант лимфомы Ходжкина, нодулярный склероз (рис 5, 6).

Иммуногистохимия (централизованное патолого-анатомическое исследование по профилю «Онкология»). В крупных (многоядерных) опухолевых клетках выявлена положительная экспрессия CD30, PAX5, MUM1, отрицательная экспрессия Pan CK (AE1/AE3), CD45, CD20, ALK, EMA, CD43, CD10, CD4, CD8. Заключение: морфологическая картина и иммунофенотип опухоли соответствуют классической лимфоме Ходжкина.

С целью определения распространенности процесса (стадия ЛХ) выполнена позитронная эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ), по данным которой выявлены гиперметаболические активные шейные и аксиллярные лимфатические узлы слева, медиастинальные и левые предперикардальные лимфоузлы, билатеральные гиперметаболически активные очаги в легких с кавитацией билатерально. Для проведения лечения больной был госпитализирован 02.02.2022 (через 3 мес после первого обращения к врачу!) в специализированное учреждение.

Обсуждение

Особенностью данного случая является дебют заболевания с клинико-рентгенологической картиной ПЛ, что определяло круг диагностического поиска (деструктивная пневмония, опухолевый процесс, туберкулез). С учетом отсутствия эффекта от антибактериальной терапии, а также результатов исследования для исключения туберкулеза легких (отсутствие микобактерий в БАЛЖ, отрицательные результаты посева, диаскин-теста, ПЦР-теста) проведена резекция S4-сегмента левого

легкого с диагностической целью. По данным морфологического исследования, диагностирована ЛХ (морфологический вариант – нодулярный склероз), подтвержденная результатами иммуногистохимического исследования: положительная экспрессия CD30, PAX5, MUM1 и отрицательная экспрессия Pan CK (AE1/AE3), CD45, CD20, ALK, EMA, CD43, CD10, CD4, CD48.

Трудности дифференциальной диагностики характера ПЛ у данного пациента обусловлены отсутствием типичных (патогномоничных) лучевых признаков ПЛ у больных ЛХ. При ЛХПЛ обычно поражаются верхние отделы легких, в то время как при вторичном ПЛ (IV стадия заболевания) чаще наблюдается милиарный характер поражения без предпочтения зональной локализации. Часто выявляются солитарные массы, альвеолярная консолидация или множественные узлы. Наличие у данного больного полостных образований расширяет круг диагностического поиска [5] и требует исключения деструктивной пневмонии, туберкулеза.

Дальнейший диагностический поиск заключался в определении стадии заболевания. Согласно классификации ЛХ (Анн-Арбор), различают 4 стадии заболевания: I стадия (локальная – поражение лимфатических узлов одной зоны); II стадия (регионарная – поражение лимфатических узлов двух смежных зон по одну сторону диафрагмы); III стадия (генерализованная – поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы); IV стадия (диффузная – поражение внутренних органов – легкие, печень, костный мозг и др.). В зависимости от наличия или отсутствия клинической симптоматики (лихорадка, потливость, кожный зуд и др.) каждая стадия подразделяется на фазы: «А» – отсутствие симптомов и «В» – наличие симптомов. Случаи с первичной экстранодальной локализацией обозначаются как «Е» с указанием распространенности (стадии заболевания). Согласно Анн-Арборской классификации случаи ЛХ с ПЛ обозначаются как стадия IЕ (изолированное ПЛ, в том числе двустороннее), стадия II 1Е (ПЛ и бронхопульмональных лимфоузлов), стадия II 2Е (ПЛ и медиастинальных лимфатических узлов), стадия II 2EW (ПЛ и грудной стенки или диафрагмы), стадия III (ПЛ и лимфатических узлов ниже диафрагмы), стадия IV (диффузная) [6].

У данного больного наличие ПЛ и увеличенных медиастинальных лимфатических узлов при отсутствии увеличения периферических лимфатических узлов позволяло предварительно диагностировать II стадию 2Е (ПЛ и медиастинальные лимфатические узлы). Однако при ПЭТ/КТ были выявлены метаболически ак-

тивные шейные и подмышечные лимфатические узлы, что соответствовало стадии II 2EW. Поэтому ПЛ у пациента с ЛХ не соответствовало критериям ЛХПЛ [2, 4, 7] и было квалифицировано как «вторичное» (IV стадия – диффузная с поражением внутренних органов). В итоге заключительный клинический диагноз был сформулирован следующим образом: С81.1 Классическая лимфома Ходжкина, нодулярный склероз с поражением обоих легких (преимущественно левого с распадом), левых шейных, подмышечных и внутригрудных лимфоузлов. Стадия IV-ЕВ. Стадия IV II клиническая группа.

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение свидетельствует о диагностическом значении инвазивных методов исследования, в частности резекции патологических участков легкого для морфологического исследования. Поскольку диагноз ЛХ базируется на результатах морфологического исследования, такой подход считается оптимальным у больных неясными легочными инфильтратами с подозрением на лимфопролиферативные заболевания [8, 9], что подтверждает данное наблюдение.

Другим аспектом диагностического поиска у больных ЛХ является уточнение стадии заболевания, что определяет терапевтическую тактику и прогноз. С этой целью всем пациентам с установленным диагнозом ЛХ рекомендуется при наличии возможности выполнять позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ) всего тела с туморотропными радиофармпрепаратами фтордезоксиглюкозой [10]. ПЭТ/КТ является высокоинформативным диагностическим методом, позволяющим не только уточнить стадию, но и более точно определить локализацию очагов поражения. Проведение ПЭТ/КТ у обсуждаемого пациента с ПЛ позволило уточнить стадию ЛХ, что свидетельствует о необходимости использования данного метода исследования с целью выявления метаболически активных периферических лимфатических узлов, нормальные размеры которых не позволяют их выявить при клиническом обследовании больных.

Во избежание затягивания диагностического поиска, как это имело место у нашего пациента, вышеуказанные методы (резекция участков легкого для морфологического исследования и ПЭТ/КТ для уточнения стадии заболевания) должны использоваться как можно раньше с целью своевременной диагностики и назначения лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Lowenthal BM, Xu X, Subash M, Jih LJ. Hodgkin's lymphoma with unusual pulmonary presentations: Reporting two cases. *Indian J Pathol Microbiol* 2017; 60: 272–4.
- McElnay PJ, Pawade J, Chandratreya L, West D. Giant thoracic mass: an unusual presentation of primary pulmonary Hodgkin's lymphoma. *BMJ Case Rep* 2013; bcr2013200909.
- Homma M, Yamochi-Onizuka T, Shiozawa E et al. Primary pulmonary classical Hodgkin lymphoma with two recurrences in the mediastinum: a case report. *J Clin Exp Hematop* 2010; 50: 151–7. DOI: 10.1136/bcr-2014-204020
- Schild MH, Wong WW, Valdez R, Leis JF. Primary pulmonary classical Hodgkin lymphoma: a case report. *J Surg Oncol* 2014; 110: 341–4. DOI: 10.1002/jso.23624
- Cooksley N, Judge DJ, Brown J. Primary pulmonary Hodgkin's lymphoma and a review of the literature since 2006. *BMJ Case Rep* 2014; bcr2014204020.

6. Parissis H. Forty years literature review of primary lung lymphoma. *J Cardiothorac Surg* 2011; 6: 23. DOI: 10.1186/1749-8090-6-23
7. Tanveer S, El Damati A, El Baz A et al. Primary pulmonary Hodgkin lymphoma. *Rare Tumors* 2015; 7: 5968. DOI: 10.4081/rt.2015.5968
8. Fratoni S, Abruzzese E, Niscola P et al. Primary pulmonary hodgkin lymphoma simulating a mediastinal tumour: an uncommon occurrence. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2013; 5: e2013013.
9. El-Baz A, El-Damati A, Aljehani Y et al. Management of acute necrotizing lung infections: the role of surgery. *Ibnosina J Med BS* 2014; 6: 9–13. DOI: 10.4103/ijmbs.ijmbs_91_19
10. Демина Е.А. и др. Общие принципы диагностики лимфом. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопрлиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М., 2018. [Demina E.A. et al. Obshchie printsipy diagnostiki limfom. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu zlokachestvennykh limfoproliferativnykh zabolevanii; Ed. I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. Moscow, 2018 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

Дубровская Нелли Валерьевна – канд. мед. наук, врач-пульмонолог, ООО «Медилюкс» сеть клиник MedSwiss
Nelly V. Dubrovskaya – Cand. Sci. (Med.), Medilux, MedSwiss Clinic Network

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.08.2022

Формирование цирроза печени после холецистэктомии (клинический разбор)

Е.Ю. Плотникова¹, Е.Н. Баранова^{1,2}, К.А. Краснов^{1,2}

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

² ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», Кемерово, Россия
eka-pl@rambler.ru

Аннотация

Термин «постхолецистэктомический синдром» (ПХЭС) включает гетерогенную группу симптомов и изменений у пациентов, ранее перенесших холецистэктомию. У пациентов с ПХЭС могут отмечаться боли в животе, желтуха или диспептические симптомы. Многие из этих жалоб могут быть связаны с осложнениями, включая повреждение желчных протоков, желчные свищи и оставленные камни в желчных протоках. Поздние осложнения включают рецидивирующие камни в желчных протоках и стриктуры желчных протоков. С ростом числа холецистэктомий, выполняемых в эпоху лапароскопии, число пациентов с ПХЭС также увеличивается. В статье подробно разбирается клинический случай формирования рубцовых изменений холедоха, правого и левого печеночных протоков, которые привели к холестазу и холангиту, а также формированию за 2 года после холецистэктомии к формированию цирроза печени.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, холецистэктомия, постхолецистэктомический синдром, холестаз, холангит, цирроз печени.

Для цитирования: Плотникова Е.Ю., Баранова Е.Н., Краснов К.А. Формирование цирроза печени после холецистэктомии (клинический разбор). Клинический разбор в общей медицине. 2022; 3: 69–72. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00139

Liver cirrhosis formation after cholecystectomy (clinical analysis)

Ekaterina Yu. Plotnikova¹, Evgenia N. Baranova^{1,2}, Konstantin A. Krasnov^{1,2}

¹ Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia;

² Podgorbunsky Regional Clinical Emergency Hospital, Kemerovo, Russia
eka-pl@rambler.ru

Abstract

The term post-cholecystectomy syndrome (PCEC) includes a heterogeneous group of symptoms and changes in patients who have previously undergone cholecystectomy. Patients with PCEC may have abdominal pain, jaundice, or dyspeptic symptoms. Many of these complaints can be related to complications, including bile duct damage, bile fistulas, and left stones in the bile ducts. Late complications include recurrent stones in the bile ducts and bile duct strictures. With the increasing number of cholecystectomies performed during the laparoscopy era, the number of patients with PCEC is also increasing. The article details the clinical case of the formation of scar changes in choledochus, right and left hepatic ducts, which led to cholestasis and cholangitis, as well as the formation of liver cirrhosis two years after cholecystectomy.

Key words: cholelithiasis, cholecystectomy, postcholecystectomy syndrome, cholestasis, cholangitis, liver cirrhosis.

For citation: Plotnikova E.Yu., Baranova E.N., Krasnov K.A. Liver cirrhosis formation after cholecystectomy (clinical analysis). Clinical Review for General Practice. 2022; 3: 69–72. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00139

Желчнокаменная болезнь распространена в мире, она обнаруживается у 10–15% взрослого населения, в возрасте старше 40 лет – у 15–20%, а после 70 лет – более чем у 50% [1]. Лечение ее осложнений существенно увеличивает расходы на здравоохранение. Подавляющее большинство камней желчного пузыря (70–85%) бессимптомно, и не существует надежного метода прогнозирования риска будущих осложнений у отдельных пациентов. Однако существует общее мнение, что холецистэктомию (ХЭ) следует рассматривать только у пациентов с симптомами, связанными с холелитиазом. В этих случаях решения о необходимости выполнения ХЭ и сроках операции зависят от соображений, связанных с рисками, затратами и ожидаемым эффектом на симптоматику. Неизмененные, усугубившиеся или новые симптомы после ХЭ являются серьезной проблемой пациентов [2, 3].

«Постхолецистэктомический синдром» (ПХЭС) – собирательный термин для обозначения всех симптомов после ХЭ. Этот общий термин не является адекватным диагнозом [4, 5], так как ПХЭС требует различных ме-

тодов лечения в зависимости от этиологии. Более того, некоторые симптомы даже не связаны с самой ХЭ. Чтобы установить причину долговременных симптомов после ХЭ и принять решение о надлежащем лечении для облегчения симптомов, необходимо выяснить основную этиологию симптомов. Постоянная боль, или так называемый «синдром после ХЭ», колеблется по частоте от 6 до 47% [6] даже после исключения причинных факторов, таких как оставшиеся камни общего желчного протока или послеоперационный стеноз желчных протоков. Тип операции, открытая или лапароскопическая, не влияет на частоту возникновения этого синдрома [7, 8].

С. Latenstein и соавт. провели систематический обзор 3320 статей, из которых 130 статей включены были по поиску отдаленных симптомов при постхолецистэктомии. Этиологией персистирующих симптомов были резидуальные и вновь образованные камни в желчном пузыре (от 0,2 до 23%), сопутствующие заболевания (от 1 до 65%) и психологический дистресс. Этиологией

впервые возникших симптомов были хирургические осложнения (1–3%) и физиологические изменения (16–58%). О дисфункции сфинктера Одди сообщалось как о персистирующих, так и эпизодических симптомах (от 3 до 40%) [9].

Повреждение желчных протоков является наиболее опасным хирургическим осложнением [10, 11]. У пациентов может развиваться боль в верхней части живота с желтухой, лихорадкой и, возможно, сепсисом [12]. Даже если повреждение желчного протока лечится хирургическим или эндоскопическим вмешательством, стриктуры могут привести к долгосрочным симптомам боли и обструкции желчевыводящих путей [13, 14]. Боль или дискомфорт из-за поздних послеоперационных осложнений могут быть вызваны инфекциями, проблемами с заживлением ран или грыжей в месте установления троакара [15, 16].

В нашей клинической практике мы столкнулись со случаем ПХЭС, который привел в течение 2 лет к значительному ухудшению качества жизни, формированию цирроза печени через 2 года после ХЭ. У пациентки С., 46 лет, с августа 2019 г. появились жалобы на боль тупого характера в правом подреберье, желтушность кожных покровов и склер, зуд кожных покровов. При лабораторном обследовании выявлено изменение ряда показателей: общий билирубин 98 мкмоль/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 84 МЕ/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 57 МЕ/л, γ -глутамилтрансфераза (ГГТ) – 198 МЕ/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) – 19 МЕ/л. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) выявило увеличение поперечного (более 4 см) и продольных (более 8 см) размеров печени, утолщение стенки желчного пузыря до 8 мм, выраженный отек перивезикальной клетчатки; высокоэхогенные очаги в области общего желчного протока; сужение сфинктера Одди. 07.08.2019 пациентку госпитализировали в экстренном порядке с клиникой механической желтухи в отделение печеночной хирургии больницы №5 г. Новокузнецк с диагнозом: желчнокаменная болезнь, инфильтративный гангренозный холецистит, перивезикальный абсцесс, холедохолитиаз, стеноз большого дуоденального сосочка, механическая желтуха. 07.08.2019 выполнена эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография, эндоскопическая папиллосфинктеротомия, эндопротезирование холедоха. На фоне лечения желтуха регрессировала. 10.08.2019 выполнена операция – чрезкожная чрезпеченочная холецистостомия под контролем УЗИ. В послеоперационном периоде сохранялась гипертермия, которая была расценена как острый холецистит. 17.08.2019 выполнена операция – лапароскопическая ХЭ, интраоперационная холангиография, удаление эндопротеза холедоха, дренирование брюшной полости. Со слов больной, в течение первых 7 сут после хирургического вмешательства сохранялась гипертермия до 38–39°C. Послеоперационный период осложнился нагноением раны пупочной области, желчеистечением по страховому дренажу до 15 мл/сут. Рана очистилась,

желчеистечение по дренажу прекратилось, дренаж удален. Выписана 13.09.2019 с рекомендациями на амбулаторный этап.

После выписки из стационара пациентка периодически отмечала боли в правом подреберье ноющего характера без иррадиации, дискомфорт в эпигастрии, с приемом пищи четко не связывала, периодически были фебрильная температура с ознобами и проливными потами, кожный зуд. Неоднократно лечилась амбулаторно с некоторой положительной динамикой. В ноябре 2020 г. появились иктеричность кожных покровов, субфебрилитет, ноющие боли в правом подреберье, зуд кожи. В декабре 2020 г. по УЗИ ОБП выявлены признаки внутрипеченочной билиарной гипертензии и холангита. Проводилось амбулаторное лечение (спазмолитики, антибиотики) с умеренной положительной динамикой. С января 2021 г. отметила резкое ухудшение состояния: повышение температуры тела до 40°C, усиление болей в правом подреберье и кожного зуда. 06.01.2021 на микрорезонансной томографии органов брюшной полости с холангиографией выявлена МР-картина состояния после ХЭ, киста печени, холангит. 01.02.2021 госпитализирована в экстренном порядке в отделение печеночной хирургии больницы №5 г. Новокузнецка, где находилась до 09.02.21 с диагнозом: холестатический гепатит неясной этиологии. В лабораторных анализах: увеличение СОЭ, лейкоцитоз со сдвигом влево, общий билирубин – 133 мкмоль/л, прямой билирубин – 80 мкмоль/л, АСТ – 160 МЕ/л, АЛТ – 125 МЕ/л, ЩФ – 1146 МЕ/л, ГГТ – 236 МЕ/л. Проводилась терапия – спазмолитики, антибиотики, гепатопротекторы. Проведена эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография с диагностической целью: пассаж желчи не был нарушен, но после процедуры отмечено вновь повышение билирубина до 120 мкмоль/л. После курса консервативной терапии явления холестаза не были купированы. Пациентка для дальнейшего лечения и дообследования переведена в отделение гастроэнтерологии ГKB №1 г. Новокузнецка, где находилась с 09.02.2021 по 19.02.2021 с диагнозом: вторичный рецидивирующий бактериальный холангит, реактивный гепатит умеренной степени активности. При дообследовании маркеры аутоиммунного гепатита, билиарного и холестатического первичных холангитов отрицательны, признаков портальной гипертензии не выявлено, по УЗИ – уплотнение стенок внутрипеченочных желчных протоков, холедох 11–12 мм, заполнен неоднородным содержимым, камней не выявлено, внутрипеченочные протоки не расширены, портальной гипертензии нет. В отделении проведена консервативная терапия, отмечено умеренное улучшение в виде уменьшения болей в правом подреберье, снижения температуры. Иктеричность и кожный зуд несколько уменьшились.

В мае 2021 г. стали нарастать кожный зуд, иктеричность склер и кожных покровов, умеренные без иррадиации боли в правом подреберье, фебрильная лихорадка с проливным потом и ознобами, ахолия кала. Госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение

ние ГАУЗ НГКБ №1 г. Новокузнецка с 1.06.2021 с диагнозом: вторичный склерозирующий холангит. В лабораторных анализах: общий билирубин – 90 мкмоль/л, АСТ – 81 МЕ/л, АЛТ – 61 МЕ/л, ЩФ – 23 МЕ/л, ГГТ – 217 МЕ/л. Были выявлены положительные цитозольные антитела иммуноглобулина (Ig) G к растворимому антигену печени (SLA/LP). По УЗИ: признаки билиарной гипертензии и холедохолитиаза не выявлены. По микрорезонансной томографии ОБП с билиарным контрастом: внутрипеченочные желчные протоки не расширены, общий печеночный проток – 5–6 мм, стенки его неровные, желчный пузырь удален, неравномерное сужение холедоха до 2 мм, нитевидный просвет, стенки волнообразно деформированы, утолщены, конкрементов нет; признаки холангита. В стационаре: дезинтоксикационная терапия, спазмолитики, антибактериальная терапия метронидазолом, урсодезокси-холевая кислота (УДХК). На фоне лечения наблюдалось уменьшение холестаза, выписана на амбулаторное лечение 16.06.2021.

Через несколько недель снова стала нарастать описанная симптоматика, состоялась телефонная консультация с профессором Е.Ю. Плотниковой. Учитывая неясный диагноз, рецидивирующий характер желтухи и холестаза с признаками холангита, отсутствие явной подпеченочной билиарной гипертензии, пациентке С. была рекомендована госпитализация в гастроэнтерологическое отделение Кузбасского гепатологического центра (КГЦ) ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского» для уточнения диагноза и подбора адекватного лечения. 21.09.2021 при госпитализации в КГЦ при осмотре: пациентка нормального питания, рост 160 см, масса тела 65 кг. Кожные покровы желтушны, с зеленоватым оттенком, склеры иктеричны. Живот обычной формы, рубцы после лапароскопической ХЭ, несколько расширены подкожные вены. Печень +2 см ниже реберной дуги, плотная, край острый. При лабораторном обследовании 22.09.2021 выявлено (приводим актуальные показатели): РНК COVID-19 методом полимеразной цепной реакции – не обнаружен; СОЭ – 66 мм/ч; гемоглобин – 102 г/л; лейкоциты – $14,2 \times 10^9$; эритроциты – $3,77 \times 10^{12}$; цветовой показатель – 0,82; общий белок – 73 г/л; альбумины – 35,07% (N 46,9–61,4); протромбиновый индекс – 61%; билирубин общий – 171,3 мкмоль/л; билирубин связанный – 91,6 мкмоль/л; холестерин общий – 10,2 ммоль/л; триглицериды – 2,06 мм/л; АСТ – 157 МЕ/л; АЛТ – 91 МЕ/л; ЩФ – 1169 МЕ/л; ГГТ – 422 МЕ/л; С-реактивный белок (латекс-агглютинация) – 96 мг/л; иммуноферментный анализ крови на описторхов IgM и IgG – отрицательно; другие лабораторные анализы крови, общий анализ мочи и копрограмма без изменений.

УЗИ ОБП 22.09.2021: свободной жидкости в брюшной полости нет. Косой вертикальный размер печени – 148 мм (норма до 150 мм), контуры ровные, структура диффузно неоднородная, средней эхогенности. Желчный пузырь удален. Общий желчный проток – 6 мм.

Внутрипеченочные желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа нормальных размеров, контуры ровные, структура диффузно неоднородная, повышенной эхогенности, проток 1 мм. Селезенка 115×38 мм, структурно не изменена. Эзофагогастроуденоскопия 22.09.2021: рефлюкс-эзофагит. Степень поражения 1 по классификации Савари–Миллера. Эндоскопические признаки недостаточности кардии. Хронические эрозии в антральном отделе желудка. При фиброэластометрии печени 27.09.2021 выявлено F4=21 мПа, что соответствует циррозу печени. 29.09.2021 мульти-спиральная компьютерная томография (КТ) ОБП с болюсным контрастированием: умеренная гепатоспленомегалия. Диффузные изменения печени по типу умеренно выраженного жирового гепатоза. КТ-картина неравномерного расширения внутрипеченочных желчных протоков с реактивным контрастным усилением окружающей паренхимы (вероятно, как следствие воспалительного процесса), утолщения стенок крупных внутрипеченочных протоков – данные изменения, вероятно, являются проявлением холангита по типу склерозирующего холангита. Единичные гиперваскулярные образования печени.

На фоне лечения (УДХК, спазмолитики, кислотосупрессоры, дезинтоксикационная терапия, антибиотики) была добавлена небольшая доза 30 мг преднизолона, так как не исключалось аутоиммунное поражение печени. На фоне кортикостероидов опять появились фебрильная лихорадка и другие признаки холангита. Пациентка С. 07.10.2021 переведена в отделение хирургии КГЦ. Лабораторные показатели от 07.10.2021: билирубин общий – 114 мкмоль/л; билирубин связанный – 63,8 мкмоль/л; холестерин общий – 8,4 ммоль/л; АСТ – 110 МЕ/л (5–37); АЛТ – 80 МЕ/л; ЩФ – 650 МЕ/л; ГГТ – 396 МЕ/л. 12.10.2021 выполнена магнитно-резонансная томография–магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРТ-МРХПГ), заключение: МР-картина наличия следов жидкости в брюшной полости. Умеренная билиарная гипертензия. Состояние после ХЭ.

15.10.2021 проведена операция: лапаротомия; биопсия печени; транспеченочное дренирование печени; дренирование брюшной полости. Под эндотрахеальным наркозом вскрыта брюшная полость. В брюшной полости около 500 мл асцитической жидкости, эвакуирована. Печень мелкобугристая, больших размеров. Выраженный фиброз печеночно-двенадцатиперстной связки. Проведена холедохотомия. В области правого и левого долевых протоков определяется препятствие (рубцовая стриктура до сегментарных желчных протоков). Выполнено дренирование долевых протоков. Интраоперационно подтверждены цирроз печени и признаки высокой билиарной стриктуры, гнойный холангит.

Послеоперационный период протекал тяжело на фоне холангита и гепатоцеллюлярной недостаточности. На фоне проводимой терапии явления гепатоцеллюлярной недостаточности разрешились. Лабораторные показатели в динамике 10.11.2021: протромбиновый индекс – 89%; международное нормализованное

отношение – 1,12; фибриноген в плазме – 3,3 г/л; СОЭ – 30 мм/ч; гемоглобин – 141 г/л; лейкоциты – $10,9 \times 10^9$; эритроциты – $5,2 \times 10^{12}$; цветовой показатель – 0,9; билирубин общий – 90,7 мкмоль/л; билирубин связанный – 53,7 мкмоль/л; общий белок – 79 г/л; АСТ – 52 МЕ/л; АЛТ – 31 МЕ/л; ЩФ – 282 МЕ/л; ГГТ – 262 МЕ/л; С-реактивный белок – 48 мг/л. 30.10.2021 МРТ-МРХПГ заключение: состояние после ХЭ, эндопротезирование общего желчного протока, чрезкожная чрезпеченочная холецистостомия; следы жидкости в брюшной полости; гепатоспленомегалия; МР-картина умеренной внутрипеченочной билиарной гипертензии, сужения внепеченочных желчных путей. 12.11.2021 пациентка С. выписана на амбулаторное лечение с рекомендациями, в том числе – присвоение инвалидности.

Таким образом, у пациентки С. 46 лет после ХЭ сформировались рубцовые изменения в области холедоха, правого и левого печеночных протоков, которые привели к длительному сначала «мягкому», а впоследствии клинически выраженному холестатическому поражению печени и тяжелому холангиту, которые, в свою очередь, привели к формированию цирроза

печени. Многочисленные поиски аутоиммунного поражения печени, даже при единичном выявлении SLA/LP, который в динамике оказался отрицательным, не подтвердили такового заболевания печени. Только хирургическое пособие – дренирование левого и правого печеночных протоков смогло улучшить ситуацию: купировать нарастающий холестаз и персистирующий холангит. В настоящий момент у пациентки С. остаются дренажи в печеночных протоках, она сцеживает и фильтрует выделяемую желчь, а потом принимает ее с пищей. Также ей постоянно нужно ухаживать за дренажами – промывать и фиксировать их, а каждые 3 мес менять. Качество жизни С. очень низкое. Пациентка С. принимает УДХК в дозе не менее 10 мг/кг массы тела, поливитамины, в том числе жирорастворимые и «поставлена» в лист ожидания на трансплантацию печени. Авторы статьи очень надеются, что трансплантация печени вернет пациентку С. к нормальной жизни и значительно улучшит ее качество.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Агаева М.В., Макиева Р.И., Хинчагова О.А. Анализ динамики холецистэктомии при желчнокаменной болезни в г. Владикавказе. *Молодой ученый*. 2021; 26 (368): 91–2. [Agaeva M.V., Makieva R.I., Khinchagova O.A. Analiz dinamiki kholestsistektomii pri zhelchnokamennoi bolezni v g. Vladikavkaze. *Molodoi uchenyi*. 2021; 26 (368): 91–2 (in Russian).]
2. Berger MY, van der Velden JJ, Lijmer JG et al. Abdominal symptoms: do they predict gallstones? A systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 70–6. DOI: 10.1080/003655200750024560
3. Sakorafas HG, Milingos D, Peros G. Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1313–25. DOI: 10.1007/s10620-006-9107-3
4. Shin Y, Choi D, Lee KG et al. Association between dietary intake and postlaparoscopic cholecystectomy symptoms in patients with gallbladder disease. *Korean J Intern Med* 2018; 33 (4): 829–36. DOI: 10.3904/kjim.2016.223
5. Isherwood J, Oakland K, Khanna A. A systematic review of the aetiology and management of post cholecystectomy syndrome. *Surgeon* 2019; 17 (1): 33–42. DOI: 10.1016/j.surge.2018.04.001
6. Peterli R, Schuppisser JP, Herzog U et al. Prevalence of postcholecystectomy symptoms: long-term outcome after open versus laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 2000; 24: 1232–5. DOI: 10.1007/s002680010243
7. McMahon AJ, Ross S, Baxter JN et al. Symptomatic outcome 1 year after laparoscopic and minilaparotomy cholecystectomy: a randomized trial. *Br J Surg* 1995; 82: 1378–82. DOI: 10.1002/bjs.1800821028
8. Lamberts MP, Lugtenberg M, Rovers MM et al. Persistent and de novo symptoms after cholecystectomy: a systematic review of cholecystectomy effectiveness. *Surg Endosc* 2013; 27: 709–18. DOI: 10.1007/s00464-012-2516-9
9. Latenstein CSS, Wennmacker SZ, de Jong JJ et al. Etiologies of Long-Term Postcholecystectomy Symptoms: A Systematic Review. *Gastroenterol Res Pract* 2019; 4278373. DOI: 10.1155/2019/4278373
10. Lund GB, Winick AB. Complications from laparoscopic cholecystectomy and the role of interventional radiology in patient management. *Seminars in Interventional Radiology* 1996; 13 (3): 263–75. DOI: 10.1055/s-2008-1057911
11. Mulvihill SJ. Surgical management of gallstone disease and postoperative complications. *Semin Gastrointest Dis* 2003; 14 (4): 237–44.
12. Greenfield NP, Azziz AS, Jung AJ et al. Imaging late complications of cholecystectomy. *Clin Imaging* 2012; 36 (6): 763–7. DOI: 10.1016/j.clinimag.2012.01.024
13. Jaunoo SS, Mohandas S, Almond LM. Postcholecystectomy syndrome (PCS). *Int J Surg* 2010; 8 (1): 15–7. DOI: 10.1016/j.ijssu.2009.10.008
14. Yamaner S, Bilsel Y, Bulut T et al. Endoscopic diagnosis and management of complications following surgery for gallstones. *Surg Endosc* 2002; 16 (12): 1685–90. DOI: 10.1007/s00464-002-9048-7
15. Jorgensen LN, Rosenberg J, Al-Tayar H et al. Randomized clinical trial of single-versus multi-incision laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2014; 101 (4): 347–55. DOI: 10.1002/bjs.9393
16. Ros A, Nilsson E. Abdominal pain and patient overall and cosmetic satisfaction one year after cholecystectomy: outcome of a randomized trial comparing laparoscopic and minilaparotomy cholecystectomy. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39 (8): 773–7. DOI: 10.1080/00365520410005540

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Плотникова Екатерина Юрьевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. подготовки врачей первичного звена здравоохранения, рук. курса клинической гастроэнтерологии ФГБОУ ВО КемГМУ. E-mail: eka-pl@rambler.ru
Ekaterina Yu. Plotnikova – D. Sci. (Med.), Full Prof., Kemerovo State Medical University. E-mail: eka-pl@rambler.ru

Баранова Евгения Николаевна – канд. мед. наук, зав. гастроэнтерологическим отд-нием ГАУЗ КО «ОКБСМП им. М.А. Подгорбунского», доц. каф. госпитальной терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО КемГМУ. E-mail: bevgn@rambler.ru
Evgenia N. Baranova – Cand. Sci. (Med.), Podgorbunsky Regional Clinical Emergency Hospital, Kemerovo State Medical University. E-mail: bevgn@rambler.ru

Краснов Константин Аркадьевич – канд. мед. наук, зам. глав. врача по хирургии ГАУЗ КО «ОКБСМП им. М.А. Подгорбунского», дир. Кузбасского областного гепатологического центра, доц. каф. госпитальной хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ
Konstantin A. Krasnov – Cand. Sci. (Med.), Podgorbunsky Regional Clinical Emergency Hospital, Kuzbass Hepatological Center, Kemerovo State Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 04.08.2022

Клинический случай: гепатобластома печени в нетипичном для гепатобластомы возрасте

Т.Б. Туякова, В.С. Рахметова, Г.А. Абай

НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан
tolkynai.tuyakova@mail.ru

Аннотация

Гепатобластома является редкой злокачественной опухолью. В Республике Казахстан ежегодно выявляется 1 случай гепатобластомы на 1 млн детского населения до 15 лет, что соответствует 5–6 случаям в год. В 90% случаях опухоль выявляется в возрасте до 5 лет и имеет два возрастных пика заболеваемости: первый – при рождении или в 1-й месяц жизни, второй приходится на 16–18-й месяцы жизни. Случаи с участием пациентов старше 5 лет очень редки. В данной статье описан случай диагностирования гепатобластомы в нетипичном для этого типа злокачественного новообразования возрасте. Представлен обзор эпидемиологии, возможных факторов риска возникновения заболевания, клинических проявлений, диагностики и методов лечения гепатобластомы.

Ключевые слова: гепатобластома, злокачественная опухоль, новообразования печени, альфа-фетопротеин.

Для цитирования: Туякова Т.Б., Рахметова В.С., Абай Г.А. Клинический случай: гепатобластома печени в нетипичном для гепатобластомы возрасте. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 3: 73–76. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00140

Clinical case: Hepatoblastoma of the liver in the age not typical for hepatoblastoma

T.B. Tuyakova, V.S. Rakhmetova, G.A. Abai

Astana Medical University, Astana, Kazakhstan
tolkynai.tuyakova@mail.ru

Abstract

Hepatoblastoma is a rare malignant tumor. One case of hepatoblastoma per 1 million of children under the age of 15 is diagnosed annually in the Republic of Kazakhstan (RK), which corresponds to 5–6 cases per year. In 90% of cases the tumor is diagnosed in children under the age of 5 and has two peaks of incidence: the first peak at birth or within the first month of life, and the second peak between the ages of 16 and 18 months. The cases involving patients older than 5 years are extremely rare. The paper reports the case of female patient, who was diagnosed with hepatoblastoma in the age not typical for malignant neoplasms of this type. The review of hepatoblastoma epidemiology, possible risk factors, clinical manifestations, diagnosis and treatment methods is provided in this issue.

Key words: hepatoblastoma, malignant tumor, liver lesion, alpha-fetoprotein.

For citation: Tuyakova T.B., Rakhmetova V.S., Abai G.A. Clinical case: Hepatoblastoma of the liver in the age not typical for hepatoblastoma. Clinical review for general practice. 2022; 3: 73–76. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00140

Гепатобластома – злокачественная низкодифференцированная опухоль печени эмбрионального происхождения, развивающаяся из клеток предшественников гепатоцитов – гепатобластов. Гепатобластома составляет 72% от всех злокачественных новообразований печени у детей 0–14 лет, и 85,5% от всех злокачественных новообразований печени у детей 0–4 лет. У пациентов старше 5 лет случаи гепатобластомы очень редки. По оценкам, заболеваемость составляет 0,1 случая на 1 млн детей в возрастной группе от 5 до 9 лет, и иногда сообщается, что «слишком редко, чтобы ее можно было подсчитать» [1, 2]. По-видимому, наблюдается небольшое предпочтение мужчин, при этом в некоторых исследованиях указывается соотношение мужчин и женщин 1,5: 1 [3].

Эпидемиология и причины развития гепатобластомы мало изучены. Сообщалось об единичных случаях гепа-

тобластомы в связи с фетальным алкогольным синдромом [4], использованием оральных контрацептивов во время беременности [5] и трансплантацией материнской печени с иммуносупрессивной терапией [6].

Опухоль подразделяется на гепатобластома эпителиального типа и смешанного эпителиально-мезенхимального типа [7]. Эпителиальный тип состоит из фетальных и эмбриональных клеток, присутствующих по отдельности или в комбинации, при эпителиомезенхимальном смешанном типе наряду с эпителиальным компонентом присутствуют мезенхимальные элементы [8].

У детей гепатобластома не имеет специфических проявлений и часто возникает в виде бессимптомного образования в печени, но может проявляться неспецифическими симптомами, такими как боль в животе, тошнота или рвота, потеря массы тела. Характерными

лабораторными феноменами являются повышение уровня альфа-фетопroteина (АФП) в крови, анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз. Гепатобластома на визуализационном УЗ-исследовании определяется как гиперэхогенное твердое внутрпеченочное образование [9]. Другие стандартные исследования включают компьютерную томографию (КТ) с контрастированием, магнитно-резонансную томографию (МРТ) с контрастированием и сывороточный АФП. Однако окончательный диагноз «гепатобластома» верифицируется только на основании гистологического исследования первичной опухоли. Биопсия опухоли рекомендована всем пациентам с подозрением на злокачественное новообразование печени.

В последние годы во всем мире для лечения гепатобластомы рекомендуется сочетание хирургии и химиотерапии. Такое лечение может значительно улучшить отрицательный показатель края резекции опухоли и улучшить прогноз. Предоперационную химиотерапию следует проводить как можно раньше, после постановки диагноза. Иногда, если биопсия недоступна для клинически диагностированной гепатобластомы, которая быстро прогрессирует, сильно сдавливает другие органы и имеет высокий риск разрыва, мы также можем начать химиотерапию, чтобы уменьшить вред, причиняемый опухолью, и создать возможности для биопсии и хирургии. Но бывают случаи, когда после активной предоперационной химиотерапии первичная опухоль печени остается нерезектабельной и тогда рекомендуется проведение полной гепатэктомии с дальнейшей трансплантацией печени.

Показания к трансплантации печени:

- крупная, солитарная опухоль PRETEXT IV (поражающая все 4 сектора печени на момент постановки диагноза (инструментально подтвержденная);
- мультифокальная опухоль PRETEXT IV: даже в случае хорошего ответа на химиотерапию, который сопровождается понижением стадии опухоли (исчезновение опухолевого очага из одного сектора печени); рекомендуется провести полную гепатэктомию с последующей трансплантацией печени, с обеспечением резекции всех (оставшихся) очагов, включая микроскопические;
- унифокальные, размещенные в центре опухоли, инвольвирующие основные структуры ворот печени или главные печеночные вены, как может быть в некоторых случаях опухолей PRETEXT II или III V+/P+: велика вероятность того, что эти опухоли не станут резектабельными с возможностью проведения частичной гепатэктомии даже после положительного ответа на химиотерапию вследствие локализации опухоли. Первичное поражение воротной (P) или печеночных вен/полной вены (V) не является противопоказанием для последующей трансплантации печени. Даже поражение сосудов сохраняется после химиотерапии, его не следует рассматривать как абсолютное противопоказание для трансплантации, у этих пациентов ретропеченочный отдел полной вены и максимально возможный участок ворот-

ной вены должны быть удалены единым блоком с печенью.

Противопоказания:

- наличие жизнеспособных внепеченочных метастазов, не поддающихся хирургической резекции, является абсолютным противопоказанием к трансплантации печени;
- слабый ответ опухоли на предоперационную химиотерапию [10].

Клинический случай

Ранее здоровая 9-летняя девочка обратилась к своему лечащему врачу с жалобами на периодические боли в животе в течение нескольких месяцев. Также родители заметили увеличение живота и потерю массы тела на 2 кг за неделю. При физикальном осмотре живот визуально увеличен в объеме, при пальпации живота в правом подреберье пальпируется образование плотной консистенции, умеренно болезненное. По остальным отделам живот мягкий, не вздут, безболезненный, перитонеальных симптомов нет, селезенка не пальпируется. На передней брюшной стенке умеренно выраженная венозная сеть. Лечащий врач направил пациента на дальнейшее обследование.

Лабораторно-инструментальное исследование

Общий анализ крови: лейкоциты – $6,89 \times 10^9/\text{л}$, Нb – 107,0 г/л, эритроциты – $4,73 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты – $731,0 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты – 24,40%.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 4,61 ммоль/л, мочевины – 5,80 ммоль/л, креатинин – 40,0 мкмоль/л, общий альбумин – 41,70 г/л, общий белок – 79,60 г/л, аспартатаминотрансфераза – 50,0 ед/л, аланинаминотрансфераза – 73 ед/л, щелочная фосфатаза – 141,0 ед/л, лактатдегидрогеназа – 343,0 ед/л, С-реактивный белок – 12,50 мг/л.

Электролиты: натрий – 132,00 ммоль/л, калий – 4,10 ммоль/л, кальций – 1,23 ммоль/л.

Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время – 30 с, фибриноген – 3,78 г/л, протромбиновое время – 10 с, тромбиновое время – 20 с, МНО – 1,00, протромбиновое время по Квику – 75%.

Кровь на маркеры гепатитов: вирусный гепатит В – отрицательно, вирусный гепатит С – отрицательно.

Анализ крови на АФП: 810,10 Ме/мл.

Анализ крови на раково-эмбриональный антиген: 0,67 нг/мл.

УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия (печень +4, селезенка +1). Объемное образование правой доли печени. Реактивные изменения поджелудочной железы.

Плановая КТ: размеры долей увеличены (правая – 148 мм, левая – 84 мм), контур ровный, четкий. Подвижность сохранена в полном объеме. Фрагменты внутрпеченочных желчных протоков не дилатированы. Эхоструктура паренхимы неоднородная за счет наличия в правой доле множественных объемных образований округлой формы с неровными, нечеткими контурами, без

капсулы, общим размером 135×140×106 мм, неоднородной структуры, за счет гиперэхогенных включений. Заключение: Эхокартина объемного образования печени (гепатобластома), нефромегалии. Диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы.

МРТ головного мозга: МР-изменений структур головного мозга не выявлено.

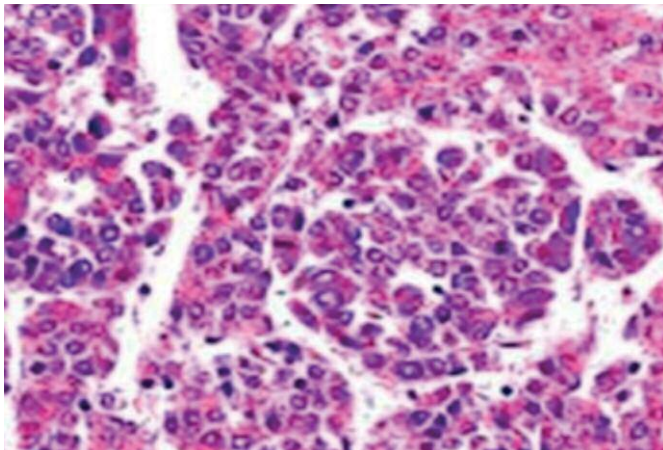
КТ органов грудной клетки: КТ-признаков патологии со стороны легких не выявлено.

Консультирована детским онкологом, выставлен предварительный диагноз: гепатобластома? Рекомендована госпитализация для проведения биопсии образования печени. Далее пациент была госпитализирована в стационар для проведения операции: лапароскопическая инцизионная биопсия объемного образования правой доли печени. Гистопатологическое исследование выявило наличие мезенхимальных и эпителиальных клеток (см. рисунок) в биоптате, был подтвержден диагноз смешанной гепатобластомы.

Микроскопическое исследование новообразования: сочетание мезенхимальных и эпителиальных элементов.

Microscopic examination of the tumor: the combination of epithelial and mesenchymal components.

(Adapted from Eleonora Gaspari, Mixed Hepatoblastoma in a Young Male Adult: A Case Report and Literature Review, Received 2010 Sep 6; Accepted 2010 Oct 27. Roma, Italy)



На основании диагностических исследований выставлен диагноз: гепатобластома PRETEXT III; фетальный эпителиальный вариант; состояние после биопсии образования; Т3N0M0; группа стандартного риска. Решено начать курс химиотерапии по протоколу лечения Гепатобластом Siopel III, группа стандартного риска. Лечение пациентов с гепатобластомой группы стандартного риска проводится по протоколу SIOPEL III SR

с использованием монотерапии цисплатином.

План лечения состоял из трех фаз:

1. Предоперационная химиотерапия.
2. Радикальная операция.
3. Послеоперационная химиотерапия.

На первой фазе пациентке проведена полихимиотерапия из 4 курсов химиотерапии. После химиотерапии уровень АФП в крови постепенно начал снижаться: анализ крови на АФП изначально – 810,10 Ме/мл, анализ крови на АФП после первой предоперационной химиотерапии – 377 Ме/мл, после второго курса – 158 Ме/мл, после третьего курса – данных нет, после четвертого курса – 24,7 Ме/мл, которая привела к регрессии новообразования и тем самым создала условия для его удаления. На втором этапе выполнена хирургическая резекция печени, далее на третьем этапе проведена полихимиотерапия из двух курсов. Пациент лечение перенесла удовлетворительно. После проведенного своевременного адекватного лечения врачи смогли достичь полной ремиссии. В динамике за последние 5 лет рецидива не установлено, самочувствие ребенка не страдает, растет и развивается соответственно возрасту.

Вывод

Таким образом, зарегистрированный случай является редким, учитывая очень низкую заболеваемость гепатобластомой за пределами младенческого возраста. Несмотря на целый ряд достижений в области медицины, в этиопатогенезе гепатобластомы остается много неясностей и сложных моментов. Наш случай показывает важность изучения характеристик и результатов пациентов старше 5 лет. Это позволит получить представление о биологии опухоли в этой редкой популяции и обосновать будущие схемы стратификации риска и новые терапевтические стратегии, адаптированные к риску. Также хочется отметить важность ранней диагностики, так как опухоль достаточно быстро увеличивается в размерах, соответственно, если пациента оставить без лечения, его постигнет летальный исход в результате кровотечения, печеночной недостаточности и/или отдаленных метастазов. Диагностика заболевания на ранней стадии с помощью УЗИ органов брюшной полости, КТ или МРТ и гистопатологии обеспечивает преимущество в выживании.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. https://www.inform.kz/ru/bolee-30-operaciy-po-udaleniyu-opuholi-iz-pecheni-detey-proveli-v-almaty-za-7-let_a3713740
2. Spector LG, Birch J. The epidemiology of hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;
3. Weinberg AG, Finegold MJ. Primary hepatic tumors of childhood. *Hum Pathol* 1983;
4. Khan A, Bader JL, Hoy GR et al. Hepatoblastoma in child with fetal alcohol syndrome. *Lancet* 1979.
5. Otten J, Smets R, De Jager R et al. Hepatoblastoma in an infant after contraceptive intake during pregnancy. *N Engl J Med* 1977.
6. Roll C, Luboldt HJ, Winter A et al. Hepatoblastoma in a 2-year-old child of a liver-transplanted mother. *Lancet* 1997.
7. Thomas J, George CR, Thomas P. A Case Report on Neonatal Hepatoblastoma. *Journal of Pediatric Disorders and Neonatal Care*. 2018.
8. Pichardo-Bahena R, Méndez-Sánchez N. Images in hepatology. Hepatoblastoma. *Annals of Hepatology* 2005.
9. de Campo M, de Campo J. F. Ultrasound of primary hepatic tumours in childhood. *Pediatric Radiology* 1988.
10. http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/2016/2n2/Педиатрия/Гематология/1%20Гепатобластома%20у%20детей.pdf

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Туякова Толкынай Болаткызы – резидент-гастроэнтеролог 2-го года, НАО «МУА». E-mail: tolkynai.tuyakova@mail.ru
T.V. Tuyakova – Resident Gastroenterologist of the 2nd year, Astana Medical University. E-mail: tolkynai.tuyakova@mail.ru

Рахметова Венера Саметовна – д-р мед. наук, проф. кафедры внутренних болезней, НАО «МУА». ORCID: 0000-0001-5721-6409. Scopus ID: 57429153400

Venera S. Rakhmetova – D. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University. ORCID: 0000-0001-5721-6409. Scopus ID: 57429153400

Абай Гульдана Абаевна – врач-гастроэнтеролог, ассистент кафедры внутренних болезней, НАО «МУА»
Guldana A. Abai – Gastroenterologist, Assistant, Astana Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.10.2022

Случай ограниченного предракового гиперкератоза красной каймы нижней губы у молодого пациента

Л.И. Глебова, Е.В. Задюонченко, О.В. Кандалова

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

z777kat@inbox.ru

Аннотация

Красная кайма губ – это особенное анатомическое образование, находящееся на границе кожи и слизистой оболочки полости рта. Являясь «переходной зоной», она имеет свои морфофункциональные особенности. На красной кайме губ отсутствуют слюнные железы, имеется малое количество сальных желез, что способствует пересыханию поверхности. Это может приводить к формированию микроtraвм. Сопутствующие заболевания, дефицит витаминов группы А, В могут приводить к нарушению защитных свойств и ухудшению регенерации. С возрастом толщина губ значительно уменьшается. Кроме того, эта зона достаточно активно подвергается воздействию раздражающих и травмирующих факторов различного характера, которые способствуют развитию хронических воспалительных процессов. При продолжительном существовании воспалительного процесса на губах возможно развитие очагов озлокачествления. В настоящее время сильно увеличилась частота злокачественных поражений губ. Существует ряд нозологий, которые наиболее часто приводят к перерождению тканей. Предраковые заболевания красной каймы требуют особого внимания со стороны специалистов, работающих с этой зоной для предупреждения тяжелых последствий. В статье описан редкий случай развития облигатного предрака красной каймы губ у молодого пациента. Разобраны клинические особенности ограниченного предракового гиперкератоза, проведен дифференциальный диагноз, описаны методы диагностики и лечения.

Ключевые слова: красная кайма губ, предрак, озлокачествление, ограниченный предраковый гиперкератоз.

Для цитирования: Глебова Л.И., Задюонченко Е.В., Кандалова О.В. Случай ограниченного предракового гиперкератоза красной каймы нижней губы у молодого пациента. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 3: 77–80. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00141

A case report of local precancer hyperkeratosis of red border of the low lip in a young patient

Larisa I. Glebova, Ekaterina V. Zadionchenko, Olga V. Kandalova

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

z777kat@inbox.ru

Abstract

The red border of the lips is a special anatomical formation located on the border of the skin and the oral mucosa. Being a "transitional zone", it has its own morphological and functional features. There are no salivary glands on the red border of the lips, there are a small number of sebaceous glands, which contribute to the drying of the surface. This can lead to the formation of microtrauma. Concomitant diseases, deficiency of vitamins of groups A, B can lead to a violation of the protective properties and deterioration of regeneration. With age, the thickness of the lips decreases significantly. In addition, this zone is quite actively exposed to various irritating and traumatic factors that contribute to the development of chronic inflammatory processes. With the prolonged existence of the inflammatory process on the lips, the development of foci of malignancy is possible. There are a number of nosologies that most often lead to tissue degeneration. Currently, the frequency of malignant lesions of the lips has greatly increased. Precancerous diseases of the red border of the lips require special attention from specialists working with this area to prevent serious consequences. The article describes a case of development of obligate precancer of the red border of the lips in a young patient. The clinical features of limited precancerous hyperkeratosis are analyzed, a differential diagnosis is given, methods of diagnosis and treatment are described.

Key words: red border of the lips, precancer, malignancy, limited precancerous hyperkeratosis.

For citation: Glebova L.I., Zadionchenko E.V., Kandalova O.V. A case report of local precancer hyperkeratosis of red border of the low lip in a young patient. Clinical review for general practice. 2022; 3: 77–80. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00141

По данным отечественных и зарубежных источников, в последнее время существенно участились случаи злокачественных трансформаций красной каймы губ и слизистой полости рта. По данным Международного агентства по изучению рака, рак губы и слизистой полости рта занимает 16-е место среди наиболее часто встречающихся видов рака [1].

В своей практике с патологическими предраковыми изменениями этой зоны регулярно сталкиваются как стоматологи, так и косметологи, дерматологи, оторинола-

рингологи и, несомненно, онкологи. Важным моментом в работе врачей этих специальностей является ранняя диагностика, активная онконастороженность и своевременное рациональное лечение. Этому способствует глубокое понимание данной проблемы, исходя из знаний морфофункциональных особенностей строения красной каймы губ, клинической картины преинвазивных состояний и ранних признаков озлокачествления.

Почти у всех больных возникновению рака губы предшествуют различные фоновые и/или предопухо-

Рис. 1. Ограниченный предраковый гиперкератоз.
Fig. 1. Localized premalignant hyperkeratosis.



Рис. 2. Ограниченный предраковый гиперкератоз.
Fig. 2. Localized premalignant hyperkeratosis.

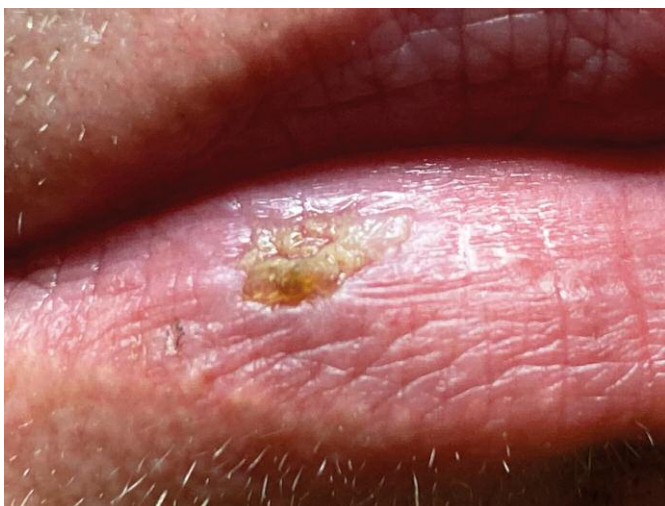


Рис. 3. Красная волчанка красной каймы губ.
Fig. 3. Lupus erythematosus of the vermillion border.



Рис. 4. Плоская лейкоплакия.
Fig. 4. Flat leukoplakia.



левые состояния (предраки), обладающие высокой либо низкой потенцией к озлокачествлению [2]. Термин «предрак» был введен в 1896 г. дерматологом Дюбрей. Профессор А.Л. Машкилейсон в 1970 г. разработал классификацию, где выделил облигатные и факультативные предраковые состояния слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ [3].

По своей сути предраковые заболевания представляют собой структурно-функциональные изменения, которые следует рассматривать как начальную стадию опухолевого процесса [4, 5]. Обычно перед диагнозом «рак» предшествует длительный период, в течение которого ткани подвергаются воздействию канцерогенов. Воздействие неблагоприятных метеорологических факторов, вредные привычки, хронические травмы способствуют патоморфологическим изменениям, таким как гиперплазия, дисплазия и неоплазия тканей [6]. Вероятность развития рака будет зависеть от характера сформировавшихся патологических изменений, длительности воздействия триггерных факторов и иммунологической напряженности организма [7].

Среди облигатных предраков красной каймы губ выделяют ограниченный предраковый гиперкератоз, впервые описанный в 1965 г. А.Л. Машкилейсоном. Наиболее часто он встречается у лиц мужского пола старше 30 лет. На тот период времени среди предраковых заболеваний губ он занимал 8% от всех предопухолевых патологий этой зоны [8]. На настоящий момент более точных статистических данных не обнаружено. В клинической практике ограниченный предраковый гиперкератоз встречается редко, поэтому мы считаем важным и интересным представить следующее клиническое наблюдение.

Клинический случай

Больной М., 38 лет, обратился на кафедру кожных и венерических болезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова с жалобами на наличие плотной корки на красной кайме нижней губы.

Анамнез заболевания. Считает себя больным около года, когда стал замечать, что на нижней губе на одном и том же месте постоянно присутствует неболь-

Рис. 5. Красный плоский лишай.
Fig. 5. Lichen planus.

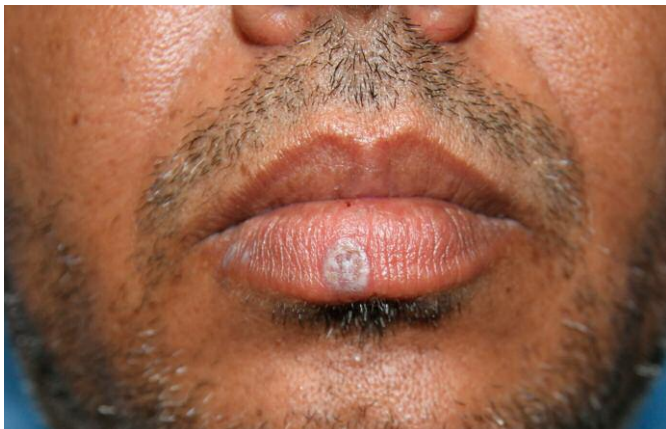


Рис. 6. Лабиальный герпес.
Fig. 6. Herpes labialis.



шая плотная чешуйка. При использовании гигиенических помад и увлажняющих бальзамов для губ дефект не исчезал. Со слов больного, он постоянно пытался ее «скусывать» зубами, однако она появлялась снова на том же месте. Последние месяцы элемент стал значительно плотнее и чуть увеличился в размере. Пациенту в поликлинике больницы им. С.П. Боткина был проведен анализ на наличие атипичных клеток в очаге. Атипичии не выявлено.

Клинический осмотр. Верхняя губа без патологических изменений. На нижней губе, ближе к правому углу рта, расположен очаг размером 0,2 см на 0,4 см, полигональной формы, представленный плотно прикрепленной к поверхности губы чешуе – коркой серовато-желтого цвета. Вокруг элемента отмечается едва заметное помутнение эпителия белесоватого цвета, признаки воспаления отсутствуют. При осмотре создается впечатление, что измененный участок красной каймы несколько западает по отношению к здоровым тканям (рис. 1, 2). При пальпации уплотнения не выявлено. Субъективных жалоб нет.

Результаты клинико-диагностического обследования. Общий анализ крови и мочи без особенностей. СОЭ – 8 мм/ч, коагулограмма в пределах

Рис. 7. Хейлит Манганотти.
Fig. 7. Manganotti's cheilitis.



нормы. Биохимический анализ крови: общий холестерин – 7,1 ммоль/л; триглицериды – 1,6 ммоль/л; глюкоза – 5,7 ммоль/л. Реакция микропреципитации – отрицательно.

Течение ограниченного предраково гиперкератоза, несмотря на его отношение к группе облигатных предраков, как правило, не такое стремительное как в случае с бородавчатым предраком, хейлитом Манганотти и болезнью Боуэна [8]. Формирование признаков озлокачествления может быть отсрочено на несколько месяцев или лет, как в случае с описываемым пациентом. При осмотре у него не было выявлено уплотнения и усиления гиперкератоза, однако тенденция к увеличению патологического очага, появление белого помутнения вокруг, а также давность заболевания более 11 мес заставили нас рекомендовать удаление с последующим cito- и гистологическим исследованием.

Пациент был направлен в МГМСУ им. А.И. Евдокимова к хирургу-стоматологу, где ему была сделана операция по удалению очага на нижней губе и последующее гистологическое исследование, которое подтвердило диагноз.

Гистологическое исследование. В биоптате определяется очаговая пролиферация эпидермиса вглубь в виде тяжей. Выявляются различные стадии декомпенсации клеток мальпигиевого слоя. Клетки имеют различную величину, форму, исчезает их правильное расположение. Увеличивается размер ядер, а количество ядрышек возрастает. На поверхности элемента имеется выраженный гиперкератоз без разрыхления. Имеются небольшие участки паракератоза. Под очагом пролиферации определяется воспалительная инфильтрация с плазматическими тучными клетками.

Учитывая данные анамнеза, клинического осмотра и оценки результатов биопсии, был поставлен диагноз ограниченного предракового гиперкератоза.

Данное заболевание целесообразно дифференцировать с проявлениями красной волчанки красной каймы губ, очагами лейкоплакии, красного плоского лишая, герпеса, хейлитом Манганотти.

Наличие эритемы, инфильтрации, атрофии и плотных белого цвета чешуек в очаге поражения, анамнез, связанный с воздействием ультрафиолета позволяет отличить красную волчанку (рис. 3) от ограниченного гиперкератоза [9]. Очаги лейкоплакии, как правило, представлены белесоватой пленкой монотонно белого цвета не снимающейся шпателем, без признаков воспаления (рис. 4) [10]. Красный плоский лишай на губах (рис. 5) формирует очаги белесоватого цвета разных форм, возможно наличие воспаления и инфильтрации, а в случае появления чешуек они выглядят более грубо по сравнению с очаговым гиперкератозом [11]. Простой пузырьковый лишай в острой фазе сопровождается появлением экссудативных элементов с серозно-геморрагическим содержимым с отеком и воспалением, что дает в стадии заживления плотную корку (рис. 6) [12]. В анамнезе у

больных преанкерозным хейлитом Манганотти указывается на наличие одиночной эрозии с неярко выраженной застойной гиперемией вокруг, а при визуальном осмотре в стадии эпителизации на поверхности наблюдаются серозно-геморрагические корки, при снятии которых возможна кровоточивость (рис. 7) [13].

При осмотре больного с очаговым предраковым гиперкератозом красной каймы губ самым трудным является решение вопроса о том, произошло ли уже озлокачествление процесса. К сожалению, еще нет достоверных клинических данных, позволяющих уловить начало злокачественного роста. Из клинических признаков, которые отчасти могут помочь при такой диагностике, можно назвать три: усиление процесса ороговения, эрозирование и появление уплотнения в основании элемента. У нашего больного эрозирования и явного уплотнения в очаге не было, поэтому диагноз был поставлен по клинике и результатам биопсии.

Далее больной будет наблюдаться в динамике у стоматологов и дерматологов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. International Agency for Research on Cancer. <http://gco.iarc.fr/>. Last accessed: October 10, 2019.
2. World J Clin Cases. 2014; 2 (12): 866–72. Published online 2014, Dec 16. DOI: 10.12998/wjcc.v2.i12.866
3. Боровский Е.В., Машкилейсон А.Л. Заболевания слизистой полости рта и красной каймы губ. М.: МЕДпресс-информ, 2001. [Borovskii E.V., Mashkileison A.L. Zabolovaniia slizistoi polosti rta i krasnoi kaimy губ. Moscow: MEDpress-inform, 2001 (in Russian).]
4. Чурилов Л.П. Механизмы развития стоматологических заболеваний. Учебное пособие. Санкт-Петербург, 2006. [Churilov L.P. Mekhanizmy razvitiia stomatologicheskikh zabolovani. Uchebnoe posobie. Saint Petersburg, 2006 (in Russian).]
5. Матвеев Р.С. и др. Патопфизиология механизмов повреждений и заболеваний слизистой оболочки полости рта. Чебоксары, 2012. [Matveev R.S. et al. Pathophysiology of mechanisms of damage and diseases of the oral mucosa. Cheboksary, 2012. (in Russian).]
6. Дмитриева Л.А., Максимовский Ю.М. Терапевтическая стоматология: национальное руководство. 22-е изд., дополненное и расширенное. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2015. [Dmitrieva L.A., Maksimovskii Yu.M. Terapevticheskaiia stomatologiya: natsional'noe rukovodstvo. 22nd ed., expanded. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (in Russian).]
7. Орехова Л.Ю. Заболевания слизистой полости рта. Санкт-Петербург: Человек, 2016. [Orekhova L.Yu. Zabolovaniia slizistoi polosti rta. Saint Petersburg: Chelovek, 2016 (in Russian).]
8. Машкилейсон А.Л. Предрак красной каймы губ и слизистой оболочки рта. М.: Медицина, 1970. [Mashkileison A.L. Predrak krasnoi kaimy губ i slizistoi obolochki rta. Moscow: Meditsina, 1970 (in Russian).]
9. URL: <https://opmdcare.com/wp-content/uploads/dle-image1.jpeg>
10. URL: https://media.springernature.com/original/springerstatic/image/chp%3A10.1007%2F9783319895819_23/MediaObjects/459348_1_En_23_Fig7_HTML.jpg
11. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/cms/asset/754e951d-d7a1-4fd5-965f-76f86327166c/ccr31933-fig-0001-m.jpg>
12. URL: https://dev.usdermatologypartners.com/wp-13_content/uploads/2021/06/Herpes-Simplex-Treatment.jpg
13. URL: <http://smile-center.com.ua/images/statti/trz4125.jpg>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Глебова Лариса Ивановна – канд. мед. наук, доцент каф. кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Larisa I. Glebova – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Задюонченко Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: z777kat@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9295-5178

Ekaterina V. Zadiionchenko – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: z777kat@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9295-5178

Кандалова Ольга Вадимовна – канд. мед. наук, доцент каф. кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: olga_kandalova@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-0723-2800

Olga V. Kandalova – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: olga_kandalova@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-0723-2800

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.04.2022

CC BY-NC-SA 4.0

Клиническая задача для самоконтроля Пациентка 47 лет с левосторонней внебольничной пневмонией (выбор тактики ведения)

Л.И. Дворецкий

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

Для цитирования: Дворецкий Л.И. Клиническая задача для самоконтроля. Пациентка 47 лет с левосторонней внебольничной пневмонией (выбор тактики ведения). Клинический разбор в общей медицине. 2022; 3: 81–82. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00142

Clinical case for self-monitoring Female patient aged 47 with left-sided community-acquired pneumonia (deciding treatment strategy)

Leonid I. Dvoretzky

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

For citation: Dvoretzky L.I. Clinical case for self-monitoring. Female patient aged 47 with left-sided community-acquired pneumonia (deciding treatment strategy). Clinical review for general practice. 2022; 3: 81–82. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00142

У 47-летней больной диагностирована левосторонняя внебольничная пневмония (ВП), подтвержденная рентгенологически (рис. 1). Анамнез без особенностей. Аллергических реакций на антибактериальные препараты не наблюдалось. Назначен амоксициллин 1,5 г/сут. На 3-й день лечения температура нормализовалась, улучшилось общее состояние. На 7-й день лечения при визите к врачу состояние удовлетворительное. Кашель со скудным светлым отделяемым. Частота сердечных сокращений – 80/мин. Артериальное давление – 130/80 мм рт. ст. Частота дыхания – 18/мин. При аускультации слева ниже угла лопатки крепитация.

Анализ крови: Hb – 130 г/л, лейкоциты – 8×10^9 /л без сдвига формулы крови. СОЭ – 30 мм/ч. Проведено рентгенологическое исследование легких в динамике (рис. 2).

Какая тактика ведения больной наиболее правильна?

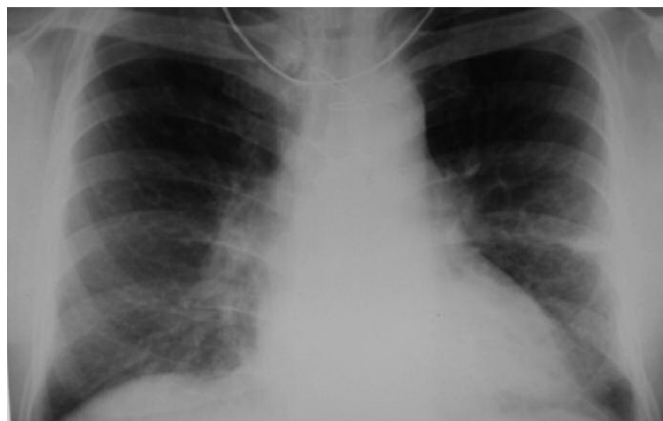
- А. Продолжить лечение амоксициллином в той же дозе.
- Б. Увеличить дозу амоксициллина.
- В. Назначить дополнительно азитромицин.
- Г. Отменить амоксициллин, назначить левофлоксацин.
- Д. Отменить амоксициллин.

Верный ответ на стр. 82.

Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки.
Fig. 1. Chest X-ray.



Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки через 7 дней лечения.
Fig. 2. Chest X-ray after 7 days of treatment.



Ответ на клиническую задачу «Пациентка 47 лет с левосторонней внебольничной пневмонией (выбор тактики ведения)»

Correct answer on clinical case «Female patient aged 47 with left-sided community-acquired pneumonia (deciding treatment strategy)»

Верный ответ: Д. Отменить амоксициллин.

Обсуждение

По данным метаанализа, не выявлено различия в результатах антибактериальной терапии (АБТ) нетяжелой ВП относительно коротким (<7 дней) и более длительным (>7 дней) курсом.

Критериями эффективности АБТ больных ВП считаются [1]:

- стойкое снижение температуры тела $\leq 37,2$ °C в течение не менее 48 ч;
- отсутствие интоксикационного синдрома;
- частота дыхания <20/мин (при отсутствии хронической дыхательной недостаточности);
- отсутствие гнойной мокроты (за исключением пациентов с наличием хронического гнойного бронхита, бронхоэктазов);
- количество лейкоцитов в крови $<10 \times 10^9$ /л, нейтрофилов <80%, юных форм <6%.

В подобных ситуациях длительность АБТ не превышает 7 дней. В то же время короткие курсы АБТ могут быть недостаточно эффективными у пациентов пожилого и старческого возраста, с хроническими сопутствующими заболеваниями, при медленном клиническом «ответе» на лечение, а также в случаях ВП, вызванной такими возбудителями, как *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* [1].

Как видно, клиническая симптоматика и данные лабораторного исследования пациентки свидетельствуют о достижении клинического эффекта АБТ, что, по современным рекомендациям [1], не требует продолжения АБТ или назначения другого антибактериального препарата. Сохранение отдельных клинико-лабораторных признаков ВП не является абсолютным показанием к продолжению АБТ или ее модификации. В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно или на фоне симптоматиче-

ской терапии. Не следует продолжать (или менять) АБТ после 7 дней лечения при наличии у больных следующих признаков:

- субфебрильная температура;
- кашель при отсутствии гнойной мокроты;
- аускультативные признаки (crepitatio redux);
- астения (постинфекционная астения);
- увеличение СОЭ (поздние сроки нормализации);
- сохраняющаяся инфильтрация в легких при уменьшении исходной (более поздние сроки исчезновения инфильтрации).

Наличие у обсуждаемой пациентки крепитации через 7 дней лечения при отсутствии признаков активного воспаления (интоксикация, лейкоцитоз), свидетельствует о сохраняющемся экссудате в альвеолах, обуславливающего крепитацию (crepitatio redux). При этом речь идет о пневмонии в фазе разрешения, не требующей продолжения АБТ и тем более назначения другого антибактериального препарата. На контрольной рентгенограмме в динамике (через 7 дней лечения) сохраняется инфильтрация в нижней доле левого легкого при значительном ее уменьшении по сравнению с исходной. Сроки рентгенологического разрешения легочной инфильтрации у больных ВП обычно отстают по времени от регрессии клинической симптоматики. В то же время длительность обратного развития инфильтративных изменений может различаться в широких пределах и определяется клинической ситуацией (возраст, наличие коморбидности, этиологический вариант ВП и др.). У больных моложе 50 лет полное исчезновение легочной инфильтрации при пневмококковой ВП происходит через 4 нед. У лиц старше 50 лет, с наличием сопутствующих заболеваний, при тяжелой ВП инфильтрация к 4 нед исчезает только у 20–30%. Сохраняющиеся повышенные показатели СОЭ при отсутствии лейкоцитоза и клинических признаков интоксикации также не является основанием для продолжения АБТ.

Литература / References

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. М., 2018. [Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Vnebol'nichnaia pnevmonia u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow, 2018 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

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

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

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.01.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 07.04.2022

Памяти профессора Петра Викторовича Морозова

In Memory of prof. Petr V. Morozov



17 июля 2022 года скоропостижно скончался профессор-психиатр Петр Викторович Морозов, широко известный в российских и зарубежных медицинских кругах своими достижениями в научной, просветительской и международной деятельности.

Петр Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова и кафедры психиатрии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, вице-президент Российского общества психиатров по международным вопросам, ректор Суздальских школ молодых психиатров, куратор Академии ВПА-Сервье для молодых специалистов стран СНГ, основатель и главный редактор Журнала имени П.Б. Ганнушкина «Психиатрия и психофармакотерапия», член редакционной коллегии журнала «Клинический разбор в общей медицине», Генеральный секретарь Всемирной Психиатрической Ассоциации (ВПА; World Psychiatric Association, WPA)

Уход Петра Викторовича – невосполнимая потеря.

В нашей памяти и сердцах Петр Викторович останется профессионалом своего дела, учителем, наставником, другом, светлым человеком с чувством юмора и мягкой самоиронией истинного интеллигента.

*Редакционная коллегия журнала
«Клинический разбор в общей медицине»*

Правила подготовки рукописей для авторов составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов

В журнале «Клинический разбор в общей медицине» публикуются клинические разборы, в том числе диагностически сложных случаев. Наряду с клиническими разборами публикуются оригинальные статьи, лекции и обзоры по наиболее актуальным проблемам современной медицины, а также интервью с экспертами в различных областях медицины. Общими критериями работ, принимаемых для публикации, являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или практическом аспектах.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. На основании рецензии и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или высылается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право опубликовать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять по электронной почте (id@con-med.ru).

Объем статьи

- Объем клинических случаев должен составлять от 15 000 до 20 000 знаков (включая пробелы).
- Объем оригинальной статьи должен составлять от 20 000 до 25 000 знаков (включая пробелы).
- Для обзоров, обзоров с клиническими случаями и лекций допустим объем от 20 000 до 35 000 знаков (включая пробелы).

Требования к оригинальным статьям

1. Титульный лист должен содержать:

- название статьи;
- фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов;
- полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
- фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номер телефона автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.

2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

Требования к структурированию и оформлению статей

1. Название статьи должно быть информативным (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводаемого сленга, известного только русскоговорящим специалистам; недопустимо использование в названии торговых наименований лекарственных препаратов. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2.1. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках.

2.2. Полное название учреждения, а также полный адрес, должны быть приведены на русском и английском языках.

3. Полные сведения об авторах размещаются в конце статьи и должны содержать фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов, ученые степени, ORCID (при наличии), Scopus Author ID (при наличии), Researcher ID (при наличии).

4. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках.

Структура резюме:

- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме – 100–250 слов. Под резюме помещаются «Ключевые слова» (от 5 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

5. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы:

5.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

5.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где он находится.

5.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует упоминать только наиболее важные из них. На рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах.

Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором.

Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

5.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

5.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

6. Библиография. Каждый источник литературы – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы должны перечисляться в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции).

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»).

Пример: Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или соавтатели. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом.

Журнал: Eur Thyroid J 2013; 2: 215–28.

Книга: М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 97–116.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В»: («In:»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

7. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в подтабличных сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

8. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

9. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

10. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

11. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.



АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

2022
10-11 декабря



Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе XII Межрегиональной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний», которая организована в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий в практическое здравоохранение Москвы и московского региона» и оказать спонсорскую поддержку.

Мероприятие проводится при поддержке:

**Медицинской секции МООИ «Московская диабетическая ассоциация»
Московской ассоциации эндокринологов
ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России
АНО «МИР XXI ВЕК»**

В программе конференции доклады ведущих эндокринологов; симпозиумы, семинары, дискуссии по наиболее актуальным вопросам лечения, диагностики и профилактики сахарного диабета и его осложнений, заболеваний щитовидной железы, надпочечников, гипоталамо-гипофизарной системы; обсуждение перспектив развития городской эндокринологической службы.

Традиционно в работе Межрегиональной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний» участвует более 1500 специалистов из разных регионов России и стран ближнего зарубежья.

Программа конференции подана для включения в план научно-образовательных и научно-практических мероприятий Департамента здравоохранения города Москвы в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий в практическое здравоохранение».

В рамках конференции организуются тематические оборудованные площадки (информационные, учебные, дискуссионные).

**Организована видеотрансляция с возможностью подключения слушателей и обратной
связью в режиме реального времени на специализированной онлайн платформе
на сайте imfd.ru**

Адрес проведения: Москва, здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Время работы: 10 декабря 2022 г. с 09:00 до 18:00
11 декабря 2022 г. с 09:00 до 18:00

Вход на конференцию по пригласительным билетам.

Ждём Вас и желаем успешной работы!

Организационно-технические вопросы, дополнительная информация, пригласительные билеты:
Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог» 127030, Москва, ул. Сушевская, д. 25, стр. 1
Тел.: 8(495) 797-62-92, 8(499) 750-07-27, 8(499) 750-07-47 Сайт: www.imfd.ru



III Московский объединённый СЪЕЗД НЕФРОЛОГОВ

1-2 / 12 / 2022



Столичная
Ассоциация
Врачей
Нефрологов

Уважаемые друзья!

Столичная ассоциация врачей-нефрологов приглашает вас на III Московский объединённый съезд нефрологов, который пройдет в столице 1-2 декабря 2022 года в здании Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, 36).

Традиционно в научной программе съезда – обсуждение наиболее острых проблем нефрологии, в том числе диагностики и профилактики прогрессирования хронической болезни почек, вопросов оказания неотложной нефрологической помощи, организации работы нефрологической службы, междисциплинарного взаимодействия при оказании медицинской помощи пациенту.

В работе съезда примут участие ведущие эксперты в области клинической и фундаментальной нефрологии, а также терапии, кардиологии, эндокринологии, урологии, гематологии и др. специальностей.

Руководитель проекта Котенко Олег Николаевич, главный внештатный специалист нефролог Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», президент Столичной ассоциации врачей-нефрологов, к.м.н.

Организаторы мероприятия обеспечили возможность очного и онлайн-присутствия на мероприятии.

Трансляция всех заседаний съезда, с возможностью обратной связи, пройдет на сайте www.imfd.ru.

Следите за нашими обновлениями и рассылками.

Организационно-технические вопросы, дополнительная информация, пригласительные билеты и др.

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
127055, Москва, ул. Сушевская, д. 25, стр. 1
Тел.: (495) 797-62-92, (499) 750-07-27 (многоканальные)
<http://www.imfd.ru>



8-10 декабря 2022



XXI ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГИИ - 2022



II КОНФЕРЕНЦИЯ

«Интегративная дерматовенерология
и косметология.
Новые стандарты взаимодействия»

16-17 декабря 2022

((ONLINE))



ПРИГЛАШАЕМ
К УЧАСТИЮ:

- дерматовенерологов • косметологов • трихологов • терапевтов
- педиатров • стоматологов • хирургов • онкологов
- акушеров-гинекологов • урологов • диетологов • эндокринологов
- врачей других специальностей • специалистов в области фармации
- психиатров и психотерапевтов • неврологов



МЕЖДИСЦИПЛИ-
НАРНАЯ
ПРОГРАММА



ПОКАЗАТЕЛЬНЫЕ
МАСТЕР-КЛАССЫ
И СПЕЦИАЛЬНАЯ
ПРОГРАММА



ВЫСТАВКА


УЧАСТИЕ
В МЕРОПРИЯТИИ
БЕСПЛАТНОЕ!

КОНГРЕСС-ОПЕРАТОР:

Ассоциация «МДМА»
+7 (495) 174-70-07
intedeco@mdma.msk.ru

www.intedeco.ru





РЕКОНСТРУКЦИЯ ФОРМЫ УПРАВЛЕНИЕ ВРЕМЕНЕМ

 29 ноября – 01 декабря 2022

 Центр Международной
Торговли, Москва

XI Национальный конгресс
с международным участием
имени Н.О. Миланова

ПЛАСТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ,
ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
И КОСМЕТОЛОГИЯ

16+ Реклама

Участие в мероприятии
БЕСПЛАТНОЕ!



Конгресс-оператор:
Ассоциация «Междисциплинарный Медицинский Альянс»
Телефоны: +7 (495) 174-70-07
Электронная почта: plastsur@mdma.msk.ru

Легкое и точное управление диабетом. Доверяйте подсветке!

Никогда еще мониторинг уровня глюкозы в крови не был таким ярким: точный глюкометр CONTOUR™PLUS ONE (КОНТУР ПЛЮС УАН)¹ и его важная функция smartLIGHT™ (Умная ПОДСВЕТКА) позволяют вам мгновенно понять результаты проверки уровня глюкозы в крови* с помощью желтого, зеленого или красного света. Объедините функцию smartLIGHT™ (Умная ПОДСВЕТКА) с My Patterns (Мои тенденции) в приложении CONTOUR™DIABETES (Контур Диабитис) и узнайте больше.



Ваш диабет в новом свете

Contour plus ONE¹⁾

КОНТУР™ ПЛЮС УАН
Система для измерения
уровня глюкозы в крови



Узнайте больше о глюкометре CONTOUR™PLUS ONE (КОНТУР ПЛЮС УАН) и приложении CONTOUR™DIABETES (Контур Диабитис) на: contourplusone.ru

* Перед изменением целевых диапазонов глюкозы в крови необходимо обязательно проконсультироваться с врачом. Предварительно установленные целевые диапазоны глюкометра CONTOUR™PLUS ONE (КОНТУР ПЛЮС УАН) можно изменить с помощью приложения CONTOUR™DIABETES (Контур Диабитис).

Всегда проверяйте уровень глюкозы в крови вместе с цветovým индикатором, прежде чем вносить какие-либо изменения в лечение, диету или физическую нагрузку.

Ascensia (Асцензия), логотип Ascensia Diabetes Care (Асцензия Диабитис Кеа), Contour (Контур), smartLIGHT (смартЛАЙТ) являются товарными знаками и / или зарегистрированными товарными знаками Ascensia Diabetes Care Holdings AG (Асцензия Диабитис Кеа Холдингс АГ). Товарный знак Apple (Эпл) и ее логотип являются торговыми марками компании Apple Inc. (Эпл Инк.), зарегистрированной в США и других странах.

App Store (Эп Стор) является знаком обслуживания Apple Inc. (Эпл Инк.). Google Play (Гугл Плей) и логотип Google Play (гугл Плей) являются торговыми марками Google Inc. (Гугл Инк.). Все другие товарные знаки являются собственностью владельцев и используются исключительно в информационных целях. Никакие правовые отношения не вытекают из вышесказанного и не подразумеваются.

© Авторское право 2020 Асцензия Диабитис Кеа Холдингс АГ. Все права защищены.

Дата составления: сентябрь 2018. Код: EU_september_18_KG01-14. РУ №ФСЗ 2008/02237 от 18.12.2018 г., №РЗН 2015/2584 от 17.12.2018 г.

1 Bailey T. et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. Journal of Diabetes Science and Technology. 2017; Vol. 11(4):736-743



Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ И ОЗНАКОМИТЬСЯ С РУКОВОДСТВОМ ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ