



18+

ISSN 1727-2378 (Print)

ISSN 2713-2994 (Online)

journaldoctor.ru

**DOCTOR.RU**

A PEER-REVIEWED  
JOURNAL OF RESEARCH  
AND CLINICAL MEDICINE

INTERNAL MEDICINE

VOL. 23, No. 1 (2024)

DEMKO, I.V.

For an interview with  
Chief Visiting Pulmonologist  
and Allergologist/Immunologist  
in the Siberian Federal District;  
Head of the Pulmonary  
and Allergy Centre  
at the Territorial Clinical  
Hospital (Krasnoyarsk)  
see pages 4–6

## Демко Ирина Владимировна

Интервью с главным  
внештатным пульмонологом  
и аллергологом-иммунологом  
Сибирского федерального  
округа, руководителем  
легочно-аллергологического  
центра Краевой клинической  
больницы г. Красноярск  
читайте на с. 4–6

# Доктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ТЕРАПИЯ**

ТОМ 23, № 1 (2024)

Научно-практический медицинский  
рецензируемый журнал  
«Доктор.Ру»

18+

Основан в 2002 году

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:  
2-летний 2022 — 0,529

Главный редактор выпуска «Доктор.Ру»  
Том 23, № 1 (2024)

Карпов Ю.А., д. м. н., профессор

Научные редакторы

Багненко С.С., д. м. н.

Барбараш О.Л., академик РАН, д. м. н., профессор

Боровкова Н.Ю., д. м. н., доцент

Виноградов А.В., к. м. н.

Джулай Г.С., д. м. н., профессор

Калягин А.Н., д. м. н., профессор

Ларина В.Н., д. м. н., профессор

Олевская Е.Р., д. м. н., доцент

Рамеев В.В., д. м. н.

Синопальников А.И., д. м. н., профессор

Цуканов В.В., д. м. н., профессор

Главный редактор журнала «Доктор.Ру»

Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор по развитию

Антониади Е.Г., eg.antonjadi@journaldoctor.ru

Директор журнала

Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Ответственный секретарь

Васинович М.А., m.vasinovich@journaldoctor.ru

Литературные редакторы

Галагальский О.П., Куртик Е.Г.

Реклама

sales@journaldoctor.ru

Дизайнер-верстальщик

Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото

на первой обложке, с. 4 предоставлено Демко И.В.

При перепечатке текстов и фотографий, а также при цитировании материалов журнала ссылка обязательна

Контакты редакции

107589, г. Москва, ул. Красноярская, д. 17,

пом. ХХІІ, ком.1, оф.62.

Тел.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: 000 «Центр содействия образованию врачей и фармацевтов»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г., перерегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия (ПИ № ФС77-84069 от 21 октября 2022 г.)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов

■ — на правах рекламы

За точность сведений об авторах, правильность цитат и библиографических данных ответственность несут авторы

Полные тексты статей доступны на journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU

Подписной индекс журнала в Объединенном каталоге «ПРЕССА РОССИИ»: на полугодие — 18413; на год — 80366. Цена свободная

Дата выхода в свет: 21.03.2024

Отпечатано в 000 «Юнион Принт».

Адрес типографии: 603000, г. Нижний Новгород,

ул. Максима Горького, д. 43.

Периодичность: 8 номеров в год.

Тираж Print-версии: 5 000 экз.

Digital-распространение: ~ 72 000 адр.

# Доктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 23, № 1 (2024)

ТЕРАПИЯ

## СОДЕРЖАНИЕ

### ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–6 **Профессор Демко И.В.:** «Только в общении с больными, постоянно совершенствуя и пополняя свои теоретические знания, мы будем развивать клиническое мышление»

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 7–14 **Особенности течения хронической обструктивной болезни легких у пациентов, перенесших COVID-19**  
Алекперов Р.И., Макарянц Н.Н., Чушкин М.И., Абукиров А.Ф., Кудрявцева Э.З., Абдуллаев Р.Ю.
- 15–20 **Оценка связи синдрома усталости с уровнями ключевых маркеров воспаления и различными медицинскими вмешательствами у пациентов с long-COVID и post-COVID**  
Колесников П.Е., Визель А.А., Абашев А.Р.
- 21–26 **Ассоциация уровня несфатина 1 с показателями композитного состава тела у пациентов с ревматоидным артритом**  
Квливидзе Т.З., Папичев Е.В., Заводовский Б.В., Загороднева Е.А., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р., Полякова Ю.В.
- 27–32 **Фармакокинетика амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией**  
Селезнёв С.В., Косяков А.В., Мильников П.Ю., Филимонова А.А., Абаленихина Ю.В., Щулькин А.В.
- 33–37 **Варианты патогенетического лечения аспириноиндуцированных гастроэнтеропатий у лиц с хронической ишемической болезнью сердца**  
Буянова М.В.

### ОБЗОРЫ

- 38–45 **Современные представления о проблеме врожденного синдрома удлинённого интервала QT**  
Тедеев Т.Г., Черкашин Д.В., Кутелев Г.Г., Качнов В.А., Мирзоев Н.Т.
- 46–50 **Рак желчного пузыря: заболеваемость, факторы риска, диагностика**  
Тонких Ю.Л., Васютин А.В., Цуканов В.В.
- 51–60 **Сахарный диабет в исходе оперативных вмешательств на поджелудочной железе**  
Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Митченко Ю.И., Анциферова Д.М., Амикишева К.А.
- 61–67 **Обоснование и опыт применения витамина B12 в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома**  
Галстян Г.Р., Старкова Е.Ю., Мельникова Е.А.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- 68–72 **«Арбузный» желудок — редкая причина хронической железодефицитной анемии**  
Оганезова И.А., Бубякина В.Н., Петренко В.В., Филь Т.С., Бакулин И.Г., Лапинский И.В.
- 73–76 **Сочетание синдрома Жильбера и гемохроматоза у пациентки с цитоллизом и гипербилирубинемией**  
Бодрягина Е.С., Акберова Д.Р., Нигматуллина А.М., Искандерзаде У.Ф., Габелко Д.И.
- 77–81 **AL-амилоидоз у пациентки с коморбидной патологией: сложности диагностики**  
Максудова А.Н., Халфина Т.Н., Нуруллина Г.И., Хидиятова А.Ф., Левина С.М., Исламова Г.М.
- 82–85 **Селективный дефицит иммуноглобулина А в сочетании с селективным дефицитом иммуноглобулина G4 у взрослого пациента**  
Москалец О.В.

# Doctor.Ru

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 23, No. 1 (2024)

## INTERNAL MEDICINE

### CONTENTS

#### INTERVIEW

- 4–6 **Professor I.V. Demko:** "We can develop our medical judgement only by communicating with patients, constantly mastering and extending our theoretical knowledge"

#### ORIGINAL PAPERS

- 7–14 **Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Post-COVID-19 Patients**  
R.I. Alekperov, N.N. Makaryants, M.I. Chushkin, A.F. Abubikirov, E.Z. Kudryavtseva, R.Yu. Abdullayev
- 15–20 **Evaluation of the Association of Fatigue Syndrome with Levels of Key Inflammatory Markers and Various Medical Interventions in Long-COVID and Post-COVID Patients**  
P.E. Kolesnikov, A.A. Vizeľ, A.R. Abashev
- 21–26 **Association of Nesfatin-1 Level with Body Composition in Patients with Rheumatoid Arthritis**  
T.Z. Kvlividze, E.V. Papichev, B.V. Zavodovsky, E.A. Zagorodneva, L.E. Sivordova, Yu.R. Akhverdyan, Yu.V. Polyakova
- 27–32 **Pharmacokinetics of Amlodipine in Patients with Arterial Hypertension**  
S.V. Seleznev, A.V. Kosyakov, P.Yu. Mylnikov, A.A. Filimonova, Yu.V. Abalenikhina, A.V. Shchulkin
- 33–37 **Options of Pathogenetic Treatments of Aspirin-Induced Gastroduodenopathy in the Patients with Stable Coronary Heart Disease**  
M.V. Buyanova

#### REVIEWS

- 38–45 **The Modern State of the Problem of Congenital Long QT Syndrome**  
T.G. Tedeev, D.V. Cherkashin, G.G. Kutelev, V.A. Kachnov, N.T. Mirzoev
- 46–50 **Gallbladder Cancer: Incidence, Risk Factors, Diagnosis**  
Yu.L. Tonkikh, A.V. Vasyutin, V.V. Tsukanov
- 51–60 **Diabetes Mellitus after Pancreatic Surgery**  
A.S. Ametov, E.Yu. Pashkova, Yu.I. Mitchenko, D.M. Antsiferova, K.A. Amikishieva
- 61–67 **Rationale and Experience of Vitamin B12 Usage in Complex Therapy of COVID-19 and Post-COVID Syndrome**  
G.R. Galstyan, E.Yu. Starkova, E.A. Melnikova

#### CLINICAL EXPERIENCE

- 68–72 **"Watermelon" Stomach: a Rare Cause of Chronic Iron Deficiency Anemia**  
I.A. Oganezova, V.N. Bubyakina, V.V. Petrenko, T.S. Fil, I.G. Bakulin, I.V. Lapinskii
- 73–76 **Gilbert's Syndrome and Hemochromatosis in a Patient with Cytolysis and Hyperbilirubinemia**  
E.S. Bodryagina, D.R. Akberova, A.M., Nigmatullina, U.F. Iskanderzade, D.I. Gabelko
- 77–81 **AL-amyloidosis in a Female Patient with a Comorbide Pathology: Challenges with Diagnosis**  
A.N. Maksudova, T.N. Khalifina, G.I. Nurullina, A.F. Khidiyatova, S.M. Levina, G.M. Islamova
- 82–85 **Selective Immunoglobulin A Deficiency Associated with Immunoglobulin G4 Deficiency in Adult Patient**  
O.V. Moskalets

A Peer-Reviewed Journal of Research  
and Clinical Medicine  
Doctor.Ru

18+

Founded in 2002

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The Journal is included in Russian Science Citation Index Core Collection

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index

2-year impact factor (2022): 0.529

Editor-in-Chief

Doctor.Ru Vol. 23, No. 1 (2024)

Karpov Yu.A., Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors:

Bagnenko, S.S., Doctor of Medical Sciences

Barbarash, O.L., Professor, Doctor of Medical Sciences,

Academician of the Russian Academy of Sciences

Borovkova, N.Yu., Associate Professor, Doctor of Medical Sciences

Vinogradov, A.V., Candidate of Medical Science

Dzhulay, G.S., Professor, Doctor of Medical Sciences

Kalyagin, A.N., Professor, Doctor of Medical Sciences

Larina, V.N., Professor, Doctor of Medical Sciences

Olevskaya, E.R., Associate Professor, Doctor of Medical Sciences

Rameev, V.V., Doctor of Medical Sciences

Synopalnikov, A.I., Professor, Doctor of Medical Sciences

Tsukanov, V.V., Professor, Doctor of Medical Sciences

Editor-in-chief

Doctor.Ru

Krasnov, V.N., Professor, Doctor of Medical Sciences

Director of development

Antoniadi, E.G., eg.antonadi@journaldoctor.ru

Journal Director

Sergeeva, E.B., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Executive Editor

Vasinovich, M.A., m.vasinovich@journaldoctor.ru

Literary Editors

Gagalchiy, O.P., Kurtik, E.G.

For advertising inquiries please contact us at:

sales@journaldoctor.ru

Design and layout

Beleseva, E.A., e.beleseva@journaldoctor.ru

Photos

Front cover, page 4: Courtesy of Demko, I.V.

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

Journal Central Office:

off 62, r. 1, bld XXII, 17 st. Krasnoyarskaya, Moscow,

Russian Federation 107589

Tel.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Founder: Center for the Educational Advancement of Physicians and Pharmacists, LLC

Doctor.Ru was registered in August 2002

and re-registered by the Federal Oversight Service

for Mass Media, Communications, and Protection

of Cultural Heritage

(PI FS77-84069 issued October 21, 2022)

The Editorial Board is not in any way responsible

for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed

in this journal do not necessarily reflect the opinions

of the editorial board

■ This is paid promotional information

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Full texts of our articles are available at journaldoctor.ru and at the eLIBRARY.RU

Subscription index of the journal in the United

Catalogue "The Russian Press":

18413 (6-month subscription); 80366 (12-month

subscription)

Open price

Imprint date: 21.03.2024

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 43 Maxim Gorky St.,

Nizhny Novgorod 603000

Frequency: 8 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 72,000 emails



## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ»

**Краснов В.Н.**, д. м. н., профессор, руководитель отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, Россия

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Авдеев С.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Аксёнова В.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Андреева Е.Н.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Анциферов М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Арьков В.В.**, д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия  
**Бакулин И.Г.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Бельмер С.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Боева О.И.**, д. м. н., доцент, г. Ставрополь, Россия  
**Бокерия О.Л.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Бордин Д.С.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Боровик Т.Э.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Бохан Н.А.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Томск, Россия  
**Васильева Е.Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Веселов В.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Генс Г.П.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Геппе Н.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Горелов А.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Губайдуллин Р.Р.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Гусев Е.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Дедов И.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Евсегнеев Р.А.**, д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь  
**Заболотских Т.В.**, д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия  
**Ильина Н.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Илькович М.М.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Калинкин А.Л.**, к. м. н., г. Москва, Россия  
**Канцевой Сергей**, MD, профессор, г. Балтимор, США  
**Карпов Ю.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Карпова Е.П.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

**Козлова Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия  
**Кондюрина Е.Г.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия  
**Короткий Н.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Кочетков А.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Лукушкина Е.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород, Россия  
**Лусс Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Маев И.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Мазуров В.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Малахов А.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Малфертейнер Питер**, MD, профессор, г. Магдебург, Германия  
**Малыгин А.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Мартынов А.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Мегро Фрэнсис**, профессор, г. Бордо, Франция  
**Мисникова И.В.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Нечипай А.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Овечкин А.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Оганян М.Р.**, к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения  
**Одинак М.М.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**О'Морэйн Колм**, MSc, MD, профессор, г. Дублин, Ирландия  
**Осипенко М.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия  
**Пасечник И.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Петров Р.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Петунина Н.А.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Подчерняева Н.С.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Прилепская В.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Проценко Д.Н.**, к. м. н., г. Москва, Россия  
**Радзинский В.Е.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

**Разумов А.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Расулова М.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Ревякина В.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Серов В.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Сизякина Л.П.**, д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия  
**Старков Ю.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Степанян И.Э.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Студеникин В.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Сутурина Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия  
**Сухих Г.Т.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Табеева Г.Р.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Таточенко В.К.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Тору Ито**, MD, профессор, г. Канадзава, Япония  
**Турбина Л.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Турова Е.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Фаткуллин И.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Казань, Россия  
**Фитце Инго**, MD, профессор, г. Берлин, Германия  
**Хамошина М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Цуканов В.В.**, д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия  
**Чазова И.Е.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Чернеховская Н.Е.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Чернуха Г.Е.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Шамрей В.К.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Шептулин А.А.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Шестакова М.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Шмелёв Е.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Школьникова М.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Шульженко Л.В.**, д. м. н., г. Краснодар, Россия  
**Щербаков П.Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Щербакова М.Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Яхно Н.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

## EDITORIAL COUNCIL

### EDITOR-IN-CHIEF DOCTOR.RU

**Krasnov, V.N.**, MD., Head of the Department of Clinical and Pathogenetic Studies at Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

### EDITORIAL COUNCIL

**Aksenova, V.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Andreeva, E.N.**, MD, Moscow, Russia  
**Antsiferov, M.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Arkov, V.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Aydeev, S.N.**, Academician at the RAS\*, MD, Moscow, Russia  
**Bakulin, I.G.**, MD, St. Petersburg, Russia  
**Belmer, S.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Boeva, O.I.**, MD, Stavropol, Russia  
**Bokeriya, O.I.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Bokhan, N.A.**, Academician at the RAS, MD, Tomsk, Russia  
**Bordin, D.S.**, MD, Moscow, Russia  
**Borovik, T.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Chazova, I.E.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Chernekhovskaya, N.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Chernukha, G.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Dedov, I.I.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Evseneev, R.A.**, MD, Minsk, Belarus  
**Fatkulkin, I.F.**, MD, Kazan, Russia  
**Fitze Ingo**, MD, Prof., Berlin, Germany  
**Geppe, N.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Gorelov, A.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Gubaydullin, R.R.**, MD, Moscow, Russia  
**Guens, G.P.**, MD, Moscow, Russia  
**Gusev, E.I.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Ilkovich, M.M.**, MD, St. Petersburg, Russia  
**Ilyina, N.I.**, MD, Moscow, Russia  
**Kalinkin, A.L.**, Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia  
**Kantsevov Sergey V.**, MD, Prof., Baltimore, USA  
**Karpov, Yu.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Karпова, E.P.**, MD, Moscow, Russia

**Khamoshina, M.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Kochetkov, A.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Konduryina, E.G.**, MD, Novosibirsk, Russia  
**Korotky, N.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Kozlova, L.V.**, MD, Smolensk, Russia  
**Lukushkina, E.F.**, MD, Nizhny Novgorod, Russia  
**Luss, L.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Maev, I.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Malakhov, A.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Malferteiner Peter**, MD, Prof., Magdeburg, Germany  
**Malugin, A.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Martynov, A.I.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Mazurov, V.I.**, Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia  
**Megraud Francis**, Prof., Bordeaux, France  
**Misnikova, I.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Nechipay, A.M.**, MD, Moscow, Russia  
**Odinak, M.M.**, Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia  
**Ohanian, M.R.**, MD, PhD, Yerevan, Armenia  
**O'Morain Colm**, MSc, MD, Prof., Dublin, Ireland  
**Osipenko, M.F.**, MD, Novosibirsk, Russia  
**Ovechkin, A.M.**, MD, Moscow, Russia  
**Pasechnik, I.N.**, MD, Moscow, Russia  
**Petrov, R.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Petunina, N.A.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Podchernyaeva, N.S.**, MD, Moscow, Russia  
**Prilepskaya, V.N.**, MD, Moscow, Russia  
**Protosenko, D.N.**, Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia

**Radzinsky, V.E.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Razumov, A.N.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Rassulova, M.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Revykina, V.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Shcherbakov, P.L.**, MD, Moscow, Russia  
**Scherbakova, M.Yu.**, MD, Moscow, Russia  
**Serov, V.N.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Shamrey, V.K.**, MD, St. Petersburg, Russia  
**Sheptulin, A.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Shestakova, M.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Shkolnikova, M.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Shmelev, E.I.**, MD, Moscow, Russia  
**Shulzhenko, L.V.**, MD, Krasnodar, Russia  
**Sizyagina, L.P.**, MD, Rostov-on-Don, Russia  
**Starkov, Y.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Stepanyan, I.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Studenikin, V.M.**, MD, Moscow, Russia  
**Sukhikh, G.T.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Suturina, L.V.**, MD, Irkutsk, Russia  
**Tabeeva, G.R.**, MD, Moscow, Russia  
**Tatochenko, V.K.**, MD, Moscow, Russia  
**Tohru Iton**, MD, Prof., Kanazawa, Japan  
**Tsukanov, V.V.**, MD, Krasnoyarsk, Russia  
**Turbina, L.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Turova, E.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Vasilieva, E.Yu.**, MD, Moscow, Russia  
**Veselov, V.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Yakhno, N.N.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Zabolotskikh, T.V.**, MD, Blagoveschensk, Russia

\*RAS — The Russian Academy of Sciences

## «Только в общении с больными, постоянно совершенствуя и пополняя свои теоретические знания, мы будем развивать клиническое мышление»



**Демко Ирина Владимировна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный пульмонолог и аллерголог-иммунолог Сибирского федерального округа, главный внештатный пульмонолог и аллерголог-иммунолог Министерства здравоохранения Красноярского края, руководитель легочно-аллергологического центра КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Красноярск.

Автор более 700 научных публикаций, в том числе 22 монографий и сборников статей, 7 патентов на изобретения. Под ее руководством защищены 2 докторские и 13 кандидатских диссертаций.

Заместитель председателя проблемной комиссии по терапии и кардиологии, куратор молодежного комитета Российского респираторного общества (РРО), официальный представитель РРО в Европейском респираторном обществе.

Награждена Орденом Пирогова за большой вклад в борьбу с коронавирусной инфекцией COVID-19, грамотами губернатора Красноярского края, Законодательного собрания, Министерства здравоохранения Красноярского края. Имеет звание «Заслуженный врач России».

**"We can develop our medical judgement only by communicating with patients, constantly mastering and extending our theoretical knowledge"**

**An interview with Professor Irina Vladimirovna Demko, Dr. Med. Sci., Head of the Chair of Hospital Therapy and Immunology with a Course for Post-graduates at V. F. Voyno-Yasenevskiy Krasnoyarsk State Medical University.**

The interview touched upon all key factors facilitating COPD: smoking, cooking on an open fire, industrial pollutants and chemical compounds, contaminated environment and frequent acute respiratory infections. Also, the scientific community often mentions genetic predisposition, airway hyperresponsiveness and impaired pulmonary tissue growth.

Professor Demko initiated online monitoring of severe pneumonia cases in the Regional Telemedicine System. This system provided citizens of even remote small regions with a possibility to get highly qualified medical assistance.

Irina Vladimirovna pointed out that over the past 10 years, the incidence of bronchial asthma in the region grew 3.5-fold. This is a result not only of an increase in the overall number of patients due to the ecological situation, etc., but also of early diagnosis.

The interview is concluded with a narrative how the artificial intelligence is used to create prognostic models of pneumonia outcomes, to interpret multi-spiral computed tomography results and to select an antibacterial drug.

— **Уважаемая Ирина Владимировна, что повлияло на Ваш выбор профессии? Кто были Ваши учителя? Как менялся круг Ваших научных интересов?**

— Моя любовь к медицине проявилась с самого детства. Я лечила своих кукол, мишек, зайцев. С годами интерес к медицинским процедурам и уходу за больными усилился. К седьмому классу я научилась стерилизовать шприцы, в те времена, когда одноразовые еще не были широко распространены, и освоила технику выполнения инъекций различных типов, включая подкожные, внутримышечные и внутривенные. Этот опыт только укрепил мое желание поступить в медицинский вуз.

Выбор специализации в области внутренних болезней также был обдуманным решением, основанным на моем желании глубже изучить разнообразные аспекты человеческого здоровья и методы его поддержания.

Мне повезло с замечательной кафедрой госпитальной терапии, где я училась на 5–6-м курсах, а потом в интернатуре и ординатуре. Прекрасные педагоги — доценты Владимир Ильич Кусаев, Софья Георгиевна Грохотова, Ирина Кирилловна Толстихина и многие другие — научили меня с бережным вниманием относиться к пациентам и мыслить клинически.

Круг моих научных интересов менялся в процессе обучения и работы. В студенческие годы я интересовалась ревматологией, нефрологией, затем кардиологией, в ординатуре стажировалась на рабочем месте в Новосибирске, в клинике Е.Н. Мешалкина. Однако пульмонология и аллергология тоже всегда меня занимали. Не случайно я поступила в аспирантуру по специальности «пульмонология», моими замечательными учителями были члены-корреспонденты РАМН Борис Степанович Граков и Николай Васильевич Путов, профессор Александр Генрихович Швецкий.

Кандидатскую диссертацию я защищала в НИИ пульмонологии Минздрава СССР в Ленинграде. В последующие годы мой научный и карьерный рост связан с именем замечательного ученого, педагога, врача, лидера отечественной пульмонологии и создателя Российского респираторного общества, академика РАН Александра Григорьевича Чучалина.

— **Какой случай в клинической практике Вам запомнился больше всего? И какие Вы чаще всего приводите в пример студентам?**

— На самом деле интересных клинических случаев достаточно много. На любой лекции или практическом занятии они сами собой всплывают в памяти, и хочется поделиться со студентами или коллегами. Например, когда мы назначаем пациенту с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом лечение, то обязательно должны рассказать и показать, как правильно пользоваться ингалятором, а на следующем приеме проконтролировать. Был у меня случай, когда пациент устройством для интраназального применения пользовался *per os*, а к дозированному аэрозольному ингалятору делал воронку из бумаги, чтобы ингалировать нос. Значит, врач на приеме ему не объяснил, как надо действовать. Будет ли контроль над заболеванием от подобного лечения? Или такой случай: пациент в течение полугода обращался к различным врачам в разных городах по поводу бронхообструктивного синдрома, исключали астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и пр. Мне удалось его убедить сделать фибробронхоскопию, оказалось, что у него было инородное тело — кедровый орех.

*«Только при совместном обсуждении мультидисциплинарной бригадой, включающей узких специалистов и диагностические службы, можно с ответственностью принять важное решение...»*

— **Вы проводите множество консультаций, скажите, пожалуйста, какие моменты разбираются чаще всего, что вызывает больше всего вопросов у коллег?**

— Наша Краевая клиническая больница — многопрофильное учреждение. Консультации, консилиумы проходят ежедневно и не по одному или два раза в день, бывает и до 5–6, и не только в терапевтических отделениях, где мы обсуждаем сложные случаи дифференциальной диагностики, но и в 7 отделениях реанимации. Только при совместном обсуждении мультидисциплинарной бригадой, включающей узких

специалистов и диагностические службы, можно с ответственностью принять важное решение, от которого будет зависеть жизнь больного.

— **Количество пациентов с ХОБЛ в нашей стране продолжает увеличиваться. С чем это связано? Как влияет COVID-19 на течение ХОБЛ и наоборот? И какова заболеваемость ХОБЛ в Красноярском крае?**

— Как известно, главным фактором развития ХОБЛ является курение, иногда постоянное приготовление пищи на открытом огне, а кроме того, появлению ХОБЛ способствуют промышленные поллютанты и химические соединения, загрязненная окружающая среда и частые острые респираторные вирусные инфекции. Все чаще мы говорим о генетической предрасположенности, гиперреактивности дыхательных путей и нарушении роста легочной ткани. У пациентов с ХОБЛ более тяжелое течение COVID-19, практически всем таким больным необходима респираторная поддержка.

Доля больных ХОБЛ в Красноярском крае, как и в других регионах России, составляет 10–12% взрослого населения. Однако эти цифры занижены. По данным эпидемиологического исследования в рамках программы GARD, проведенного при участии 12 исследовательских центров Российской Федерации (мы также принимали участие), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8%, а среди общей популяции — 15,3%.

*«У пациентов с ХОБЛ более тяжелое течение COVID-19, практически всем таким больным необходима респираторная поддержка»*

— **Какие лабораторные и инструментальные исследования необходимы при предполагаемом long-COVID и post-COVID для определения скрытно протекающих воспалительных процессов?**

На самом деле существует достаточно длинный перечень исследований, их необходимость зависит от выра-



женности симптомов. Для пациентов, перенесших тяжелую форму COVID-19, а мы знаем, что практически все органы и системы в этом случае вовлекаются в патологический процесс, определены алгоритмы обследования в процессе углубленной диспансеризации (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.07.2021 № 698н). При ХОБЛ нужны исследования функциональной способности легких с помощью спирометрии и контроль насыщения крови кислородом, их можно сделать в рутинной клинической практике.

*«... даже жители самых отдаленных малонаселенных районов получили поддержку со стороны высококвалифицированных специалистов в любое время суток»*

— В 2016 году по Вашей инициативе был организован и внедрен онлайн-мониторинг тяжелых пневмоний в Региональной телемедицинской системе (РТС). Как этот опыт помог во время пандемии COVID-19? Как сейчас функционирует РТС?

— В 2016 году в Красноярском крае внедрена РТС для пациентов с тяжелой пневмонией. Введение в эксплуатацию РТС позволило нам проводить консультации узких специалистов на такой огромной территории, как Красноярский край, и даже жители самых отдаленных малонаселенных районов получили поддержку со стороны высококвалифицированных специалистов в любое время суток. В настоящее время эта система успешно функционирует.

*«Сейчас медицинские организации вносят тяжелых пациентов в РТС и круглосуточно могут получать консультации специалистов краевой больницы»*

Конечно, много дополнений и изменений мы внесли в период пандемии,

включая лабораторные данные, оценку степени тяжести по шкалам и др. Телеконсультации в режиме видеоконференции проводились ежедневно со всеми инфекционными госпиталями края. Сейчас медицинские организации вносят тяжелых пациентов в РТС и круглосуточно могут получать консультации специалистов краевой больницы. Я с главным внештатным специалистом анестезиологом-реаниматологом Алексеем Ивановичем Грицаном провожу видеоконференцию один раз в неделю.

*«Радует, что появились биологические препараты, которые мы можем назначать нашим пациентам с тяжелой неконтролируемой астмой и видим потрясающий эффект в достижении контроля»*

— У большинства больных бронхиальной астмой в Красноярском крае в конце 2000-х годов отмечалось неконтролируемое течение болезни. А какова ситуация сейчас? Как изменилась заболеваемость бронхиальной астмой в регионе за последние 10 лет?

— Количество больных бронхиальной астмой в Красноярском крае увеличилось за последнее десятилетие в 3,5 раза. Это связано не только с повышением числа пациентов из-за неблагоприятной экологической ситуации и других вредных факторов внешней среды, но и с ранней диагностикой. Несмотря на множество образовательных программ, как для врачей, так и для пациентов, и большой арсенал противоастматических препаратов, астма все же не контролируется и в России в целом, и в Красноярском крае. Есть над чем работать в плане приверженности к терапии, оптимального выбора устройства доставки лекарственного средства и т. д. Радует, что появились биологические препараты, которые мы можем назначать нашим пациентам с тяжелой неконтролируемой астмой и видим потрясающий эффект в достижении контроля.

— Технологии искусственного интеллекта переживают стремительный взлет. Расскажите, пожалуйста, используется ли искусственный интеллект для подготовки специалистов уже сейчас? Каким Вы видите его развитие и области применения в обучении и в практике врача?

— Технологии с использованием искусственного интеллекта интенсивно внедряются в педагогический процесс в нашем университете, как для подготовки студентов, так и для повышения квалификации специалистов. Если говорить о пульмонологии, то в этой области используются прогностические модели исходов пневмонии, интерпретация данных мультиспиральной компьютерной томографии, выбор антибактериального препарата на основании микробиологического мониторинга и многое другое.

*«... хотя сейчас и появляются новые технологии и достижения в области искусственного интеллекта, ничто не заменит личного контакта врача и пациента»*

— Что бы Вы пожелали своим молодым коллегам?

— Мне хотелось бы сказать, что, хотя сейчас и появляются новые технологии и достижения в области искусственного интеллекта, ничто не заменит личного контакта врача и пациента. Только в общении с больными, постоянно совершенствуя и пополняя свои теоретические знания, мы будем развивать клиническое мышление. Это непрерывный творческий процесс.

«Нужно, конечно, стремиться к техническому прогрессу в медицине, но так, чтобы не растерять драгоценные качества врача — сердечность, любовь к людям, человечность. Несмотря на техническое вооружение, медицина не перестает быть медицинской личностью. Учиться быть врачом — это значит учиться быть человеком. Медицина для истинного врача больше, чем профессия, — она образ жизни» (А.Ф. Билибин).

Специально для *Doctor.Ru*  
Васинович М.А.

# Особенности течения хронической обструктивной болезни легких у пациентов, перенесших COVID-19

Р.И. Алекперов<sup>1, 2</sup>✉, Н.Н. Макарьянц<sup>1</sup>, М.И. Чушкин<sup>1</sup>, А.Ф. Абубикиров<sup>1, 2</sup>, Э.З. Кудрявцева<sup>3</sup>, Р.Ю. Абдуллаев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> ГАУЗ «Городская клиническая больница № 16» г. Казани; Россия, г. Казань

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценить характер течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 различной степени тяжести.

**Дизайн.** Трехцентровое поперечное (одномоментное) исследование по стандарту STROBE («Повышение качества отчетов о наблюдательных исследованиях в эпидемиологии»).

**Материалы и методы.** Комплексно обследованы 46 пациентов с ХОБЛ, которые не более года назад перенесли COVID-19: без вирусного поражения легочной ткани (КТ 0, n = 18), с вирусным поражением легких менее 50% (КТ 1–2, n = 24) и с вирусным поражением легких, составлявшим 50% и более (КТ 3–4, n = 4).

Обследование включало анализ клинических данных, лабораторные и функциональные исследования, а также оценку физического и эмоционального состояния больных с применением опросников и шкал.

**Результаты.** После перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ) у 69,6% пациентов развилось обострение ХОБЛ, а у 26,1% впервые возникли симптомы ХОБЛ, которые потребовали обращения за медицинской помощью. Обострение заболевания происходило в среднем через 24 недели после COVID-19.

У пациентов, перенесших COVID-19, отмечалась необходимость в усилении базисной терапии. Больные ХОБЛ, у которых НКИ протекала с вирусным поражением легких, имели повышенный уровень D-димера, а в группе КТ 3–4 наблюдались также выраженные нарушения диффузионной способности легких. Пациенты с поражением легких, соответствовавшим КТ 3–4, статистически значимо больше ( $p < 0,001$ ) были подвержены снижению качества жизни и усилению тревоги и депрессии.

**Заключение.** Больные ХОБЛ в пост-COVID-периоде имеют высокий риск обострения заболевания, что требует пересмотра амбулаторной базисной терапии ХОБЛ после COVID-19. Пациентам с ХОБЛ после перенесенного поражения легких вирусом SARS-CoV-2 необходим длительный контроль коагулограммы и диффузионной способности легких и рекомендована длительная психологическая поддержка.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, COVID-19, пост-COVID, бодиплетизмография, диффузионная способность легких.

**Для цитирования:** Алекперов Р.И., Макарьянц Н.Н., Чушкин М.И., Абубикиров А.Ф., Кудрявцева Э.З., Абдуллаев Р.Ю. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких у пациентов, перенесших COVID-19. Доктор.Ру. 2024;23(1):7–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-7-14

## Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Post-COVID-19 Patients

R.I. Alekperov<sup>1, 2</sup>✉, N.N. Makaryants<sup>1</sup>, M.I. Chushkin<sup>1</sup>, A.F. Abubikirov<sup>1, 2</sup>, E.Z. Kudryavtseva<sup>3</sup>, R.Yu. Abdullayev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Central Scientific and Research Institute of Tuberculosis; 2 Yauzskaya Alley, Moscow, Russian Federation 107564

<sup>2</sup> Municipal Clinical Hospital No. 24 of the Moscow Department of Health; 10 Pistsovaya St., Moscow, Russian Federation 127015

<sup>3</sup> Kazan City Clinical Hospital No. 16; 21 Gagarina St., Kazan, Russian Federation 420039

## ABSTRACT

**Aim.** To evaluate the course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in patients who had SARS-CoV-2 infection of various severity.

**Design.** Three-centre cross-sectional study under the STROBE standard (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology).

**Materials and methods.** We conducted a complete medical examination of 46 patients with COPD who had COVID-19 during the past year: without viral damage to pulmonary tissue (CT 0, n = 18), with viral damage to pulmonary tissue of max. 50 % (CT 1–2, n = 24) and with viral damage to pulmonary tissue of at least 50 % (CT 3–4, n = 4).

Examinations included analysis of clinical information, laboratory and functional tests, as well as assessment of physical and emotional condition of patients using questionnaires and scales.

**Results.** After the novel coronavirus infection (NCI), 69.6 % of patients developed COPD complications, 26.1 % of patients presented with COPD symptoms for the first time, which required medical assistance. Disease exacerbation was observed approximately 24 weeks after COVID-19.

Post-COVID-19 patients required intensification of baseline therapy. COPD patients who had NCI with viral pulmonary involvement had elevated D-dimer levels; CT 3–4 group also had significant impairment of diffusive capacity of lungs. Patients with pulmonary involvement, corresponding to CT 3–4, had statistically higher ( $p < 0.001$ ) risk of reduction in the quality of life and aggravated anxiety and depression.

**Conclusion.** In post-COVID-19 period, patients with COPD are at high risk of disease exacerbation requiring review of outpatient COPD baseline therapy in post-COVID-19-patients. COPD patients who had mild SARS-CoV-2 require long-term monitoring of their coagulation profile and diffusive capacity of lungs and are recommended long-term psychological support.

**Keywords:** COPD, COVID-19, post-COVID, body plethysmography, diffusive capacity of lungs.

✉ Алекперов Руслан Исраилович / Alekperov, R.I. — E-mail: AlekperovVra4ebnik@gmail.com



**For citation:** Alekperov R.I., Makaryants N.N., Chushkin M.I., Abubikirov A.F., Kudryavtseva E.Z., Abdullayev R.Yu. Chronic obstructive pulmonary disease in post-COVID-19 patients. *Doctor.Ru.* 2024;23(1):7–14. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-7-14

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одно из хронических заболеваний респираторной системы, характеризующееся неуклонным прогрессированием и приводящее с стойкой потерей трудоспособности и инвалидизации пациентов<sup>1</sup>. По данным ВОЗ (2019 г.), заболеваемость ХОБЛ составляет 2638,2 случая на 100 тыс. населения. В структуре смертности во всем мире смертность от ХОБЛ занимает 3-е место: заболевание обуславливает 3,3 млн смертей в год (около 6% от общего числа смертей за 2019 г.), уступая лишь ишемической болезни сердца и острому нарушению мозгового кровообращения (16% и 11% от общего числа смертей за 2019 г. соответственно). В Российской Федерации, по данным Росстата, ХОБЛ страдает около 1700 (1673,64) человек из 100 тыс. населения, а смертность от ХОБЛ составляет 26% от общего количества смертей в год<sup>2</sup>.

Несмотря на колоссальное количество научных работ, посвященных изучению ХОБЛ, и наличие международных и отечественных клинических рекомендаций по ведению пациентов с ХОБЛ, обострения и последствия прогрессирования этого заболевания создают высокую нагрузку на систему здравоохранения и остаются серьезной медицинской и социальной проблемой. Доказано, что прогрессирование ХОБЛ в значительной степени связано с частотой обострений, развитию которых способствуют такие факторы, как неадекватная базисная терапия, неоправданное использование ингаляционных ГКС, декомпенсация коморбидной патологии, полипрагмазия и инфекция дыхательных путей, в том числе вирусной этиологии [1]<sup>3</sup>.

В марте 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии COVID-19. За период до октября 2023 г. включительно новой коронавирусной инфекцией (НКИ) в мире переболело свыше 771 млн человек, более чем в 6,9 млн случаев — со смертельным исходом<sup>4</sup>. По данным Росстата, в нашей стране за тот же период произошло 23 млн случаев заражения вирусом SARS-CoV-2, из них 400 тыс. летальных<sup>5</sup>. В связи с распространенностью SARS-CoV-2 и тропностью вируса к рецепторам АПФ 2 типа, находящимся преимущественно на клетках слизистой оболочки бронхолегочной системы, перед научным сообществом встал вопрос о влиянии заболеваний респираторной системы на течение COVID-19. По результатам многоцентровых исследований, пациенты с ХОБЛ имеют более высокие риски тяжелого течения COVID-19 и госпита-

лизации в отделения интенсивной терапии, а также более высокую вероятность летального исхода [2–4]. Начиная с 2021 г. в научной печати стали появляться исследовательские работы по изучению влияния COVID-19 на течение ХОБЛ. В них сообщалось, что НКИ приводит к учащению вирусно-бактериальных осложнений и, как следствие, к более тяжелым и длительным периодам обострения ХОБЛ с дальнейшим ухудшением качества жизни пациентов [5].

**Цель данного исследования:** оценить характер течения хронической обструктивной болезни легких у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 различной степени тяжести.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Трехцентровое поперечное (одномоментное) исследование по стандарту STROBE (англ. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology — «Повышение качества отчетов о наблюдательных исследованиях в эпидемиологии») проведено на базе Центрального научно-исследовательского института туберкулеза (ФГБНУ «ЦНИИТ»), городской клинической больницы № 24 Департамента здравоохранения города Москвы (ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ») и городской клинической больницы № 16 г. Казани (ГАУЗ «ГКБ № 16» г. Казани). Исследование включало пациентов с ХОБЛ, в анамнезе которых имелись указания на перенесенную НКИ различной степени тяжести давностью не более 12 месяцев (по критерию Long-haul COVID).

Обследовано 46 пациентов в возрасте от 44 до 80 лет (средний возраст —  $65,5 \pm 3,6$  года), среди них 15 женщин и 31 мужчина. В зависимости от тяжести перенесенного COVID-19 пациенты были разделены на три группы: 1-ю группу ( $n = 18$ ) составили больные ХОБЛ без вирусного поражения легочной ткани (КТ 0), которым во время COVID-19 проводилась только симптоматическая и противовирусная терапия; 2-ю группу ( $n = 24$ ) — больные ХОБЛ с вирусным поражением легких менее 50% (КТ 1–2) и терапией при COVID-19 системными ГКС; 3-ю группу ( $n = 4$ ) — больные ХОБЛ с вирусным поражением легких, составлявшим 50% и более (КТ 3–4), в лечении НКИ у которых использовались системные ГКС и иммунобиологические препараты (антагонисты рецепторов IL-1 или IL-6, блокаторы IL-6) (рис. 1)<sup>6</sup>.

У всех пациентов собирали анамнез, оценивали клинические симптомы, функцию легких, легочный газообмен, газовый состав крови, рентгенологическую картину по дан-

<sup>1</sup> Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Ардашева Т.В., Белевский А.С. и др.; МОО «Российское респираторное общество», РОО «Российское научное медицинское общество терапевтов». Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации. М.; 2023: 6–54.

URL: [https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL\\_2023\\_draft.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf) (дата обращения — 21.01.2024); Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket guide to COPD: diagnosis, management, and prevention. 2023. URL: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/POCKET-GUIDE-GOLD-2023-ver-1.2-17Feb2023\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/POCKET-GUIDE-GOLD-2023-ver-1.2-17Feb2023_WMV.pdf) (дата обращения — 21.01.2024).

<sup>2</sup> Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Ардашева Т.В., Белевский А.С. и др.; МОО «Российское респираторное общество», РОО «Российское научное медицинское общество терапевтов». Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket guide to COPD: diagnosis, management, and prevention; World Health Organization. The top 10 causes of death. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения — 21.01.2024); Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Remote COPD patient follow-up during COVID-19 pandemic restrictions. 2020 Sept. 17. URL: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/09/GOLD-COPD-Follow-up-Telemedicine\\_091820\\_Final.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/09/GOLD-COPD-Follow-up-Telemedicine_091820_Final.pdf) (дата обращения — 21.01.2024).

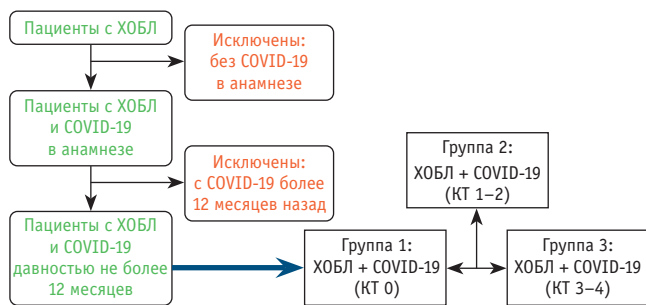
<sup>3</sup> Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Ардашева Т.В., Белевский А.С. и др.; МОО «Российское респираторное общество», РОО «Российское научное медицинское общество терапевтов». Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket guide to COPD: diagnosis, management, and prevention.

<sup>4</sup> World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. 2023 Oct. 29. URL: <https://covid19.who.int/> (дата обращения — 21.01.2024).

<sup>5</sup> World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard; Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 18 от 26.10.2023. М.: 12–58. URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP\\_COVID-19\\_V18.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf) (дата обращения — 21.01.2024).

<sup>6</sup> Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации МЗ РФ.

Рис. 1. Схема отбора пациентов в исследовании  
Fig. 1. Patient selection algorithm



ным КТ органов грудной клетки, показатели клинического анализа крови (уровни эритроцитов, лейкоцитов, СОЭ), концентрацию СРБ. Исследовали показатели коагулограммы: фибриноген, АЧТВ, МНО, D-димер.

Всем пациентам выполняли спирометрию, бодиплетизмографию, исследование диффузионной способности легких (ДСЛ), силы дыхательных мышц. Анализировали форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, среднюю объемную скорость воздушного потока при выдохе от 25 до 75% ФЖЕЛ, индекс Тиффно, общую емкость легких, остаточный объем легких, бронхиальное сопротивление, ДСЛ, отношение ДСЛ к альвеолярному объему, силу мышц вдоха, парциальное давление кислорода в артериальной крови ( $PaO_2$ ). В качестве должных величин использовали данные, рекомендованные Американским торакальным обществом (American Thoracic Society, ATS) и Европейским респираторным обществом (European Respiratory Society, ERS) [6]<sup>7</sup>.

Состояние пациентов определяли с использованием модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale, mMRC) и оценочного теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test, CAT)<sup>8</sup>. Качество жизни оценивали с помощью опросника EQ-5D-3L (European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version), уровни депрессии и тревоги — по шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [7]<sup>9</sup>. Всем пациентам проводили тест 6-минутной ходьбы (6-MWT)<sup>10</sup>.

Статистическая обработка выполнена методами описательной статистики с применением прикладного пакета программ IBM SPSS Statistics 27. Данные проанализированы на нормальность распределения по W-тесту Шапиро — Уилка. Результаты представлены как среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) для количественных переменных с нормальным распределением и как меди-

ана, нижний и верхний квартили ( $Me [Q_1; Q_3]$ ) для параметров с распределением, отличным от нормального. Для номинальных признаков вычисляли доли и процентные соотношения. Значимость различий количественных показателей определяли при помощи H-критерия Краскела — Уоллеса. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе половозрастных характеристик исследуемых групп обращало на себя внимание преобладание лиц мужского пола в группах с вирусным поражением легких. Во 2-й группе (КТ 1–2) мужчин было в 3 раза больше, чем женщин ( $n = 18$  и  $6$  соответственно), а 3-ю группу (КТ 3–4) составляли только мужчины ( $n = 4$ ). Статистически значимой разницы между группами по возрасту не наблюдалось: средний возраст пациентов в 1-й группе (КТ 0) составил  $63,44 \pm 12,96$  года, во 2-й (КТ 1–2) —  $67,42 \pm 12,23$  года, в 3-й группе (КТ 3–4) —  $63,25 \pm 9,32$  года ( $p > 0,05$ ).

С учетом того что ХОБЛ — заболевание второй половины жизни, был произведен анализ коморбидных состояний пациентов. Выявлено, что у 44 из них (95,6%) имелось как минимум одно сопутствующее заболевание. Чаще всего наблюдалась гипертоническая болезнь — ею страдали 40 (87,0%) пациентов. Хроническая сердечная недостаточность встречалась у 28 (60,9%) больных; ишемическая болезнь сердца — у 20 (43,5%); хроническая болезнь почек (стадии С3а и более) — у 13 (28,3%); цереброваскулярная болезнь — у 12 (26,1%); сахарный диабет 2 типа — у 10 (21,7%) больных. Из общего числа исследуемых пациентов 29 (63,0%) имели по два заболевания и более.

Для исключения влияния остаточных изменений после вирусного поражения легких на оценку клинической картины всем пациентам проводился анализ КТ-архива с выполнением контрольного исследования на момент поступления в стационар. Значимых изменений в легочной паренхиме исследуемых лиц обнаружено не было, и только у 5 пациентов сохранялись изменения по типу «матового стекла» распространенностью не более 10%.

На момент обращения у 32 (69,6%) пациентов было зафиксировано обострение ХОБЛ, двое (4,3%) больных находились в состоянии ремиссии. У 12 (26,1%) исследуемых пациентов, до заболевания COVID-19 имевших клинические признаки хронического бронхита, при комплексном обследовании впервые был установлен диагноз ХОБЛ.

За обострение ХОБЛ принимали состояние, характеризующееся усилением одышки и/или кашлем с мокротой, ухудшающееся в течение  $\leq 14$  дней<sup>11</sup>. Дебют заболевания устанавливали при появлении у пациента таких симптомов, как кашель с выделением мокроты (преимущественно

<sup>7</sup> Айсанов З.Р., Калманова Е.Н., Каменева М.Ю., Кирюхина Л.Д. и др. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19. Версия 1.1 от 19.05.2020. Практическая пульмонология. 2020;1:104–6 ; Cotes J.E., Chinn D.J., Quanjer P.H., Roca J. et al. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity): Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. Eur. Respir. J. Suppl. 1993;16:41–52 ; Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows: Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. Eur. Respir. J. Suppl. 1993;16:5–40.

<sup>8</sup> Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Ардашева Т.В., Белевский А.С. и др.; МОО «Российское респираторное общество», РОО «Российское научное медицинское общество терапевтов». Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации ; Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др.; Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2014;3:15–54.

<sup>9</sup> EuroQol Group. EuroQol — a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16(3):199–208. DOI: 10.1016/0168-8510(90)90421-9 ; EuroQol Group. EQ-5D: Опросник по здоровью, версия на русском языке для России. URL: <https://spb.hse.ru/data/2020/03/10/1563014698/EQ-5D-3L.pdf> (дата обращения — 21.01.2024).

<sup>10</sup> ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002;166(1):111–7. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.

<sup>11</sup> Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Ардашева Т.В., Белевский А.С. и др.; МОО «Российское респираторное общество», РОО «Российское научное медицинское общество терапевтов». Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации.

в утренние часы), одышка, а также при наличии в анамнезе курения или любого другого вредного фактора, воздействующего на дыхательные пути, при отрицательной бронходилатационной пробе, индексе Тиффно менее 70% после выполнения пробы. У исследуемых пациентов обострение ХОБЛ развивалось в период от 4 до 27 недель (в среднем через  $24 \pm 2,4$  недели) после COVID-19.

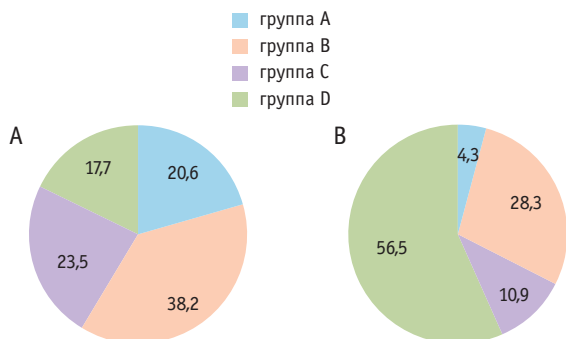
В 1-й группе, участники которой не имели вирусного поражения легких, обострение заболевания было зарегистрировано у 11 из 12 (91,7%) пациентов с ранее установленным диагнозом ХОБЛ, во 2-й группе — у 17 из 18 (94,4%), а в 3-й группе обострение ХОБЛ было зафиксировано у всех 4 пациентов, обратившихся за медицинской помощью.

Для оценки динамики ХОБЛ до и после COVID-19 использовалась классификация по клиническим группам, принятая в рекомендациях Глобальной инициативы по ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)<sup>12</sup>. На рисунке 2А представлено распределение больных по клиническим группам ХОБЛ до COVID-19.

На рисунке 2В показаны изменения в соотношении клинических групп ХОБЛ после COVID-19: доли групп А, В, С сократились на 16,3, 9,9 и 12,6 п. п. соответственно и произошло 3-кратное увеличение количества пациентов группы D (самой тяжелой).

**Рис. 2.** Распределение пациентов с ХОБЛ по клиническим группам А, В, С, D до COVID-19 (n = 34) (А) и после COVID-19 (n = 46) (В), %

**Fig. 2.** COPD patient allocation to groups A, B, C, D before COVID-19 (n = 34) (A) and after COVID-19 (n = 46) (B), %



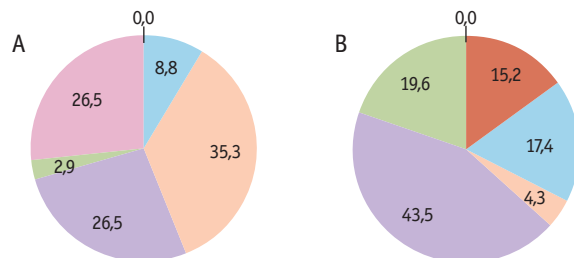
При изучении базисной терапии у пациентов с ХОБЛ до и после COVID-19 обращало на себя внимание увеличение количества больных, использовавших длительно действующие бронходилататоры с ингаляционными ГКС и без них, после перенесенной НКИ. То же можно отметить в отношении применения системных ГКС (рис. 3). Это свидетельствует о росте объема базисной терапии у пациентов с ХОБЛ после COVID-19.

При анализе клинических симптомов у пациентов с ХОБЛ в пост-COVID-периоде выявлено, что одышка и кашель были более чем у 80% исследуемых. Установлено статистически и клинически значимое увеличение частоты использования короткодействующих бронходилататоров (КДБД), особенно в 3-й группе пациентов с поражением легких от 50% (КТ 3–4), что может являться одним из критериев ухудшения течения ХОБЛ, недостаточности терапии и возможного начала обострения основного заболевания (табл. 1).

**Рис. 3.** Базисная терапия у пациентов с ХОБЛ до COVID-19 (n = 34) (А) и после COVID-19 (n = 46) (В), %

**Fig. 3.** Baseline therapy in COPD patients before COVID-19 (n = 34) (A) and after COVID-19 (n = 46) (B), %

- длительно действующие β<sub>2</sub>-агонисты/длительно действующие холиноблокаторы
- длительно действующие β<sub>2</sub>-агонисты + длительно действующие холиноблокаторы
- длительно действующие β<sub>2</sub>-агонисты/длительно действующие холиноблокаторы + ингаляционные глюкокортикостероиды
- длительно действующие β<sub>2</sub>-агонисты + длительно действующие холиноблокаторы + ингаляционные глюкокортикостероиды
- системные глюкокортикостероиды
- отсутствие терапии или только короткодействующие β<sub>2</sub>-агонисты + короткодействующие холиноблокаторы



**Таблица 1.** Клинические симптомы ХОБЛ у пациентов в зависимости от степени тяжести вирусного заболевания  
**Table 1.** Clinical symptoms of COPD in patients depending on viral disease severity

Группы исследования	Одышка		Кашель		Кратковременные эпизоды усиления одышки		Сухие хрипы		Частота использования КДБА + КДХБ, доз/сут
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Группа 1 (n = 18)	17	94,4	16	88,9	4	22,2	13	72,2	4 [0; 6]
Группа 2 (n = 24)	23	95,8	19	79,2	10	41,7	20	83,3	5 [3; 7]
Группа 3 (n = 4)	4	100,0	4	100,0	3	75,0	3	75,0	7,5 [7; 11]
P	ns		ns		ns		ns		< 0,01

**Примечания.**

1. КДБА — короткодействующие β<sub>2</sub>-агонисты; КДХБ — короткодействующие холиноблокаторы.
2. В таблицах 1–3, 5 ns — статистически незначимые различия (англ. non-significant).

**Note.** In tables 1–3, 5 ns — statistically non-significant differences.

<sup>12</sup> Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket guide to COPD: diagnosis, management, and prevention.



По результатам математической обработки данных общего анализа крови (лейкоцитов, эритроцитов, СОЭ) и СРБ, в группе пациентов без вирусного поражения легких показатель СОЭ был статистически значимо выше, чем в группах с вирусным поражением легких; статистически значимой разницы в уровнях эритроцитов, лейкоцитов и СРБ у представленных групп не выявлено (табл. 2).

Среди показателей коагулограммы у пациентов с ХОБЛ в пост-COVID-периоде МНО и уровень фибриногена находились в пределах референсных значений. Однако в группах с вирусным поражением легких, особенно в 3-й группе (КТ 3–4), статистически и клинически значимо возрастал уровень D-димера в крови и снижалось АЧТВ, что увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений у пациентов в пост-COVID-периоде (табл. 3).

При анализе результатов, полученных с использованием опросников и шкал, у пациентов, перенесших более тяжелую форму COVID-19, отмечены более высокие показатели по mMRC (оценка степени одышки в зависимости от физической нагрузки) и CAT (оценка степени выраженности клинических симптомов), а также меньшее расстояние, пройденное при выполнении 6-MWT, что свидетельствовало об уменьшении толерантности к физической нагрузке и наличии более тяжелых респираторных симптомов. Обращали на себя внимание также более высокие уровни тревоги и депрессии у пациентов с большим процентом вирусного поражения легких (КТ 3–4) в сравнении с группами 1 (КТ 0) и 2 (КТ 1–2) (табл. 4).

По данным спирометрии клинически и статистически значимых различий между группами выявлено не было (табл. 5).

**Таблица 2.** Показатели общего анализа крови и С-реактивного белка у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести вирусного заболевания

**Table 2.** Complete blood count parameters and C-reactive protein in COPD patients depending on viral disease severity

Группы исследования	Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/л
Группа 1 (n = 18)	9,57 ± 3,06	4,76 ± 0,53	29,25 [14,50; 33,00]	8,53 [3,60; 18,62]
Группа 2 (n = 24)	10,16 ± 5,31	4,70 ± 0,56	21,00 [7,33; 34,00]	6,21 [2,13; 17,50]
Группа 3 (n = 4)	10,28 ± 1,69	4,80 ± 0,42	5,50 [3,50; 8,50]	3,65 [1,55; 7,85]
P	ns	ns	< 0,05	ns

**Таблица 3.** Показатели коагулограммы у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести вирусного заболевания

**Table 3.** Coagulation profile in COPD patients depending on viral disease severity

Группы исследования	Фибриноген, г/л	АЧТВ, с	МНО	D-димер, нг/мл
Группа 1 (n = 18)	3,67 [3,50; 3,92]	32,40 [30,78; 33,10]	1,18 ± 0,18	441,17 ± 154,04
Группа 2 (n = 24)	3,85 [3,20; 4,46]	30,15 [29,00; 31,35]	1,09 ± 0,12	759,38 ± 217,22
Группа 3 (n = 4)	2,83 [2,52; 3,01]	28,35 [27,35; 28,95]	1,01 ± 0,06	1077,50 ± 309,22
P	ns	< 0,001	ns	< 0,001

**Таблица 4.** Результаты опросников и шкал у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести вирусного заболевания

**Table 4.** Questionnaire and scale results in COPD patients depending on viral disease severity

Группы исследования	mMRC, баллы	CAT, баллы	HADS, баллы		6-MWT, м	EQ-5D-3L	
			тревога	депрессия		баллы	ВАШ, мм
Группа 1 (n = 18)	2,56 ± 0,86	15,39 ± 5,66	6,33 ± 1,78	6,39 ± 3,31	547,94 ± 81,33	7,17 ± 2,83	61,11 ± 18,83
Группа 2 (n = 24)	2,50 ± 0,72	18,04 ± 4,11	9,42 ± 2,22	10,38 ± 2,86	417,33 ± 70,73	10,58 ± 1,67	52,50 ± 10,53
Группа 3 (n = 4)	3,50 ± 0,58	27,50 ± 1,73	12,25 ± 1,89	13,25 ± 2,21	325,25 ± 26,65	13,75 ± 0,96	27,50 ± 6,45
P	0,066	< 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

**Примечание.** 6-MWT — тест 6-минутной ходьбы; ВАШ — визуально-аналоговая шкала; CAT — оценочный тест по ХОБЛ; EQ-5D-3L — Европейский опросник для оценки качества жизни, 5 измерений, 3-уровневая версия; HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии; mMRC — модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки.

**Note.** 6-MWT — 6-minute walking test; CAT — COPD assessment test; EQ-5D-3L — European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire, 3-levels; HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale; mMRC — Modified Medical Research Council Dyspnoea Scale.

Однако при анализе данных бодиплетизмографии в 3-й группе пациентов с ХОБЛ (КТ 3–4) обнаружено значительное повышение остаточного объема легких и снижение удельного сопротивления дыхательных путей, что свидетельствовало о гиперинфляции легких и затруднении их опорожнения от избыточного количества воздуха (табл. 6).

По результатам же исследования газообменной функции легких и силы дыхательных мышц у пациентов 3-й группы выявлено статистически значимое снижение ДСЛ и  $PaO_2$

по сравнению с показателями групп 1 и 2 с более легким течением COVID-19 (табл. 7). Это может способствовать прогрессированию основного заболевания и ухудшению качества жизни пациентов, поскольку снижение газообменной функции легких в сочетании с обструктивными нарушениями, характерными для больных ХОБЛ, переводит их из группы с вентиляционной дыхательной недостаточностью (ДН) в группу смешанной ДН, что сопровождается утяжелением заболевания.

**Таблица 5.** Данные спирометрии у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести вирусного заболевания, %

**Table 5.** Spirometry results in COPD patients depending on viral disease severity, %

Группы исследования	ФЖЕЛ	ОФВ <sub>1</sub>	СОС <sub>25–75</sub>	Индекс Тиффно
Группа 1 (n = 18)	69,09 ± 19,73	46,84 ± 23,92	17,90 [8,20; 27,50]	49,06 ± 15,53
Группа 2 (n = 24)	67,04 ± 22,77	49,26 ± 22,63	19,80 [14,00; 34,75]	54,60 ± 15,22
Группа 3 (n = 4)	62,63 ± 12,36	37,40 ± 4,99	17,75 [14,75; 18,50]	46,25 ± 13,72
P	ns	ns	ns	ns

**Примечание.** ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; СОС<sub>25–75</sub> — средняя объемная скорость воздушного потока при выдохе от 25 до 75% ФЖЕЛ; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

**Таблица 6.** Данные бодиплетизмографии у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести вирусного заболевания, %

**Table 6.** Body plethysmography results in COPD patients depending on viral disease severity, %

Группы исследования	ОЕЛ	ООЛ	R-tot	SG-tot
Группа 1 (n = 18)	122,25 [114,80; 135,10]	157,75 [131,50; 173,30]	135,63 [104,40; 170,60]	76,85 [65,10; 93,30]
Группа 2 (n = 24)	116,67 [107,80; 135,75]	155,25 [139,15; 195,95]	142,60 [132,45; 177,95]	84,53 [77,60; 90,56]
Группа 3 (n = 4)	145,20 [124,00; 174,50]	264,40 [212,30; 310,00]	174,30 [138,30; 248,15]	40,65 [24,50; 50,10]
P	0,11	< 0,01	0,16	< 0,01

**Примечание.** ОЕЛ — общая емкость легких; ООЛ — остаточный объем легких; R-tot — общее бронхиальное сопротивление; SG-tot — удельное бронхиальное сопротивление.

**Note.** R-tot — total bronchial resistance; SG-tot — specific bronchial resistance.

**Таблица 7.** Результаты исследования газообменной функции легких и силы дыхательных мышц у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести вирусного заболевания

**Table 7.** Results of gas exchange lung function and respiratory muscle strength in COPD patients depending on viral disease severity

Группы исследования	DLCO-SB, %	DLCO/VA, %	P <sub>imax</sub> , %	PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.
Группа 1 (n = 18)	49,76 ± 17,91	79,11 ± 18,14	70,78 ± 17,99	73,00 ± 7,21
Группа 2 (n = 24)	44,11 ± 13,20	82,86 ± 10,22	66,08 ± 11,79	68,08 ± 5,85
Группа 3 (n = 4)	28,90 ± 2,77	38,30 ± 3,70	78,80 ± 2,35	61,75 ± 2,22
P	< 0,01	< 0,01	0,16	< 0,05

**Примечание.** DLCO-SB — диффузионная способность легких по монооксиду углерода с однократным вдохом (общая диффузионная способность легких); DLCO/VA — отношение диффузионной способности легких по монооксиду углерода к альвеолярному объему (удельная диффузионная способность легких); PaO<sub>2</sub> — парциальное давление кислорода в артериальной крови; P<sub>imax</sub> — сила мышц вдоха.

**Note.** DLCO-SB — diffusing lung capacity for carbon monoxide at single breath (total diffusive capacity of lungs); DLCO/VA — ratio of diffusing lung capacity for carbon monoxide to alveolar volume (specific diffusive capacity of lungs); P<sub>imax</sub> — inhale muscle strength.

## ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам нашего исследования, большинство пациентов с ХОБЛ (69,6%) находились в периоде обострения, которое возникало в среднем через 24 недели после COVID-19, а у 26,1% пациентов диагноз ХОБЛ был установлен впервые. Часть больных после стационарного лечения в одном из наших центров (ФГБНУ «ЦНИИТ», ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ», ГАУЗ «ГКБ № 16» г. Казани) нуждалась в пересмотре базисной терапии в сторону ее усиления, а в 9 случаях требовалось назначение системных ГКС.

На данный момент неизвестно, является ли SARS-CoV-2, как другие респираторные вирусы, обычным триггерным фактором, провоцирующим обострение ХОБЛ, или ухудшение состояния больных связано с уникальным влиянием SARS-CoV-2 на уже пораженную слизистую дыхательных путей. Безусловно, этот вопрос требует дальнейшего изучения. В нашем исследовании выявлена прямая взаимосвязь между тяжестью перенесенного COVID-19 и вероятностью обострения ХОБЛ: чем тяжелее протекала НКИ, тем чаще наблюдалось развитие обострения основного заболевания.

Свыше 90% пациентов предъявляли жалобы на одышку. Обнаружена прямая взаимосвязь между тяжестью перенесенной НКИ и частотой жалоб на кратковременные эпизоды усиления одышки: чем больший объем вирусного поражения легких был у пациентов с ХОБЛ в анамнезе, тем чаще они жаловались на эпизоды усиления одышки, что, в свою очередь, приводило к учащению использования КДБД ( $p < 0,01$ ). Употребление более 6 доз КДБД в сутки расценивалось нами как один из критериев обострения ХОБЛ, что согласуется с отечественными клиническими рекомендациями по ХОБЛ (2023 г.)<sup>13</sup>. В группе пациентов с тяжелым вирусным поражением легких, соответствовавшим стадии КТ 3–4, обострение ХОБЛ регистрировалось у 100% больных и сопровождалось злоупотреблением КДБД.

Для анализа функции легких у пациентов с ХОБЛ в пост-COVID-периоде выполнялись спирометрия, бодиплетизмография, оценка ДСЛ. По данным спирометрии статистически значимых различий между группами пациентов с ХОБЛ не обнаружено. Но при анализе результатов бодиплетизмографии выявлены выраженные изменения остаточного объема легких и удельного сопротивления дыхательных путей в группе пациентов, перенесших тяжелое вирусное поражение легких (КТ 3–4), что указывало на наличие у таких больных гиперинфляции легких и на затруднение их опорожнения. При оценке газообменной функции обнаружено, что в группе больных ХОБЛ, вирусная инфекция у которых

протекала с поражением 50% легких и более, имелось выраженное снижение ДСЛ и  $PaO_2$ , в отличие от тех пациентов, которые переносили НКИ в более легкой форме.

Примечательно, что большая часть пациентов как 2-й (КТ 1–2), так и 3-й группы (КТ 3–4) не имела рентгенологических остаточных признаков вирусного поражения легких. На наш взгляд, выявленные функциональные изменения у пациентов с ХОБЛ после тяжелого течения НКИ свидетельствуют о присоединении гипоксической ДН к уже существующей вентиляционной недостаточности и могут способствовать прогрессированию и ухудшению течения основного заболевания.

Кроме того, ситуация у лиц 2-й и 3-й группы может усугубляться поздними сосудистыми осложнениями, обусловленными нарушениями в системе гемостаза. При анализе показателей коагулограммы мы отметили статистически и клинически значимое повышение уровня D-димера и снижение АЧТВ в 3-й группе (КТ 3–4), что свидетельствует о более высоких рисках тромбозомболических осложнений у данной категории пациентов даже спустя 6 месяцев после перенесенной НКИ.

Вирусная инфекция SARS-CoV-2 ухудшала течение ХОБЛ: количество пациентов с клиническими группами А (20,6%), В (38,2%), С (23,5%) после перенесенной НКИ уменьшилось до 4,3%, 28,3% и 10,9% соответственно. В то же время количество пациентов клинической группы D увеличилось с 17,7% до 56,5%, что стало причиной усиления медикаментозной базисной терапии основного заболевания.

Вирусное поражение легких у больных ХОБЛ (соответствовавшее КТ 1 и более) было ассоциировано с усилением влияния ХОБЛ на жизнь пациентов по тесту CAT, а также с ухудшением качества жизни, снижением толерантности к физической нагрузке, нарастанием тревожности и депрессии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перенесенная новая коронавирусная инфекция оказывает влияние на течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ухудшая качество жизни пациентов и повышая риски дальнейших обострений, что, в свою очередь, требует пересмотра базисной терапии в пост-COVID-периоде. Больным ХОБЛ, перенесшим COVID-19 с вирусным поражением легких, требуется проводить более тщательный и длительный контроль показателей коагулограммы и диффузионной способности легких. Пациенты, у которых было вирусное поражение легких, соответствовавшее КТ 3–4, нуждаются в длительном курсе психологической помощи в связи с выраженными симптомами тревожности и депрессии.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Алекперов Р.И. — обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка, написание текста; Макарьянц Н.Н. — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста, утверждение рукописи для публикации; Чушкин М.И. — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных; Абукиров А.Ф. — отбор и обследование пациентов, сбор клинического материала; Кудрявцева Э.З. — отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала; Абдуллаев Р.Ю. — обследование пациентов, сбор клинического материала, анализ и интерпретация данных.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Alekperov, R.I. — thematic publications reviewing, study design, patient selection, examination and management, clinical material collection, data processing, analysis and interpretation, statistical data processing, text of the article; Makaryants, N.N. — study design, data analysis and interpretation, text of the article, approval of the manuscript for publication; Chushkin, M.I. — study design, data analysis

<sup>13</sup> Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Ардашева Т.В., Белевский А.С. и др.; МОО «Российское респираторное общество», РОО «Российское научное медицинское общество терапевтов». Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации.



and interpretation; Abubikirov, A.F. — patient selection and examination, clinical material collection; Kudryavtseva, E.Z. — patient selection, examination and management, clinical material collection; Abdullayev, R.Yu. — patient examination, clinical material collection, data analysis and interpretation.

### Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

### Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.  
The authors declare that there was no external funding in conducting the study.

### Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов и/или их законных представителей.  
The study was conducted with the informed consent of the patients themselves and/or the legal representatives of the patients.

### Об авторах / About the authors

Алекперов Руслан Исрайылович / Alekperov, R.I. — аспирант 3-го года обучения врач-пульмонолог ФГБНУ «ЦНИИТ», врач-терапевт ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: AlekperovVra4ebnik@gmail.com

Макарьянц Наталья Николаевна / Makaryants, N.N. — д. м. н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения, врач-пульмонолог ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 6455-6060. <https://orcid.org/0000-0002-6390-8759>. E-mail: makaryantz@yandex.ru


Чушкин Михаил Иванович / Chushkin, M.I. — д. м. н., ведущий научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, врач функциональной диагностики ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 2568-6781. <https://orcid.org/0000-0001-8263-8240>. E-mail: mchushkin@yandex.ru

Абубикиров Анвер Фатихович / Abubikirov, A.F. — к. м. н., старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ», врач-пульмонолог ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: abubik\_1@mail.ru

Кудрявцева Эльвира Зуферовна / Kudryavtseva, E.Z. — к. м. н., заслуженный врач Республики Татарстан, заведующая отделением пульмонологии, врач-пульмонолог ГАУЗ «ГКБ № 16» г. Казани. 420039, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Гагарина, д. 121. E-mail: elk-a@mail.ru

Абдуллаев Ризван Юсиф оглы / Abdullayev, R.Yu. — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, заведующий лабораторией биохимии ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 4535-2302. <https://orcid.org/0000-0002-9105-9264>. E-mail: rizvan0403@yandex.ru

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кудрявцева Э.З. Особенности обострений хронической обструктивной болезни легких у пациентов с различными фенотипами заболевания: Дисс. ... канд. мед. наук. М.: 2022: 55–96. Kudryavtseva E.Z. Features of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in patients with different phenotypes of the disease: Dissertation for candidate of medical sciences. M.; 2022: 55–96. (in Russian). URL: <https://critub.ru/wp-content/uploads/Na-sajt-Dis-KUDRYAVTSEVA-E.Z..pdf> (дата обращения — 21.01.2024).
2. Leung J.M., Yang C.X., Tam A., Shaipanich T. et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2020;55(5):2000688. DOI: 10.1183/13993003.00688-2020
3. Alqahtani J.S., Oyelade T., Aldhahir A.M., Alghamdi S.M. et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(5):e0233147. DOI: 10.1371/journal.pone.0233147
4. Pardhan S., Wood S., Vaughan M., Trott M. The risk of COVID-19 related hospitalisation, intensive care unit admission and mortality in people with underlying asthma or COPD: a systematic review and meta-analysis. *Front. Med. (Lausanne).* 2021;8:668808. DOI: 10.3389/fmed.2021.668808
5. Rajabi H., Mortazavi D., Konyalilar N., Aksoy G.T. et al. Forthcoming complications in recovered COVID-19 patients with COPD and asthma; possible therapeutic opportunities. *Cell Commun. Signal.* 2022;20(1):173. DOI: 10.1186/s12964-022-00982-5
6. Wilson S.H., Cooke N.T., Edwards R.H., Spiro S.G. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. *Thorax.* 1984;39(7):535–8. DOI: 10.1136/thx.39.7.535
7. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983;67(6):361–70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x 

Поступила / Received: 21.11.2023

Принята к публикации / Accepted: 14.02.2024

# Оценка связи синдрома усталости с уровнями ключевых маркеров воспаления и различными медицинскими вмешательствами у пациентов с long-COVID и post-COVID

П.Е. Колесников<sup>1</sup>✉, А.А. Визель<sup>1</sup>, А.Р. Абашев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Казань

<sup>2</sup> Министерство здравоохранения Республики Татарстан; Россия, г. Казань

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Используя специализированную шкалу оценки усталости, выявить факторы риска формирования синдрома усталости у пациентов, перенесших стационарное лечение в связи с поражением легких, вызванным COVID-19, на разных периодах наблюдения — при long-COVID и post-COVID.

**Дизайн.** Ретроспективное наблюдательное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включены 100 пациентов — 60 женщин и 40 мужчин в возрасте от 25 до 84 лет, Me — 58 (50–64) лет, перенесших стационарное лечение в связи с поражением легких, вызванным ПЦР-подтвержденной новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Усталость выявлена у 66% из них. В зависимости от срока после выписки из стационара пациенты были разделены на группы long-COVID (до 12 недель включительно) и post-COVID (более 12 недель). Усталость оценивалась при помощи валидизированной шкалы Fatigue Assessment Scale (FAS). При количестве баллов 21 и более усталость считается клинически значимой. В качестве возможных предикторов усталости рассматривались ключевые воспалительные маркеры (ферритин, С-реактивный белок, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, скорость оседания эритроцитов) и различные медицинские вмешательства (вакцинация, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии, применение этиотропной и антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе), данные о которых взяты из медицинской документации.

**Результаты.** Ключевые воспалительные маркеры, ассоциированные с тяжестью острой фазы COVID-19, имеют разную прогностическую ценность при оценке усталости. Статистически значимая связь выявлена между синдромом усталости, оцененным по шкале FAS, и нейтрофильно-лимфоцитарным соотношением при поступлении в стационар ( $p = 0,042$ ), скоростью оседания эритроцитов при выписке ( $p = 0,013$ ), уровнем ферритина при выписке ( $p = 0,021$ ), тогда как подобная связь между баллом по шкале FAS и уровнем С-реактивного белка не найдена ни при госпитализации ( $p = 0,775$ ), ни при выписке из стационара ( $p = 0,272$ ). Различные медицинские вмешательства также связаны с формированием синдрома усталости. Пациенты, перенесшие госпитализацию в отделение реанимации и интенсивной терапии, значимо чаще отмечали синдром усталости ( $p = 0,044$ , для периода long-COVID,  $p = 0,006$ ), значимым был протекторный эффект вакцинации ( $p = 0,002$ , для post-COVID  $p = 0,009$ ). Не выявлена связь между синдромом усталости и амбулаторным применением этиотропной терапии ( $p = 0,459$ ) или антикоагулянтов ( $p = 0,358$ ).

**Заключение.** Синдром усталости после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 с поражением легких связан с особенностями проводимой терапии и уровнями некоторых лабораторных маркеров во время острой фазы инфекции.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция COVID-19, long-COVID, post-COVID, усталость, шкала оценки усталости Fatigue Assessment Scale, маркеры воспаления.

**Для цитирования:** Колесников П.Е., Визель А.А., Абашев А.Р. Оценка связи синдрома усталости с уровнями ключевых маркеров воспаления и различными медицинскими вмешательствами у пациентов с long-COVID и post-COVID. Доктор.Ру. 2024;23(1):15–20. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-15-20

## Evaluation of the Association of Fatigue Syndrome with Levels of Key Inflammatory Markers and Various Medical Interventions in Long-COVID and Post-COVID Patients

P.E. Kolesnikov<sup>1</sup>✉, A.A. Vigel<sup>1</sup>, A.R. Abashev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University; 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation 420012

<sup>2</sup> Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 40/11 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation 420012

## ABSTRACT

**Aim.** Using a specialized fatigue rating scale, to identify risk factors for fatigue syndrome formation in patients hospitalized for COVID-19-induced lung damage at different follow-up periods — at long-COVID and post-COVID.

**Design.** A retrospective observational study.

**Materials and methods.** The study included 100 patients — 60 women and 40 men aged 25 to 84 years, Me — 58 (50–64) years, who underwent hospitalization for lung lesions caused by PCR-confirmed COVID-19 infection. Fatigue was detected in 66% of them. Patients were divided into long-COVID (up to 12 weeks) and post-COVID (more than 12 weeks) groups according to the time period after hospital discharge. Fatigue was assessed using the validated Fatigue Assessment Scale (FAS). With a score of 21 or more, fatigue was considered clinically

✉ Колесников Павел Евгеньевич / Kolesnikov, P.E. — E-mail: poulk17@gmail.com

significant. Key inflammatory markers (ferritin, C-reactive protein, neutrophil-lymphocyte ratio, erythrocyte sedimentation rate) and various medical interventions (vaccination, transfer to the intensive care unit, use of etiotropic and anticoagulant therapy at the outpatient stage) were considered as possible predictors of fatigue, the data on which were taken from medical records.

**Results.** Key inflammatory markers associated with the severity of acute COVID-19 have different prognostic value in the assessment of fatigue. A statistically significant association was found between fatigue syndrome as assessed by FAS and neutrophil-lymphocyte ratio at hospital admission ( $p = 0.042$ ), erythrocyte sedimentation rate at discharge ( $p = 0.013$ ), ferritin level at discharge ( $p = 0.021$ ), whereas a similar association between FAS score and CRP level was not found either at hospital admission ( $p = 0.775$ ) or at hospital discharge ( $p = 0.272$ ). Various medical interventions were also associated with the formation of fatigue syndrome. Patients who underwent hospitalization in the intensive care unit were significantly more likely to report fatigue syndrome ( $p = 0.044$ , for the long-COVID period  $p = 0.006$ ), the protective effect of vaccination was significant ( $p = 0.002$ , for post-COVID  $p = 0.009$ ). No association was found between fatigue syndrome and outpatient use of etiotropic therapy ( $p = 0.459$ ) or anticoagulants ( $p = 0.358$ ).

**Conclusion.** Fatigue syndrome after a COVID-19 with lung lesions is associated with the features of the therapy administered and the levels of some laboratory markers during the acute phase of infection.

**Keywords:** COVID-19 coronavirus infection, long-COVID, post-COVID, fatigue, Fatigue Assessment Scale, inflammatory markers.

**For citation:** Kolesnikov P.E., Vigel A.A., Abashev A.R. Evaluation of the association of fatigue syndrome with levels of key inflammatory markers and various medical interventions in long-COVID and post-COVID patients. Doctor.Ru. 2024;23(1):15–20. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-15-20

## ВВЕДЕНИЕ

Вскоре после начала пандемии COVID-19 врачи и пациенты по всему миру столкнулись с множеством длительно сохраняющихся симптомов после острой фазы инфекции. Единая общепринятая классификация этого феномена на сегодняшний день не разработана, но чаще всего эксперты рекомендуют выделять два периода: long-COVID длительностью до 12 недель включительно и post-COVID длительностью более 12 недель [1]<sup>1</sup>. Важной проблемой после COVID-19 остается синдром усталости, частота которого у выживших, оцененная без использования инструментов объективизации, — 9,7–87% [2, 3].

С начала пандемии и до настоящего времени активно ведется поиск возможных предикторов развития long- и post-COVID. Однако отсутствие общепризнанных инструментов объективизации и выраженная гетерогенность популяции перенесших COVID-19 затрудняют изучение описанной проблемы.

**Цель исследования:** используя специализированную шкалу оценки усталости, выявить факторы риска формирования синдрома усталости у пациентов, перенесших стационарное лечение в связи с поражением легких, вызванным COVID-19, на разных периодах наблюдения — при long-COVID и post-COVID.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проходило на базе отделения соматической реабилитации ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» г. Казани. По дизайну исследование было ретроспективным наблюдательным. При оценке выраженности усталости у пациентов, страдавших от поражения легких, вызванного COVID-19, использована валидизированная шкала Fatigue Assessment Scale (FAS), она включает 10 вопросов, на каждый из которых можно дать только один ответ. Полученным ответам присваиваются баллы, которое затем суммируются. Сумма баллов 21 и более свидетельствует о клинически значимой усталости [4].

FAS валидизирована членами Российского респираторного общества, адаптирована для использования в виде распечатки и онлайн. Получено письменное согласие разработчиков на применение ее в России, и русскоязычный вариант представлен сайте Всемирной ассоциации по саркоидозу и другим гранулематозным заболеваниям легких (World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders): [https://www.wasog.org/dynamic/media/78/documents/Questionnaires/fas\\_rus\\_anon.html](https://www.wasog.org/dynamic/media/78/documents/Questionnaires/fas_rus_anon.html).

Обследованы 100 пациентов — 60 женщин и 40 мужчин в возрасте от 25 до 84 лет, Ме — 58 (50–64) лет. При помощи шкалы FAS клинически значимая усталость выявлена у 66% больных.

Выборка была разделена на две группы: пациенты с long-COVID, вошедшие в исследование на сроке до 12 недель включительно после выписки из стационара, и больные с post-COVID, включенные в исследование после 12 недель.

В группу long-COVID вошли 65 больных — 41 (63,1%) женщина и 24 (36,9%) мужчины в возрасте от 26 до 84 лет, Ме — 57 (48–63) лет. FAS —  $25 \pm 7$  (23–27) баллов. Значимая усталость выявлена у 43 (66,2%) человек.

В группу post-COVID включены 35 пациентов — 19 (54,3%) женщин и 16 (45,7%) мужчин в возрасте от 25 до 77 лет, Ме — 60 (54–66) лет. FAS —  $25 \pm 6$  (23–27) баллов. Значимая усталость была у 23 (65,7%) человек.

Критерии включения в исследование: наличие перенесенной ранее вирусной инфекции Sars-COV2, подтвержденной методом полимеразной цепной реакции, поражение легких в период острой инфекции, по рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки, возраст 18 лет и старше. Все обследованные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола № 10). Минимальное количество наблюдений, достаточное для получения информации со значимостью 0,05, было определено по таблице К.А. Отдельновой и составило 100 случаев [5].

Все количественные показатели проверены на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова — Смирнова при числе наблюдений менее 50 и критерия Шапиро — Уилка при числе наблюдений 50 и более. При нормальном распределении для описания признака применялись средняя арифметическая величина и стандартное отклонение с доверительным интервалом 95%. При распределении, отличном от нормального, признак описывали с помощью медианы и межквартильного интервала.

Категориальные данные приводились в абсолютных значениях и процентах. t-критерий Стьюдента использовался для сравнения количественных показателей с нормальным распределением, U-критерий Манна — Уитни — в случаях распределения, отличного от нормального.

Анализ сопряженности четырехпольных таблиц проводился при помощи либо критерия  $\chi^2$  Пирсона (если ожидаемые

<sup>1</sup> Методические рекомендации «Особенности течения long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». Терапия. 2022;1(прил.):1–147. DOI: 10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147



значения более 10), либо точного критерия Фишера (если ожидаемые значения 10 и менее). Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

**Связь усталости и нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения**

Одним из маркеров тяжести при остром течении COVID-19 является нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR). Нами проведен анализ связи выраженности воспалительной реакции на момент госпитализации (оцененной по NLR) и синдрома усталости, определенного по шкале FAS. Ассоциация оказалась статистически значимой ( $p = 0,042$ ) (рис. 1, табл. 1).

**Таблица 1.** Связь нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) при поступлении и показателя Fatigue Assessment Scale (FAS) 21 балл

**Table 1.** Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) at admission and Fatigue Assessment Scale (FAS) 21 points

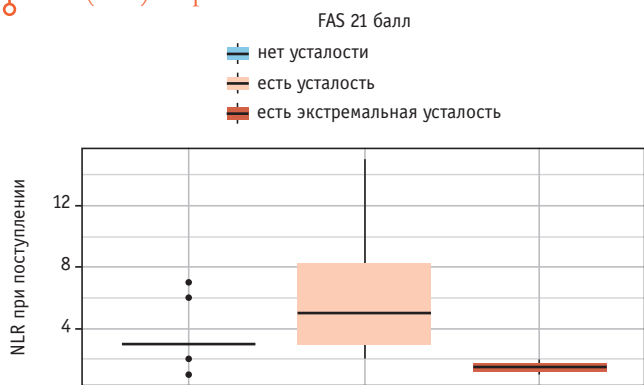
FAS 21 балл	NLR при поступлении		P
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
Нет усталости (n = 9)	3	3-3	0,042
Есть усталость (n = 12)	5	3-8	
Есть экстремальная усталость (n = 2)	2	1-2	

**Примечание.** Здесь и в таблицах 2-6 и рисунках 1-4 данные приведены не для всех 100 пациентов, т. к. информация собиралась из медицинской документации, и иногда не все детали были указаны в выписке.

**Note.** Here and in tables 2-6 and in figures 1-4, the data are presented not for all 100 patients, since the information was gathered from medical records, and sometimes extracts did not contain all information.

**Рис. 1.** Связь нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) при поступлении и показателя Fatigue Assessment Scale (FAS) 21 балл

**Fig. 1.** Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) at admission and Fatigue Assessment Scale (FAS) 21 points



При анализе групп по отдельности такую связь выявить не удалось ни при long-COVID ( $p = 0,167$ ), ни при post-COVID ( $p = 0,363$ ).

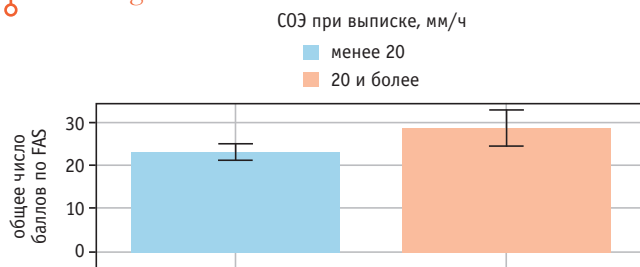
**Связь усталости и скорости оседания эритроцитов**

Рутинным методом оценки воспалительной реакции является определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Нами оценена ассоциация синдрома усталости с увеличением СОЭ при выписке (рис. 2, табл. 2).

Выявлена значимая связь количества баллов по шкале FAS и СОЭ при выписке из стационара ( $p = 0,013$ ). Интересно, что подобной связи не было у пациентов с long-COVID ( $p = 0,306$ ), но она обнаружена в post-COVID ( $p = 0,029$ ) (рис. 3, табл. 3).

**Рис. 2.** Связь общего числа баллов по Fatigue Assessment Scale (FAS) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) при выписке

**Fig. 2.** Association between Fatigue Assessment Scale (FAS) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) at discharge



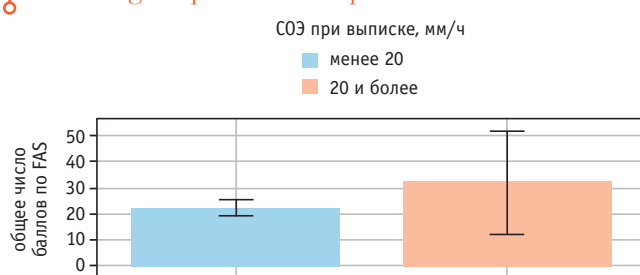
**Таблица 2.** Связь общего числа баллов по Fatigue Assessment Scale (FAS) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) при выписке

**Table 2.** Association between Fatigue Assessment Scale (FAS) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) at discharge

СОЭ при выписке, мм/ч	Общее число баллов по FAS		P
	M ± SD	95% доверительный интервал	
Менее 20 (n = 31)	23 ± 6	21-25	0,013
20 и более (n = 13)	28 ± 7	24-33	

**Рис. 3.** Связь общего числа баллов по Fatigue Assessment Scale (FAS) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) при выписке у больных с post-COVID

**Fig. 3.** Association between Fatigue Assessment Scale (FAS) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) at discharge in post-COVID patients



**Таблица 3.** Связь общего числа баллов по Fatigue Assessment Scale (FAS) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) при выписке у больных с post-COVID

**Table 3.** Association between Fatigue Assessment Scale (FAS) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) at discharge in post-COVID patients

СОЭ при выписке, мм/ч	Общее число баллов по FAS		P
	M ± SD	95% доверительный интервал	
Менее 20 (n = 17)	23 ± 6	19–26	0,029
20 и более (n = 3)	32 ± 8	13–51	

**Ассоциация усталости и уровня С-реактивного белка**

Еще один рутинный метод оценки выраженности воспалительной реакции — определение уровня С-реактивного белка (СРБ). Однако статистически значимая связь синдрома усталости и уровня СРБ не установлена ни при госпитализации (p = 0,775), ни при выписке из стационара (p = 0,272).

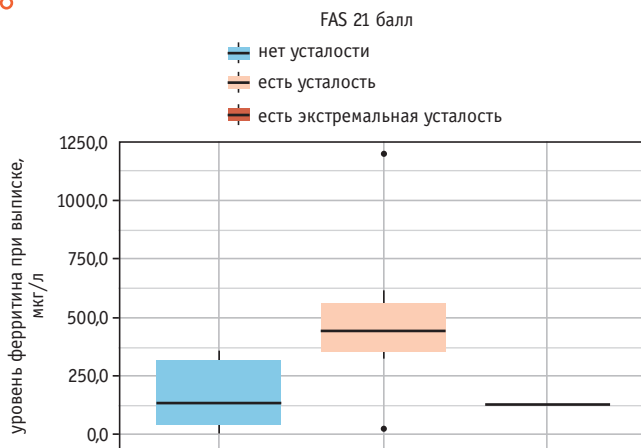
**Связь усталости и уровня ферритина**

Согласно Временным методическим рекомендациям<sup>2</sup>, для оценки тяжести острой фазы COVID-19 использовался ферритин — также один из белков острой фазы воспаления. Нами обнаружена статистически значимая ассоциация между уровнем ферритина при выписке и выраженностью синдрома усталости (p = 0,021) (рис. 4, табл. 4).

**Ассоциация усталости и госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии**

Факт госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) не только характеризовал тяжесть течения острой фазы COVID-19, но и был связан с разви-

**Рис. 4.** Связь уровня ферритина при выписке и показателя Fatigue Assessment Scale (FAS) 21 балл  
**Fig. 4.** Association between ferritin levels at discharge and Fatigue Assessment Scale (FAS) 21 points



тием синдрома усталости у выживших: найдена значимая ассоциация между показателем FAS 21 балл и переводом в ОРИТ (p = 0,044) (табл. 5).

Эта связь оставалась значимой у пациентов с long-COVID (p = 0,006), но не у больных с post-COVID (p = 1,000) (табл. 6).

**Таблица 4.** Связь уровня ферритина при выписке и показателя Fatigue Assessment Scale (FAS) 21 балл

**Table 4.** Association between ferritin levels at discharge and Fatigue Assessment Scale (FAS) 21 points

FAS 21 балл	Уровень ферритина при выписке, мкг/л		P
	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
Нет усталости (n = 7)	135,2	51,8–317,4	0,021
Есть усталость (n = 10)	447,1	357,4–556,7	
Есть экстремальная усталость (n = 2)	133,0	127,2–138,8	

**Таблица 5.** Связь показателя Fatigue Assessment Scale (FAS) 21 балл и факта перевода больного в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)

**Table 5.** Association between Fatigue Assessment Scale (FAS) 21 points and patient transfer to the intensive care unit

FAS 21 балл	Не было перевода в ОРИТ (n = 62)	Был перевод в ОРИТ (n = 10)	P
Нет усталости	19 (30,6)	1 (10,0)	0,044
Есть усталость	39 (62,9)	6 (60,0)	
Есть экстремальная усталость	4 (6,5)	3 (30,0)	

**Таблица 6.** Связь показателя Fatigue Assessment Scale (FAS) 21 балл и факта перевода больного в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) у пациентов с long-COVID

**Table 6.** Association between Fatigue Assessment Scale (FAS) 21 points and patient transfer to the intensive care unit in post-COVID patients

FAS 21 балл	Не было перевода в ОРИТ (n = 44)	Был перевод в ОРИТ (n = 6)	P
Нет усталости	13 (29,6)	0	0,006
Есть усталость	28 (63,6)	3 (50,0)	
Есть экстремальная усталость	3 (6,8)	3 (50,0)	

<sup>2</sup> Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 18 (26.10.23). М.: 2023. 250 с.

**Связь усталости и вакцинации**

Вакцинальный статус также связан с выраженностью синдрома усталости: вероятность встретить его у вакцинированных была меньше, чем у невакцинированных, различия шансов были статистически значимыми (отношение шансов = 0,223; 95% доверительный интервал: 0,081–0,613) (табл. 7).

Интересно, что протекторная роль вакцинации не выявлялась в период long-COVID ( $p = 0,263$ ), а проявляла себя уже у пациентов с post-COVID (табл. 8).

**Ассоциация усталости и терапии на амбулаторном этапе**

К сожалению, в нашем исследовании не выявлена связь между синдромом усталости и амбулаторным применением этиотропной терапии ( $p = 0,459$ ) или антикоагулянтов ( $p = 0,358$ ) ни при анализе всей выборки, ни при анализе групп с long-COVID и post-COVID по отдельности.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Согласно одной из предлагаемых гипотез, последствия COVID-19 связаны с неадекватным воспалительным ответом. Так, восьмимесячное исследование, в котором сравнивали 31 пациента с «долгим» COVID-19 (усталостью/одышкой/болью в груди через 4 месяца после инфицирования) и 31 участника группы контроля (здоровые доноры, сдавшие анализы до декабря 2019 г.), выявило повышение активности врожденных иммунных клеток и продукции интерферонов ИФН- $\beta$  и ИФН- $\lambda 1$ , отсутствие наивных Т- и В-клеток. Комбинация медиаторов воспаления ИФН- $\beta$ , РТХ3, ИФН- $\gamma$ , ИФН- $\lambda 2/3$  и интерлейкина 6 ассоциировалась с «долгим» COVID-19 с точностью 78,5–81,6% [6].

В метаанализе, посвященном различным биомаркерам у пациентов, перенесших COVID-19, показана статистически значимая связь «долгого» COVID-19 со 113 различными маркерами [7], среди которых ферритин и СРБ. В другом метаанализе, напротив, не найдена связь уровня ферритина с последствиями COVID-19, хотя обнаружена их ассоциация с концентрацией СРБ [8].

В исследовании [9] выявлена связь тяжести течения COVID-19 и длительно сохраняющегося увеличения СОЭ.

В небольшом испанском исследовании указано на ассоциацию NLR и сохраняющихся последствий коронавирусной инфекции [10]. В отдельных группах пациентов продемонстрирована прогностическая значимость NLR и тяжести течения острой фазы COVID-19 [11].

В некоторых исследованиях описана бóльшая распространенность синдрома усталости у больных, проходивших лечение в ОПИТ, чем у госпитализированных в профильные отделения [12, 13].

В испанском исследовании, включавшем 681 пациента, отмечена защитная роль вакцинации в отношении последствий COVID-19 в целом и синдрома усталости в частности [14]. Ретроспективный анализ медицинской документации 240 648 человек выявил, что вакцинированные лица в 7–10 раз реже сообщали о симптомах «долгого»

**Таблица 7.** Наличие синдрома усталости в зависимости от вакцинации

**Table 7.** Presence of fatigue syndrome depending on the vaccination status

Факт усталости	Нет вакцинации (n = 79)	Есть вакцинация (n = 21)	P
Нет синдрома усталости	21 (26,6)	13 (61,9)	0,002
Есть синдром усталости	58 (73,4)	8 (38,1)	

**Таблица 8.** Наличие синдрома усталости в зависимости от вакцинации у пациентов с post-COVID

**Table 8.** Presence of fatigue syndrome depending on the vaccination status in post-COVID patients

Факт усталости	Нет вакцинации (n = 33)	Есть вакцинация (n = 11)	P
Нет синдрома усталости	8 (24,2)	8 (72,7)	0,009
Есть синдром усталости	25 (75,8)	3 (27,3)	

COVID-19 [15]. В другом исследовании по типу «случай — контроль» вакцинированные участники в 2 раза реже сталкивались с последствиями COVID-19 [16].

Однако ретроспективный анализ электронных медицинских карт 10 024 вакцинированных лиц и 9479 участников контрольной группы не подтвердил ассоциацию между вакцинацией и сохранением симптомов на протяжении 6 месяцев [17].

Более детальную информацию о протекторном эффекте вакцинации приводят авторы метаанализа [18]: вакцинация двумя дозами ассоциировалась с более низкой частотой post-COVID и усталости, тогда как у пациентов с long-COVID такой связи не было.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

С синдромом усталости у пациентов, перенесших стационарное лечение в связи с поражением легких, вызванным COVID-19, связаны выраженность физиологического стресса на момент госпитализации (оцененная при помощи NLR), сохраняющееся после лечения воспаление (повышенные уровень ферритина и СОЭ). При этом факт лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии связан с формированием синдрома усталости, вероятно, в большей степени у больных в период long-COVID, а протекторный эффект вакцинации выражен у пациентов с post-COVID.

**Вклад авторов / Contributions**

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Колесников П.Е. — обзор публикаций по теме статьи, подбор собственных данных, написание и редактирование текста рукописи; Визель А.А. — создание концепции статьи, проверка критически важного содержания, корректировка статьи, утверждение рукописи для публикации; Абашев А.Р. — обзор публикаций по теме статьи, написание введения, обсуждения.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Kolesnikov, P.E. — literature review, collection and processing of material, text development; Vigel, A.A. — concept of the article,



checking critical content, correcting the article, approval of the final version of the article; Abashev, A.R. — literature review, writing the introduction, discussion.

#### Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.  
The authors declare that there was no external funding in conducting the study.

#### Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола № 10).

The study was conducted with voluntary informed consent from the patients. The study was approved by the biomedical ethics committee of Kazan State Medical University (excerpt from protocol No. 10).


#### Об авторах / About the authors

Колесников Павел Евгеньевич / Kolesnikov, P.E. — аспирант кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 5918-5465. <https://orcid.org/0009-0004-3144-3143>. E-mail: poulk17@gmail.com

Визель Александр Андреевич / Vizeĭ, A.A. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 5918-5465. <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>. E-mail: lordara@inbox.ru

Абашев Альмир Рашидович / Abashev, A.R. — к. м. н., доцент, первый заместитель министра здравоохранения Республики Татарстан, Министерство здравоохранения Республики Татарстан. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 40/11. eLIBRARY.RU SPIN: 8920-2513. <https://orcid.org/0000-0002-6584-6803>. E-mail: Almir.Abashev@tatar.ru

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021;372:n136. DOI: 10.1136/bmj.n136
- Augustin M., Schommers P., Stecher M., Dewald F. et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg. Health Eur*. 2021;6:100122. DOI: 10.1016/j.lanpe.2021.100122
- Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., Vaes A.W. et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020;6(4):00542–2020. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020
- Drent M., Lower E.E., De Vries J. Sarcoidosis-associated fatigue. *Eur. Respir. J.* 2012;40(1):255–63. DOI: 10.1183/09031936.00002512
- Баврина А.П. Основные понятия статистики. Медицинский альманах. 2020;3(64):101–11. Bavrina A.P. Basic concepts of statistics. *Medical Almanac*. 2020;3(64):101–11. (in Russian)
- Phetsouphanh C., Darley., Wilson D.B., Howe A. et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat. Immunol.* 2022;23(2):210–16. DOI: 10.1038/s41590-021-01113-x
- Lai Y.J., Liu S.H., Manachevakul S., Lee T.A. et al. Biomarkers in long COVID-19: a systematic review. *Front. Med.* 2023;10: 1085988. DOI: 10.3389/fmed.2023.1085988
- Yong S.J., Halim A., Halim M., Liu S. et al. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers. *Rev. Med. Virol.* 2023;33(2):e2424. DOI: 10.1002/rmv.2424
- Marsán-Suárez V., Casado-Hernández I., Hernández-Ramos E., Díaz-Domínguez G. et al. Biomarkers of sequela in adult patients convalescing from COVID-19. *Adv. Biomark. Sci. Technol.* 2022;4: 36–53. DOI: 10.1016/j.abst.2022.10.001
- Maamar M., Artime A., Pariente E., Fierro P. et al. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2022;38(6):901–9. DOI: 10.1080/03007995.2022.2042991
- Mutinelli-Szymanski P., Hude I., Merle E., Lombardi Y. et al. Neutrophil:lymphocyte ratio predicts short-term outcome of COVID-19 in haemodialysis patients. *Clin. Kidney J.* 2020;14(1): 124–31. DOI: 10.1093/ckj/sfaa194
- Halpin S., McIvor C., Whyatt G., Adams A. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J. Med. Virol.* 2020; 93(2):1013–22. DOI: 10.1002/jmv.26368
- Taboada M., Cariñena A., Moreno E., Rodríguez N. et al. Post-COVID-19 functional status six-months after hospitalization. *J. Infect.* 2021;82(4):e31–3. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.12.022
- Romero-Rodríguez E., Pérula-de Torres L.A., Castro-Jiménez R., González-Lama J. et al. Hospital admission and vaccination as predictive factors of long COVID-19 symptoms. *Front. Med.* 2022;9:1016013. DOI: 10.3389/fmed.2022.1016013
- Simon M.A., Luginbuhl R.D., Parker R.H. Reduced incidence of Long-COVID symptoms related to administration of COVID-19 vaccines both before COVID-19 diagnosis and up to 12 weeks after. *medRxiv*. 2021;2021.11.17.21263608. DOI: 10.1101/2021.11.17.21263608
- Antonelli M., Penfold R.S., Merino J., Sudre C.H. et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect. Dis.* 2022;22(1):43–55. DOI: 10.1016/s1473-3099(21)00460-6
- Taquet M., Dercon Q., Harrison P.J. Six-month sequelae of post-vaccination SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study of 10,024 breakthrough infections. *Brain Behav. Immun.* 2022;103:154–62. DOI: 10.1016/j.bbi.2022.04.013
- Watanabe A., Iwagami M., Yasuhara J., Takagi H. et al. Protective effect of COVID-19 vaccination against long COVID syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2023;41(11): 1783–90. DOI: 10.1016/j.vaccine.2023.02.008 

Поступила / Received: 11.12.2023

Принята к публикации / Accepted: 01.02.2024

# Ассоциация уровня несфатина 1 с показателями композитного состава тела у пациентов с ревматоидным артритом

Т.З. Квливидзе<sup>1</sup>, Е.В. Папичев<sup>1, 2</sup> ✉, Б.В. Заводовский<sup>1, 2</sup>, Е.А. Загороднева<sup>1</sup>, Л.Е. Сивордова<sup>2</sup>, Ю.Р. Ахвердян<sup>1, 2</sup>, Ю.В. Полякова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Волгоград

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского»; Россия, г. Волгоград

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Изучить ассоциацию сывороточного уровня несфатина 1 (НФ-1) с индексом массы тела (ИМТ), показателями композитного состава тела и ревматической кахексией (РК).

**Дизайн.** Одномоментное сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включены 110 человек с ревматоидным артритом (РА) и 60 условно здоровых лиц. Проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование всех участников. Методом иммуноферментного анализа определялся уровень НФ-1. Произведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия с программой Total Body.

**Результаты.** Уровень НФ-1 в группе пациентов с РА был выше, чем в группе условно здоровых лиц ( $50,49 \pm 34,05$  против  $31,61 \pm 3,17$  нг/мл,  $t = 4,28$ ;  $p < 0,0001$ ). РК выявлена у 30 пациентов. В группе условно здоровых людей медиана уровня НФ-1 была больше при избыточной массе тела, чем при нормальном ИМТ и ожирении I степени ( $H = 6,0$ ;  $p = 0,049$ ). Концентрация НФ-1 у больных РА коррелировала с массой тощей ткани в ногах (и отдельно в левой ноге), в левой половине тела, корпусе и брюшной зоне. Медианы уровней НФ-1 у пациентов с РК и без нее существенно не различались ( $Z = 1,45$ ;  $p = 0,147$ ).

**Заключение.** Хотя нами обнаружена взаимосвязь между сывороточным уровнем НФ-1 и массой тощей ткани в отдельных зонах у больных РА, данный нейроэндокринный пептид не может использоваться как маркер диагностики РК. Необходимы дополнительные исследования, которые бы уточнили механизм ассоциации уровня НФ-1 с массой тощей ткани и, вероятно, способствовали бы разработке нового подхода к контролю этого показателя.

**Ключевые слова:** несфатин 1, ревматоидный артрит, композитный состав тела, индекс массы тела, ревматическая кахексия.

**Для цитирования:** Квливидзе Т.З., Папичев Е.В., Заводовский Б.В., Загороднева Е.А., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р., Полякова Ю.В. Ассоциация уровня несфатина 1 с показателями композитного состава тела у пациентов с ревматоидным артритом. Доктор.Ру. 2024;23(1): 21–26. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-21-26

## Association of Nesfatin-1 Level with Body Composition in Patients with Rheumatoid Arthritis

T.Z. Kvlividze<sup>1</sup>, E.V. Papichev<sup>1, 2</sup> ✉, B.V. Zavadovsky<sup>1, 2</sup>, E.A. Zagorodneva<sup>1</sup>, L.E. Sivordova<sup>2</sup>, Yu.R. Akhverdyan<sup>1, 2</sup>, Yu.V. Polyakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University; 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russian Federation 400131

<sup>2</sup> Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovskiy; 76 Zemlyachka Str., Volgograd, Russian Federation 400138

## ABSTRACT

**Aim.** To study the association of serum nesfatin 1 (NF-1) levels with body mass index (BMI), body composition and rheumatic cachexia (RC).

**Design.** Cross-sectional comparative study.

**Materials and methods.** 110 patients with rheumatoid arthritis (RA) and 60 healthy controls were enrolled in our study. Standard clinical and laboratory examination was performed. NF-1 levels were determined with enzyme-linked immunosorbent assay. Each person undergone dual-energy X-ray absorptiometry with Total Body program.

**Results.** Serum NF-1 levels were higher in patients with RA, compared with healthy controls ( $50.49 \pm 34.05$  vs  $31.61 \pm 3.17$  ng/mL,  $t = 4.28$ ;  $p < 0.0001$ ). RC was determined in 30 patients. In healthy controls, the median level of NF-1 was higher in overweight patients than with normal BMI of class 1 obesity ( $H = 6.0$ ;  $p = 0.049$ ). NF-1 in patients with RA correlated with lean mass in legs (separately for the left one), left half of the body, trunk and android region. Median levels of NF-1 in patients were comparable in patients with or without RC.

**Conclusion.** Despite we observed association between serum NF-1 levels and lean tissue mass, this neuroendocrine peptide can't be used as a marker for RC ( $Z = 1.45$ ;  $p = 0.147$ ). Additional studies should be performed to clarify the mechanism of association of NF-1 with lean tissue mass, which would likely contribute to the development of a new approach to controlling this indicator.

**Keywords:** nesfatin 1, rheumatoid arthritis, body composition, body mass index, rheumatic cachexia.

**For citation:** Kvlividze T.Z., Papichev E.V., Zavadovsky B.V., Zagorodneva E.A., Sivordova L.E., Akhverdyan Yu.R., Polyakova Yu.V. Association of nesfatin-1 level with body composition in patients with rheumatoid arthritis. Doctor.Ru. 2024;23(1):21–26. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-21-26

✉ Папичев Евгений Васильевич / Papichev E.V. — E-mail: e\_papichev@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) — системное аутоиммунное заболевание, характерные черты которого — синовиты мелких и крупных суставов и воспаление периартикулярных мягких тканей. Частота РА составляет от 3,1 до 100 случаев на 10 000 человек, что делает его самым распространенным воспалительным ревматологическим заболеванием [1]. У пациентов с РА заметно снижается качество жизни, они часто испытывают слабость и депрессию. Более того, РА является и социальным бременем, так как многие пациенты теряют работоспособность и способность к самообслуживанию [2].

Важный элемент клинической картины РА — мышечная слабость. В сравнении со значениями в здоровой популяции у пациентов с РА отмечается уменьшение мышечной силы на 25–70%, притом оно опережает потерю объема мышечной массы [3]. В связи с этим клинические методы диагностики саркопении будут обладать низкой специфичностью и приведут к гипердиагностике состояния. Используемые инструментальные методы диагностики, к которым относят биоимпендансный анализ и двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (dual energy X-ray absorptiometry, DEXA), имеют свои преимущества и недостатки. Так, к преимуществам биоимпендансного анализа можно отнести простоту выполнения процедуры, ее безопасность и большой объем референсных данных. Однако недостатки метода — зависимость результатов обследования от степени гидратации организма, ожирения и длины конечностей, интерпретация результатов осложняется отсутствием общепринятого референса.

Преимуществами DEXA принято считать воспроизводимость результата сканирования, безопасность исследования (степень лучевой нагрузки не превышает 0,6 мкЗв) и возможность оценки композитного состава отдельных зон. С помощью DEXA с программой Total Body определяются масса и процент содержания жировой, костной и тощей (мышцы и жидкие среды) тканей [4].

К недостаткам DEXA относят необходимость строгого соблюдения техники исследования, большую длительность процедуры, чем у биоимпендансного анализа, и отсутствие общепринятого референса. Для клинических исследований DEXA является предпочтительным методом изучения композитного состава тела.

Следует отметить, что несомненное преимущество инструментальных методов оценки композитного состава тела — возможность диагностировать ревматическую кахексию (РК) — осложнение РА, сопровождающееся снижением объема безжировой массы тканей при сохраненном или увеличенном объеме массы жировой ткани [5]. Это осложнение ассоциировано с повышением риска смерти от всех причин и в частности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Несмотря на относительную простоту диагностики и широкую распространенность РК, по результатам клинических исследований, в реальной практике она диагностируется крайне редко в связи с низкой настороженностью практикующих врачей.

Несфатин 1 (НФ-1), также известный как нуклеобиндин 2 (NUCB2), — это нейроэндокринный пептид, участвующий в поддержании гомеостаза через регуляцию метаболизма, энергии гомеостаза и приема пищи [6]. В ряде работ продемонстрировано, что у лиц с ожирением, особенно с морбидным, сывороточный уровень НФ-1 выше, чем у людей без ожирения, и ассоциирован с сывороточным уровнем инсулина, индексом инсулинорезистентности Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, абсолютной и отно-

сительной массой жировой ткани [7, 8]. Однако в международной литературе представлены и противоположные данные, когда в группе пациентов с ожирением сывороточный уровень НФ-1 был статистически значимо ниже, чем в группе без ожирения [9].

Особого внимания заслуживают исследования, которые указывают на связь сывороточного уровня НФ-1 с тревогой и депрессией, при этом у женщин корреляция между уровнем нейропептида и степенью тревоги положительная, а у мужчин — отрицательная [6]. В то же время в экспериментальной работе по моделированию геморрагического инсульта у мышей авторы показали, что интраперитонеальное введение НФ-1 приводило к меньшему повреждению центральной нервной системы, чем в группе без лечения и группе, в которой вводился солевой раствор в сопоставимом объеме [10].

Наш коллектив авторов изучал роль НФ-1 в воспалительном процессе на примере пациентов с РА. Установлено, что сывороточный уровень НФ-1 у больных РА значимо выше, чем у людей без воспалительных заболеваний суставов. Более высокая концентрация НФ-1 характерна для пациентов с РА с более высокой степенью его активности, серопозитивностью по ревматоидному фактору (РФ) и продолжительностью болезни более 10 лет. Высокий уровень НФ-1 положительно коррелировал с повышенными концентрацией С-реактивного белка и скоростью оседания эритроцитов [11].

В свете вышесказанного представляет интерес изучение ассоциации сывороточного уровня НФ-1 и показателей композитного состава тела у пациентов с РА.

**Цель исследования:** изучить ассоциацию сывороточного уровня НФ-1 с индексом массы тела (ИМТ), показателями композитного состава тела и РК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одномоментное сравнительное исследование включены 110 человек с РА, диагностированным на основании классификационных критериев American College of Rheumatology/European League against Rheumatism 2010, и 60 человек без хронических заболеваний, требующих постоянного приема лекарственных препаратов, наблюдавшихся амбулаторно в консультативно-диагностическом отделении ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского» (г. Волгоград) с 2017 по 2019 г. Письменное информированное согласие получено от всех участников.

Критерии включения в основную группу: верифицированный РА, возраст от 18 до 90 лет, подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие злокачественных новообразований, хроническая болезнь почек С4 и С5 стадий, сахарный диабет 2 типа, беременность.

Проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование всех участников. Дополнительно методом иммуноферментного анализа определялись сывороточные уровни НФ-1 (RayBio Nesfatin Enzyme Immunoassay Kit) и антител к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП) с использованием коммерческих тест-систем. Все участники прошли DEXA с программой Total Body на остеоденситометре LUNAR DPX Pro GE (США).

РК диагностировалась при уменьшении индекса безжировой массы ниже 10-перцентиля и увеличении индекса массы жировых тканей выше 25-го перцентиля. Референсные значения взяты из работы A. Coin и соавт., проведенной в итальянской популяции [12].



Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2095-2016 от 13 января 2017 г.).

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета программ Statistica 10.0. Нормальность распределения количественных показателей проверялась методом Колмогорова — Смирнова и Лиллиефорса. Показатели, имеющие нормальное распределение, представлены в формате  $M \pm SD$  [95% доверительный интервал (ДИ)], ненормальное распределение —  $Me$  [Q1–Q3]. Внутригрупповой анализ количественных показателей для нормально распределенных данных производился с помощью критерия Стьюдента ( $t$ ), для ненормально распределенных — с применением  $U$ -критерия Манна — Уитни (в связи с тем, что число испытуемых превы-

шало 30, использовалась Z-аппроксимация). Корреляционный анализ ненормально распределенных данных проводили при помощи критерия Спирмена ( $\rho$ ). Результаты считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Пациенты с РА и условно здоровые лица были сопоставимы по возрасту (56,8 [47,4–62,6] против 52,0 [40,6–60,0] года соответственно,  $Z = 0,55$ ;  $p = 0,585$ ) и ИМТ (27,9 [23,2–32,0] против 25,7 [23,0–29,2]  $kg/m^2$  соответственно,  $Z = 0,29$ ;  $p = 0,770$ ). Средний уровень НФ-1 у пациентов с РА составил  $50,49 \pm 34,05$  (95% ДИ: 44,05–56,9)  $ng/ml$ , что выше значений у условно здоровых людей —  $31,61 \pm 3,17$  (95% ДИ: 30,8–32,4)  $ng/ml$  ( $t = 4,28$ ;  $p < 0,0001$ ). Клиническая характеристика больных с РА представлена в *таблице 1*.

Большинство включенных в исследование пациентов были работоспособного возраста, преимущественно женщины с избыточной массой тела. Более двух третей больных имели агрессивный фенотип РА в связи с повышением уровня РФ и АЦЦП, умеренную степень активности заболевания с умеренным нарушением суставной функции. РК выявлена у 30 пациентов, что соотносится с данными, представленными в работах других авторов, в которых частота РК у больных РА составляла от 18 до 30%.

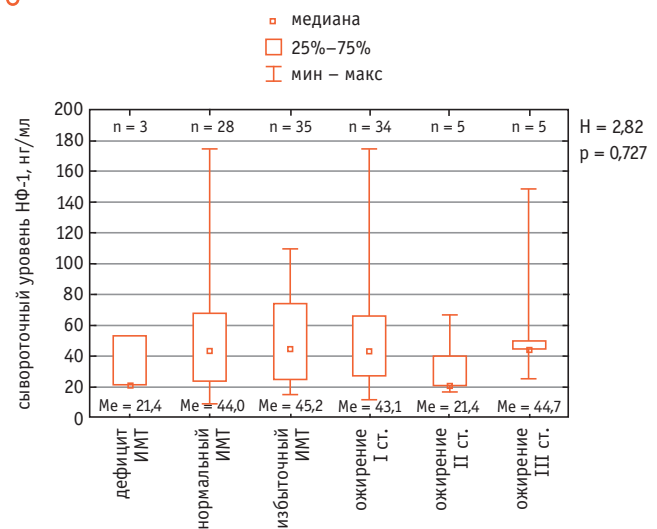
Нами проведен внутригрупповой анализ Краскела — Уоллиса для поиска зависимости медианы уровня НФ-1 от величины ИМТ в группах пациентов с РА и условно здоровых лиц. Данные представлены на *рисунках 1 и 2*.

Несмотря на различие медиан содержания НФ-1 при разной величине ИМТ у пациентов с РА, статистически значимая взаимосвязь не выявлена. Этот результат отличается от данных международной литературы, которые продемонстрировали взаимосвязь уровня НФ-1 с ожирением [13]. Следует отметить, что в указанных работах не исследовалась ассоциация концентрации НФ-1 и ИМТ у пациентов с системными воспалительными заболеваниями. Таким образом, можно

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с ревматоидным артритом (РА)  
**Table 1.** Clinical characteristics of patients with rheumatoid arthritis

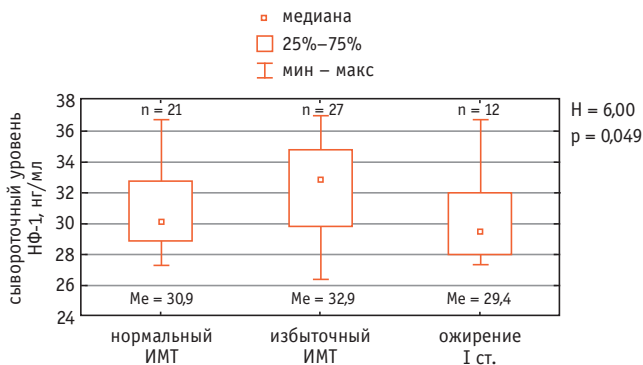
Характеристика	Значение
Возраст, годы (Me [Q1–Q3])	56,8 [47,4–62,6]
Пол (муж : жен)	5 : 105
Индекс массы тела, $kg/m^2$ (Me [Q1–Q3])	27,9 [23,2–32,0]
Повышенный ревматоидный фактор, $n$ (%)	83 (75,5%)
Повышенный уровень антител к циклическим цитруллинированным пептидам, $n$ (%)	73 (66,4%)
Индекс Disease Activity Score 28, баллы (Me [Q1–Q3])	3,79 [2,89–4,40]
Наличие эрозий, $n$ (%)	87 (79,1)
Рентгеновская стадия, $n$ (%):	
I	7 (6,4)
II	45 (40,9)
III	54 (49,1)
IV	4 (3,6)
Функциональный класс, $n$ (%):	
I	36 (32,7)
II	67 (60,9)
III	7 (6,4)
Наличие внесуставных проявлений, $n$ (%):	
• ревматоидные узелки;	15 (13,6)
• генерализованная амиотрофия;	11 (10,0)
• лимфаденопатия;	8 (7,3)
• кожный васкулит;	3 (2,7)
• интерстициальное поражение легких	1 (0,9)
Наличие осложнений РА, $n$ (%):	
• остеопороз;	52 (47,3)
• вторичный остеоартроз;	21 (19,1)
• анемия хронического воспалительного заболевания;	23 (20,9)
• аваскулярный некроз головки одной из бедренных костей	2 (1,8)
Высокочувствительный С-реактивный белок, $mg/l$ (Me [Q1–Q3])	8 [2,73–23,4]
Индекс безжировой массы, $kg/m^2$ (Me [Q1–Q3])	15,7 [14,3–16,9]
Индекс жировой массы, $kg/m^2$ (Me [Q1–Q3])	12,3 [8,45–14,6]
Наличие ревматической кахексии, $n$ (%)	30 (27,3)

**Рис. 1.** Внутригрупповой анализ различий медиан уровня несфатина 1 (НФ-1) в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) у пациентов с ревматоидным артритом  
**Fig. 1.** Within-group analysis of various median nesfatin-1 levels vs. body mass index of patients with rheumatoid arthritis



**Рис. 2.** Внутригрупповой анализ различий медиан уровня несфатина 1 (НФ-1) в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) в группе условно здоровых лиц

**Fig. 2.** Within-group analysis of various median nesfatin-1 levels vs. body mass index in healthy volunteers



предположить, что наличие РА как основного заболевания могло повлиять на уровень исследуемого вещества и уменьшить взаимосвязь с ИМТ. Для проверки гипотезы нами произведен аналогичный анализ, но в группе условно здоровых лиц. Результат представлен на рисунке 2.

В группе здоровых людей медиана сывороточного уровня НФ-1 была больше у участников с избыточной массой тела, чем при нормальном ИМТ и ожирении I степени. В ряде работ показано, что НФ-1 стимулирует чувство голода и прием пищи [14, 15], что приводит к развитию метаболического синдрома и набору массы тела. Однако большое значение имеют и полиморфизмы нуклеотидной последовательности гена, кодирующего НФ-1, которые ассоциированы с ИМТ, массой тела и массой тощей ткани [16].

Таким образом, несмотря на подтверждение ассоциации сывороточного уровня НФ-1 с метаболическим синдромом,

требуются дополнительные и более подробные исследования, уточняющие конкретный механизм этой взаимосвязи. Если будет определен механизм влияния НФ-1 на обмен веществ, то данный показатель может быть включен в клинические протоколы.

Нами проведен корреляционный анализ взаимосвязи сывороточного уровня НФ-1 с показателями композитного состава тела по отдельным зонам у больных РА. Результаты представлены в таблице 2.

Сывороточный уровень НФ-1 у пациентов с РА статистически значимо коррелировал с массой тощей ткани в ногах (и отдельно в левой ноге), в левой половине тела, корпусе и брюшной зоне. Близкой к статистически значимой была корреляция с массой тощей ткани в области бедер. При этом сывороточный уровень НФ-1 не ассоциировался с общей массой тощей ткани. Следует отметить, что мы не обнаружили корреляцию содержания НФ-1 с массой костной и жировой тканей у пациентов с РА.

Известно, что наличие системного воспалительного процесса способствует снижению массы костной ткани и увеличению массы жировой. Кроме того, активно используемые в терапии РА препараты из группы глюкокортикоидов (88 пациентов принимали их ранее, 77 продолжали прием на момент исследования) способствуют активации костной резорбции, угнетению костного ремоделирования, развитию инсулинорезистентности с увеличением массы жировой ткани и стероид-индуцированной потере массы мышечной ткани [17, 18].

Проявляя антианорексигенный эффект, НФ-1 может способствовать достаточному потреблению нутриентов для поддержания гомеостаза тощей ткани, нарушение которого у пациентов с воспалительными заболеваниями играет важную роль в прогрессировании функциональных нарушений [19].

Отсутствие взаимосвязи уровня НФ-1 с массой тощей ткани в верхних конечностях можно объяснить болевым синдромом в кистях и плечах у пациентов с РА, который способствует ее ускоренной потере. В то же время мышцы туловища и ног постоянно напрягаются при ходьбе, что в совокупности с увеличенным приемом нутриентов больными

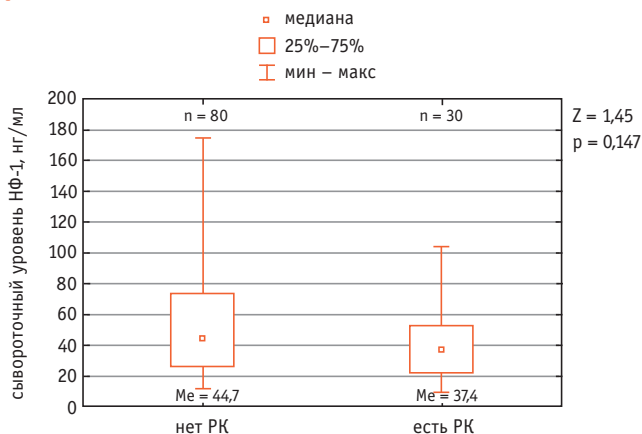
**Таблица 2.** Корреляционный анализ взаимосвязи уровня несфатина 1 с показателями композитного состава тела по отдельным зонам у больных ревматоидным артритом

**Table 2.** Correlation analysis of the interrelation between nesfatin-1 levels and body composition in separate areas in patients with rheumatoid arthritis

Зона сканирования	Жировая масса	Тощая масса	Костная масса
Левая рука	$\rho = -0,77$ ; $p = 0,500$	$\rho = 0,10$ ; $p = 0,371$	$\rho = 0,03$ ; $p = 0,767$
Левая нога	$\rho = 0,02$ ; $p = 0,875$	$\rho = 0,22$ ; $p = 0,042$	$\rho = -0,04$ ; $p = 0,724$
Левая часть корпуса	$\rho = -0,06$ ; $p = 0,593$	$\rho = 0,20$ ; $p = 0,063$	$\rho = -0,07$ ; $p = 0,538$
Левая половина тела	$\rho = -0,04$ ; $p = 0,734$	$\rho = 0,29$ ; $p = 0,011$	$\rho = -0,02$ ; $p = 0,829$
Правая рука	$\rho = -0,05$ ; $p = 0,668$	$\rho = 0,18$ ; $p = 0,115$	$\rho = 0,10$ ; $p = 0,377$
Правая нога	$\rho = 0,02$ ; $p = 0,852$	$\rho = 0,20$ ; $p = 0,065$	$\rho = 0,04$ ; $p = 0,708$
Правая часть корпуса	$\rho = -0,08$ ; $p = 0,466$	$\rho = 0,20$ ; $p = 0,058$	$\rho = -0,09$ ; $p = 0,439$
Правая половина тела	$\rho = -0,05$ ; $p = 0,660$	$\rho = 0,21$ ; $p = 0,063$	$\rho = -0,03$ ; $p = 0,760$
Руки	$\rho = -0,06$ ; $p = 0,573$	$\rho = 0,15$ ; $p = 0,185$	$\rho = 0,07$ ; $p = 0,549$
Ноги	$\rho = 0,02$ ; $p = 0,864$	$\rho = 0,22$ ; $p = 0,046$	$\rho = 0,00$ ; $p = 0,984$
Корпус	$\rho = 0,03$ ; $p = 0,778$	$\rho = 0,22$ ; $p = 0,047$	$\rho = -0,08$ ; $p = 0,482$
Область живота	$\rho = -0,06$ ; $p = 0,612$	$\rho = 0,28$ ; $p = 0,008$	$\rho = 0,03$ ; $p = 0,760$
Область бедер	$\rho = 0,02$ ; $p = 0,887$	$\rho = 0,21$ ; $p = 0,051$	$\rho = 0,01$ ; $p = 0,941$
Общая масса, %	$\rho = -0,03$ ; $p = 0,791$	$\rho = 0,02$ ; $p = 0,837$	$\rho = 0,12$ ; $p = 0,268$

**Рис. 3.** Внутригрупповой анализ взаимосвязи сывороточного уровня несфатина 1 (НФ-1) с ревматической кахексией (РК)

**Fig. 3.** Correlation analysis of the interrelation between nesfatin-1 serum levels and rheumatoid cachexy



с более высоким сывороточным уровнем НФ-1 будет сохранять массу этой ткани.

При проведении внутригруппового анализа Манна — Уитни мы установили, что медианы сывороточного уровня НФ-1 статистически значимо не различались у пациентов с РК и без нее. Данные представлены на рисунке 3.

Несмотря на кажущееся различие медиан сывороточного уровня НФ-1 у пациентов с РК и без нее, статистической значимости оно не имеет. Можно предположить, что наличие РА, классической модели системного воспалительного процесса, оказывает выраженное влияние как на композитный состав тела, так и на сывороточный уровень НФ-1.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя нами обнаружена взаимосвязь между сывороточным уровнем НФ-1 и массой тощей ткани в отдельных зонах у больных РА, данный нейроэндокринный пептид не может использоваться как маркер диагностики РК. Необходимы дополнительные исследования, которые бы уточнили механизм ассоциации уровня НФ-1 с массой тощей ткани и, вероятно, способствовали бы разработке нового подхода к контролю этого показателя.

### Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Квливидзе Т.З. — отбор и обследование пациентов, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, обработка, анализ и интерпретация данных; Папичев Е.В. — статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Заводовский Б.В. — разработка дизайна исследования, утверждение рукописи для публикации; Загороднева Е.А. — сбор клинического материала, проверка критически важного содержания; Сивордова Л.Е. — обзор публикаций по теме статьи, утверждение рукописи для публикации; Ахвердян Ю.Р. — сбор клинического материала, отбор и обследование пациентов; Полякова Ю.В. — обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Kvlividze, T.Z. — selection and examination of patients, study design development, writing of the article, processing, analysis and interpretation of the data; Papichev, E.V. — statistical data processing, writing of the article; Zavadovsky, B.V. — study design development, approval of the manuscript for publication; Zagorodneva, E.A. — collection of clinical material, verification of the critical content; Sivordova, L.E. — review of publications on the topic of the article, approval of the manuscript for publication; Akhverdyan, Yu.R. — collection of clinical material, selection and examination of patients; Polyakova, Yu.V. — review of publications in the topic of the article, verification of the critical content.

### Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

### Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (протокол № 2095-2016 от 13 января 2017 г.). Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.  
The study was approved by the biomedical ethics committee of Volgograd State Medical University, protocol 2095-2016 dated January 13, 2017. All patients have signed their informed consents.

### Об авторах / About the authors

Квливидзе Тамара Зурабиевна / Kvlividze, T.Z. — ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5966-7145. <https://orcid.org/0000-0001-5280-5650>. E-mail: tzady-ka@ya.ru

Папичев Евгений Васильевич / Papichev, E.V. — к. м. н., научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского»; доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9129-0120. <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>. E-mail: e\_papichev@mail.ru

Заводовский Борис Валерьевич / Zavadovsky, B.V. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; заведующий лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского». 400138, Россия, г. Волгоград, ул. Землячки, д. 76. eLIBRARY.RU SPIN: 8640-2723. <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>. E-mail: rebma@mail.ru

Загороднева Елена Александровна / Zagorodneva, E.A. — доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9052-3962. E-mail: z-e-alex@mail.ru

Сивордова Лариса Евгеньевна / Sivordova, L.E. — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского». 400138, Россия, г. Волгоград, ул. Землячки, д. 76. eLIBRARY.RU SPIN: 3494-5504. <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>. E-mail: seeword@mail.ru


Ахвердян Юрий Рубенович / Akhverdyan, Yu.R. — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского»; доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ВолгГМУ



Минздрава России. 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5196-9790. <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>. E-mail: doctor\_2001@mail.ru

Полякова Юлия Васильевна / Polyakova, Yu.V. — к. м. н., научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского». 400138, Россия, г. Волгоград, ул. Землячки, д. 76. eLIBRARY.RU SPIN: 4370-0239. <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>. E-mail: ipolyakova@yandex.ru

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Finckh A., Gilbert B., Hodgkinson B., Bae S.C. et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2022;18(10): 591–602. DOI: 10.1038/s41584-022-00827-y
2. Hsieh P., Wu O., Geue C., McIntosh E. et al. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review of literature in biologic era. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79(6):771–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216243
3. Torii M., Hashimoto M., Hanai A., Fujii T. et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* 2019;29(4):589–95. DOI: 10.1080/14397595.2018.1510565
4. Kuriyan R. Body composition techniques. *Indian J. Med. Res.* 2018;148(5):648–58. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR\_1777\_18
5. Santo R.C.E., Fernandes K.Z., Lora P.S., Filippin L.I. et al. Prevalence of rheumatoid cachexia in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(5):816–25. DOI: 10.1002/jcsm.12320
6. Schalla M.A., Stengel A. Current understanding of the role of nesfatin-1. *J. Endocr. Soci.* 2018;2(10):1188–206. DOI: 10.1210/je.2018-00246
7. Mirzaei K., Hossein-Nezhad A., Keshavarz S.A., Koohdani F. et al. Association of nesfatin-1 level with body composition, dietary intake and resting metabolic rate in obese and morbid obese subjects. *Diabetes Metab. Syndr.* 2015;9(4):292–8. DOI: 10.1016/j.dsx.2014.04.010
8. Anwar G.M., Yamamah G., Ibrahim A., El-Lebedy D. et al. Nesfatin-1 in childhood and adolescent obesity and its association with food intake, body composition and insulin resistance. *Regul. Pept.* 2014;188:21–4. DOI: 10.1016/j.regpep.2013.12.001
9. Kim S.H., Ahn M.B., Cho W.K., Cho K.S. et al. The relation of serum nesfatin-1 level with anthropometric and metabolic parameters in children and adolescents: a prospective observational study. *Medicine.* 2019;98(19):e15460. DOI: 10.1097/MD.00000000000015460
10. Özsavcı D., Erşahin M., Şener A., Özakpınar Ö.B. et al. The novel function of nesfatin-1 as an anti-inflammatory and antiapoptotic peptide in subarachnoid hemorrhage-induced oxidative brain damage in rats. *Neurosurgery.* 2011;68(6):1699–708. DOI: 10.1227/NEU.0b013e318210f258
11. Kvlividze T., Polyakov V., Zavodovsky B., Polyakova Yu. et al. Serum nesfatin-1 in pathogenesis rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2021;80(suppl.1):1437–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.2503
12. Coin A., Sergi G., Mincucci N., Giannini S. et al. Fat-free mass and fat mass reference values by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) in a 20–80 year-old Italian population. *Clin. Nutr.* 2008;27(1): 87–94. DOI: 10.1016/j.clnu.2007.10.008
13. Dokumacioglu E., Iskender H., Sahin A., Erturk E.Y. et al. Serum levels of nesfatin-1 and irisin in obese children. *Eur. Cytokine Netw.* 2020;31(1):39–43. DOI: 10.1684/ecn.2020.0444
14. Algül S., Özçelik O. A new promising peptide for obesity treatment: nesfatin-1. *Firat University Med. J. Health Sci.* 2012;26:143–8.
15. Tekin T., Cicek B., Konyaligil N. Regulatory peptide nesfatin-1 and its relationship with metabolic syndrome. *Eurasian J. Med.* 2019;51(3):280–4. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2019.18420
16. Zegers D., Beckers S., Mertens I.L., Van Gaal L.F. et al. Association between polymorphisms of the nesfatin gene, NUCB2, and obesity in men. *Mol. Genet. Metab.* 2011;103:282–6. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.03.007
17. Sato A.Y., Peacock M., Bellido T. Glucocorticoid excess in bone and muscle. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab.* 2018;16(1):33–47. DOI: 10.1007/s12018-018-9242-3
18. Beaupere C., Liboz A., Fève B., Blondeau B. et al. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(2):623. DOI: 10.3390/ijms22020623
19. Skocznińska M., Świerkot J. The role of diet in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2018;56(4):259–67. DOI: 10.5114/reum.2018.77979 

Поступила / Received: 13.04.2023

Принята к публикации / Accepted: 20.06.2023

# Фармакокинетика амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией

С.В. Селезнёв<sup>1,2</sup>, А.В. Косяков<sup>1,2</sup>, П.Ю. Мыльников<sup>1</sup>, А.А. Филимонова<sup>1</sup>, Ю.В. Абаленихина<sup>1</sup> ✉, А.В. Шулькин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Рязань

<sup>2</sup> ГБУ Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер»; Россия, г. Рязань

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценить фармакокинетику амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

**Дизайн.** Открытое когортное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включены 183 пациента, из них 98 с неконтролируемой АГ и 85 с контролируемой АГ. Все пациенты регулярно принимали любые два антигипертензивных препарата (АГП) (лизиноприл, амлодипин, валсартан, метопролол) в сочетании с индапамидом в течение месяца. Утром натощак перед приемом АГП и через 2 ч после приема амлодипина у всех больных брали образцы венозной крови для оценки концентрации анализируемого вещества методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией.

**Результаты.** По основным сопутствующим заболеваниям пациенты двух групп были сопоставимыми. Статистически значимо чаще в группе с контролем давления встречались лишь стенокардия напряжения ( $p = 0,02$ ) и избыточная масса тела ( $p = 0,02$ ) и реже — ожирение 2-й степени ( $p = 0,002$ ) и острое нарушение мозгового кровообращения ( $p = 0,05$ ). Суточная доза амлодипина у пациентов с контролируемой АГ была значимо (на 13,9%) ниже ( $p < 0,05$ ), чем у участников с неконтролируемой АГ. И равновесная концентрация амлодипина, и концентрация через 2 ч после приема у больных с неконтролируемой АГ статистически значимо не отличались от таковых у пациентов с контролируемой АГ ( $p > 0,05$ ). У 65,6% больных с неконтролируемой и у 49,4% с контролируемой АГ концентрация амлодипина находилась в пределах терапевтического диапазона ( $p = 0,03$ ), у 5,2% и 16,5% соответственно она была выше терапевтического диапазона ( $p = 0,016$ ), у 29,2% и 34,1% соответственно — ниже терапевтического диапазона ( $p > 0,05$ ).

**Заключение.** Проведение терапевтического лекарственного мониторинга и оценка фармакокинетики амлодипина в клинической практике могут быть полезны для повышения эффективности и безопасности проводимой терапии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, амлодипин, высокоэффективная жидкостная хроматография с tandemной масс-спектрометрией.

**Для цитирования:** Селезнёв С.В., Косяков А.В., Мыльников П.Ю., Филимонова А.А., Абаленихина Ю.В., Шулькин А.В. Фармакокинетика амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией. Доктор.Ру. 2024;23(1):27–32. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-27-32

## Pharmacokinetics of Amlodipine in Patients with Arterial Hypertension

S.V. Seleznev<sup>1,2</sup>, A.V. Kosyakov<sup>1,2</sup>, P.Yu. Mylnikov<sup>1</sup>, A.A. Filimonova<sup>1</sup>, Yu.V. Abalenikhina<sup>1</sup> ✉, A.V. Shchulkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ryazan State Medical University; 7 Vysokovolt'naya Str., build. 1, Ryazan, Russian Federation 390026

<sup>2</sup> Regional Clinical Cardiology Dispensary; 96 Stroykov Str., Ryazan, Russian Federation 390026

## ABSTRACT

**Aim.** To evaluate the pharmacokinetics of amlodipine in patients with arterial hypertension.

**Design.** Open cohort study.

**Materials and methods.** The study included 183 patients, 98 of them with uncontrolled arterial hypertension and 85 with controlled hypertension. All patients regularly took any two antihypertensive drugs (AHD) (lisinopril, amlodipine, valsartan, metoprolol) in combination with indapamide for a month. In the morning, fasting, before taking AHD and 2 hours after taking amlodipine, venous blood samples were taken from all patients to test the concentration of the analyte using high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry.

**Results.** In terms of the main concomitant diseases, the patients of the two groups were comparable to each other. Only angina pectoris ( $p = 0.02$ ) and overweight ( $p = 0.02$ ) were statistically significantly more common in the pressure-controlled group and less often — grade 2 obesity ( $p = 0.002$ ) and acute cerebrovascular accident ( $p = 0.05$ ). The daily dose of amlodipine in patients with controlled hypertension was significantly (13.9%) lower ( $p < 0.05$ ) than in participants with uncontrolled hypertension. Both the steady-state concentration of amlodipine and the concentration 2 hours after administration in patients with uncontrolled hypertension were not statistically significantly different from those in patients with controlled hypertension ( $p > 0.05$ ). In 65.6% of patients with uncontrolled and in 49.4% with controlled hypertension, the concentration of amlodipine was within the therapeutic range ( $p = 0.03$ ), in 5.2% and 16.5%, respectively, it was above the therapeutic range ( $p = 0.016$ ), in 29.2% and 34.1%, respectively, — below the therapeutic range ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion.** Conducting therapeutic drug monitoring and assessing the pharmacokinetics of amlodipine in clinical practice may be useful to improve the effectiveness and safety of therapy.

**Keywords:** arterial hypertension, antihypertensive drugs, amlodipine, high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry.

**For citation:** Seleznev S.V., Kosyakov A.V., Mylnikov P.Yu., Filimonova A.A., Abalenikhina Yu.V., Shchulkin A.V. Pharmacokinetics of amlodipine in patients with arterial hypertension. Doctor.Ru. 2024;23(1):27–32. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-27-32

✉ Абаленихина Юлия Владимировна / Abalenikhina, Yu.V. — E-mail: abalenikhina88@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Амлодипин — дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов третьего поколения. Блокируя потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа, амлодипин снижает внеклеточный приток кальция внутрь клеток, что уменьшает внутриклеточную концентрацию данного иона в гладкомышечных клетках сосудов и вызывает расширение сосудов [1].

Амлодипин обладает выраженным антигипертензивным эффектом и является одним из основных препаратов для лечения артериальной гипертензии (АГ) [2], а также проявляет антиангинальные свойства и применяется для симптоматического лечения стенокардии напряжения [3] и вазоспастической стенокардии [4].

Амлодипин действует длительно. Сочетание большого объема распределения (1300–1600 л) и относительно низкого (по сравнению с другими блокаторами кальциевых каналов) клиренса (15–30 л/ч) приводит к тому, что период полувыведения амлодипина составляет 40–60 часов, что значительно больше, чем при применении других препаратов-антагонистов кальция (3–15 часов) [5]. С учетом данных особенностей фармакокинетики препарат применяется один раз в день.

Однако иногда его принимают 2 раза в день, или, наоборот, пациенты пропускают прием амлодипина. Эти отклонения от рекомендованной схемы могут привести к повышению плазменной/сывороточной концентрации амлодипина и риска развития относительной передозировки или к снижению эффективности проводимой терапии соответственно.

Амлодипин метаболизируется в печени с участием изоферментов семейства цитохромов P450 CYP3A [6].

Изменение активности данных ферментов в результате фармакокинетических межлекарственных взаимодействий или полиморфизмов в их генах могут также повлиять на плазменную концентрацию амлодипина [7], а значит, на эффективность и безопасность проводимой терапии.

Одним из возможных способов оптимизации терапии является контролирование фармакокинетики амлодипина и проведение терапевтического лекарственного мониторинга [8].

Данный подход позволяет связать фармакокинетику препарата с его эффективностью, когда забор крови сопровождается измерением артериального давления (АД) [9], и выявить истинную резистентную АГ, когда отсутствует контроль АД, несмотря на терапевтические концентрации препарата в плазме/сыворотке крови. Можно также установить фармакокинетические причины АГ, когда после приема лекарственного препарата вещество не достигает терапевтической концентрации в плазме/сыворотке крови, и объективно оценить приверженность пациентов к лечению [10]. В России подобные исследования практически не проводятся.

**Цель исследования:** оценить фармакокинетику амлодипина у пациентов с АГ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено клиническое одноэтапное контролируемое открытое когортное исследование на базе Рязанского областного клинического кардиологического диспансера, период исследования — февраль 2022 г. — февраль 2023 г. Оно одобрено локальным этическим комитетом при Рязанском государственном медицинском университете имени академика И.П. Павлова (протокол заседания № 11 от 04.03.2022 г.).

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- подписанная форма информированного согласия;

- установленный диагноз АГ на основании клинических рекомендаций «Артериальная гипертензия у взрослых», утвержденных Научно-практическим советом Минздрава РФ, 2020 г.;
- обязательное соблюдение пациентами рекомендаций по модификации образа жизни в соответствии с клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых», утвержденными Научно-практическим советом Минздрава РФ, 2020 г.;
- регулярный прием любых двух антигипертензивных препаратов (АГП) (лизиноприла, амлодипина, валсартана, метопролола) в сочетании с индапамидом в течение месяца, возможно, в фиксированных комбинациях, в стабильных дозировках;
- фертильные пациентки женского пола должны были использовать надлежащие методы контрацепции на протяжении всего периода исследования.

Критерий исключения — беременность.

Проводилось плановое обследование всех пациентов, которое включало антропометрию, оценку АД, частоты сердечных сокращений, общий и биохимический анализы крови, анализ мочи, эхокардиографию, суточное мониторирование АД (СМАД).

Дополнительно, по результатам СМАД, все участники были разделены на две группы:

1) пациенты с контролируемой АГ, у которых среднесуточное систолическое АД (САД) < 135 мм рт. ст., среднесуточное диастолическое АД (ДАД) < 85 мм рт. ст., среднее ночное САД < 120 мм рт. ст., среднее ночное ДАД < 80 мм рт. ст.;

2) пациенты с неконтролируемой АГ, у которых, по данным СМАД, имелся хотя бы один из следующих маркеров плохого контроля АД: среднесуточное САД ≥ 135 мм рт. ст., среднесуточное ДАД ≥ 85 мм рт. ст., среднее ночное САД ≥ 120 мм рт. ст., среднее ночное ДАД ≥ 80 мм рт. ст.

Всего в исследование включены 183 пациента с АГ, их средний возраст — 63,4 ± 11,1 года, из них 79 (43,2%) мужчин, длительность АГ — 10 (7,5; 20) лет. В группу контролируемой АГ вошли 85 человек, средний возраст — 65,4 ± 10,8 года, из них 32 (37,6%) мужчины, длительность АГ — 10 (10; 20) лет. В группу неконтролируемой АГ включили 98 больных, средний возраст — 61,6 ± 11,1 года, из них 47 (47,9%) мужчин, длительность АГ — 10 (5; 20) лет.

По гендерному составу группы были сопоставимы, но пациенты с неконтролируемой АГ были статистически значимо моложе лиц с контролируемым заболеванием (p = 0,02).

После рандомизации утром перед приемом АГП и через 2 ч после приема амлодипина брали образцы венозной крови для оценки концентрации анализируемого вещества методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией с помощью хроматографа Ultimate 3000 и масс-спектрометра TSQ Fortis (Thermo Fisher Scientific). Применяли валидированную методику для аналитического диапазона 1–1000 нг/мл, описанную ранее [11].

Полученные результаты обрабатывали с использованием программ StatSoft Statistica 13.0 (США, номер лицензии JPZ811I521319AR25ACD-W) и Microsoft Excel for MAC ver. 16.24 (ID 02984-001-000001). Распределение полученных данных оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Если значение имело нормальное распределение, использовали t-критерий Стьюдента для оценки статистической значимости различий, в остальных случаях применялся тест Манна – Уитни. Значения частот сравнивались с помощью точного критерия Фишера.



Полученные результаты представлены в таблицах в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) для данных с нормальным распределением или медианы (Me), верхних и нижних квартилей (Q1; Q2) для данных с ненормальным распределением.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Значения дневного и ночного САД и ДАД, по данным СМАД, в группе неконтролируемой АГ статистически значимо превышали показатели участников группы с контролем АД (табл. 1).

По основным сопутствующим заболеваниям пациенты двух групп были сопоставимыми. Статистически значимо чаще

в группе с контролем давления встречались лишь стенокардия напряжения ( $p = 0,02$ ) и избыточная масса тела ( $p = 0,02$ ) и реже — ожирение 2-й степени ( $p = 0,002$ ) и острое нарушение мозгового кровообращения ( $p = 0,05$ ) (табл. 2). Распространенность заболеваний желудочно-кишечного тракта и почек, которые могли повлиять на фармакокинетику амлодипина, была сходной в обеих группах. Медиана функционального класса стенокардии в обеих группах и в общей выборке оказалась одинаковой — 2 (2; 3).

В данной работе представлены результаты анализа концентраций амлодипина у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ. Анализ концентраций других АГП

**Таблица 1.** Данные суточного мониторинга артериального давления (АД), у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), Me (Q1; Q2)

**Table 1.** 24-hour blood monitoring results in patients with arterial hypertension, Me (Q1; Q2)

Показатель, мм рт. ст.	Вся выборка (n = 183)	Неконтролируемая АГ (n = 98)	Контролируемая АГ (n = 85)	P (критерий Манна — Уитни)
Систолическое АД день	128 (118; 142)	141 (134; 151)	119 (112; 124)	0,001
Диастолическое АД день	72 (63; 82)	81 (71; 90)	64 (60; 72)	0,001
Систолическое АД ночь	117 (106; 132)	129 (120; 145)	107 (96,5; 113,5)	0,001
Диастолическое АД ночь	62 (54; 71)	70 (63; 79)	55 (51; 60,5)	0,001

**Таблица 2.** Сопутствующие заболевания у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), n (%)

**Table 2.** Comorbidities in patients with arterial hypertension, n (%)

Заболевание	Вся выборка (n = 183)	Неконтролируемая АГ (n = 98)	Контролируемая АГ (n = 85)	P (точный критерий Фишера; критерий Манна — Уитни)
Стенокардия напряжения	66 (36,1)	25 (25,5)	41 (48,2)	0,02
Постинфарктный кардиосклероз	26 (14,2)	10 (10,2)	16 (18,8)	0,13
Фибрилляция предсердий	48 (26,2)	23 (23,5)	25 (29,4)	0,40
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 0	83 (45,4)	50 (51,0)	33 (38,8)	0,10
ХСН 1	46 (25,1)	21 (21,4)	25 (29,4)	0,23
ХСН 2А	54 (29,5)	27 (27,6)	27 (31,8)	0,62
Избыточная масса тела	69 (37,7)	29 (29,6)	40 (47,1)	0,02
Ожирение 1-й степени	44 (24,0)	27 (27,6)	17 (20,0)	0,29
Ожирение 2-й степени	29 (15,8)	23 (23,5)	6 (7,1)	0,002
Ожирение 3-й степени	15 (8,2)	9 (9,2)	6 (7,1)	0,78
Нарушение толерантности к углеводам	7 (3,8)	5 (5,1)	2 (2,4)	0,45
Сахарный диабет 2 типа	30 (16,4)	18 (18,4)	12 (14,1)	0,54
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	2 (1,1)	2 (2,1)	0	0,49
Хронический гастрит	37 (20,2)	15 (15,3)	22 (25,9)	0,09
Язвенная болезнь	13 (7,1)	4 (4,1)	9 (10,6)	0,14
Хронический холецистит	13 (7,1)	4 (4,1)	9 (10,6)	0,14
Хронический панкреатит	9 (4,9)	3 (3,1)	6 (7,1)	0,30
Хроническая болезнь почек	42 (23,0)	25 (25,5)	17 (20,0)	0,23
Хроническая ишемия мозга	73 (39,9)	38 (38,8)	35 (41,2)	0,76
Острое нарушение мозгового кровообращения	14 (7,7)	11 (11,2)	3 (3,5)	0,05
Хроническая обструктивная болезнь легких	8 (4,4)	2 (2,1)	6 (7,1)	0,14
Бронхиальная астма	5 (2,7)	2 (2,1)	3 (3,5)	0,66

будет представлен в последующих публикациях; 98,9% пациентов, включенных в исследование, принимали амлодипин.

Суточная доза амлодипина у больных с контролируемой АГ была значимо (на 13,9%) ниже ( $p = 0,03$ ), чем у лиц с неконтролируемой АГ. При этом кратность (один или два раза в день) и время приема (утром, в обед или вечером) статистически значимо не различались в сравниваемых группах (табл. 3).

И равновесная концентрация амлодипина, и концентрация через 2 ч после приема у больных с неконтролируемой АГ статистически значимо не отличались от таковых у пациентов с контролируемой АГ ( $p > 0,05$ ).

Согласно данным литературы, терапевтический диапазон концентраций амлодипина в сыворотке крови составляет 5–18 нг/мл [12]. У 65,6% пациентов с неконтролируемой и 49,4% с контролируемой АГ она находилась в пределах терапевтического диапазона (различия между группами были статистически значимыми,  $p = 0,03$ ).

У 5,2% участников с неконтролируемой и у 16,5% с контролируемой АГ концентрация амлодипина оказалась выше терапевтического диапазона ( $p = 0,016$ ), и это свидетельствует о том, что данные пациенты находятся в зоне риска развития относительной передозировки изу-

чаемого лекарственного препарата, несмотря на прием в терапевтических дозах. С другой стороны, более высокие концентрации АГП у пациентов с контролируемым АД могут объяснить большую эффективность терапии, чем в группе неконтролируемого АД.

У 29,2% больных с неконтролируемой и 34,1% с контролируемой АГ концентрация амлодипина была ниже терапевтического диапазона ( $p > 0,05$ ) (табл. 4).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ фармакокинетики лекарственных веществ (их концентрации в плазме/сыворотке крови) широко используется в клинической фармакологии для проведения терапевтического лекарственного мониторинга и повышения эффективности и безопасности лечения за счет поддержания концентрации лекарственного вещества в пределах терапевтического диапазона [8].

В кардиологии терапевтический лекарственный мониторинг разработан для отдельных препаратов. Например, показано, что высокая концентрация дигоксина в сыворотке крови у пациентов с застойной сердечной недостаточностью связана с повышением общего уровня смертности от всех

**Таблица 3.** Особенности приема амлодипина и его сывороточные концентрации у пациентов с артериальной гипертензией (АГ)

**Table 3.** Characteristics of amlodipine intake and serum concentrations in patients with arterial hypertension

Показатель	Вся выборка (n = 181, 98,9%)	Неконтролируемая АГ (n = 96, 98%)	Контролируемая АГ (n = 85, 100%)	P (точный критерий Фишера; критерий Манна — Уитни)
Суточная доза, мг (M ± SD)	6,8 ± 2,7	7,2 ± 2,7	6,2 ± 2,7	0,03
<i>Режим приема, n (%)</i>				
Однократный прием	151 (83,4)	78 (81,3)	73 (85,9)	0,43
Один раз утром	103 (56,9)	53 (55,2)	50 (58,8)	0,65
Один раз вечером	42 (23,2)	23 (24,0)	19 (22,4)	0,86
Один раз в обед	6 (3,3)	2 (2,1)	4 (4,7)	0,42
Двукратный прием	30 (16,6)	18 (18,8)	12 (14,1)	0,43
<i>Концентрация (C) амлодипина в сыворотке крови, нг/мл</i>				
C <sub>0ч</sub>	7,8 (4,5; 11,3)	8,1 (5,0; 11,1)	7,0 (3,8; 12,0)	0,50
C <sub>2ч</sub>	8,9 (5,1; 12,6)	8,8 (5,1; 12,5)	9,1 (4,8; 13,1)	0,87

**Таблица 4.** Соответствие концентрации амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) терапевтическому диапазону, n (%)

**Table 4.** Correspondence of amlodipine concentration in patients with arterial hypertension with the therapeutic range, n (%)

Концентрация амлодипина (C)	Вся выборка (n = 181, 98,9%)	Неконтролируемая АГ (n = 96, 98%)	Контролируемая АГ (n = 85, 100%)	P (точный критерий Фишера)
C <sub>0ч</sub> , C <sub>2ч</sub> в терапевтическом диапазоне	105 (58,0)	63 (65,6)	42 (49,4)	0,03
C <sub>0ч</sub> или C <sub>2ч</sub> выше терапевтического диапазона (потенциальная передозировка)	19 (10,5)	5 (5,2)	14 (16,5)	0,016
C <sub>0ч</sub> или C <sub>2ч</sub> меньше нижней границы терапевтического диапазона	57 (31,5)	28 (29,2)	29 (34,1)	0,52

причин (0,5–0,8 нг/мл — 29,9%; 0,9–1,1 нг/мл — 38,8% и  $\geq 1,2$  нг/мл — 48,0%,  $p = 0,006$ ). Среди больных с концентрацией дигоксина от 0,5 до 0,8 нг/мл смертность была на 6,3% (95% доверительный интервал (ДИ): 2,1–10,5%) ниже, чем у лиц, получавших плацебо [13].

В последнее время все чаще определение концентрации лекарственных веществ используется для оценки приверженности пациентов к проводимому лечению [14].

Особенности фармакокинетики препарата важны и для правильного его приема, например в утреннее или вечернее время. В метаанализе девяти рандомизированных контролируемых исследований с участием 1215 человек показано, что время приема амлодипина не влияло на офисное АД (относительный риск (ОР) =  $-0,03$ , 95% ДИ:  $-0,93$ – $0,88$ ,  $p = 0,96$ ), дневное АД (ОР =  $-0,30$ , 95% ДИ:  $-1,05$ – $0,46$ ,  $p = 0,44$ ). Однако прием амлодипина вечером, когда его максимальная концентрация приходилась на ночное время, мог значительно снизить АД ночью (ОР =  $2,04$ , 95% ДИ:  $1,27$ – $2,81$ ,  $p < 0,00001$ ), и его антигипертензивная эффективность была выше (ОР =  $0,64$ , 95% ДИ:  $0,55$ – $0,74$ ,  $p < 0,00001$ ) [15].

В ходе настоящего исследования впервые в российской популяции оценена фармакокинетика амлодипина у пациентов с АГ. При этом пациенты были распределены на две группы: с контролируемым и неконтролируемым АД.

При анализе концентрации амлодипина в сыворотке крови пациентов выяснилось, что и равновесная концентрация, и концентрация амлодипина через 2 ч после приема у пациентов с неконтролируемой и контролируемой АГ статистически

ки значимо не различались. В то же время в группе контролируемой АГ было статистически значимо больше больных с концентрацией амлодипина в сыворотке крови выше терапевтического диапазона. Полученные данные свидетельствуют о том, что для достижения целевых цифр АД требуется более высокая сывороточная концентрация изучаемого антигипертензивного препарата. Но, наравне с достижением нужного АД, сывороточная концентрация амлодипина выше терапевтического диапазона может предрасполагать к развитию нежелательных лекарственных реакций [16, 17].

С другой стороны, у 29,2% пациентов с неконтролируемой и 34,1% с контролируемой АГ концентрация амлодипина была ниже терапевтического диапазона: несмотря на прием антигипертензивного препарата, его концентрация в сыворотке крови не достигала терапевтических значений и, следовательно, не давала ожидаемого фармакологического эффекта. Таким образом, у 29,2% больных с неконтролируемой АГ одной из причин неэффективности фармакотерапии может являться фармакокинетика амлодипина, то есть недо-стижение терапевтических концентраций, а повышение дозы принимаемого препарата для достижения значений терапевтического диапазона способно помочь в контроле АД.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение терапевтического лекарственного мониторинга и оценка фармакокинетики амлодипина в клинической практике могут быть полезны для повышения эффективности и безопасности проводимой терапии.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Селезнёв С.В. — отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи; Косяков А.В. — сбор клинического материала; Мильников П.Ю. — выполнение анализов, обработка первичных данных и их интерпретация; Филимонова А.А. — сбор клинического материала; Абаленихина Ю.В. — статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Щулькин А.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Seleznev, S.V. — selection, examination and treatment of patients, review of publications on the topic of the article; Kosyakov, A.V. — collection of clinical material; Mylnikov, P.Yu. — performing analyses, processing primary data and interpreting them; Filimonova, A.A. — collection of clinical material; Abalenikhina, Yu.V. — statistical data processing, writing the manuscript; Shchulkin, A.V. — development of study design, verification of critical content, approval of the manuscript for publication.

## Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interest.

## Финансирование / Funding source

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ № МД-13.10.2022.3. The work was carried out with the financial support of a grant from the President of the Russian Federation No. MD-13.10.2022.3.

## Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол заседания № 11 от 04.03.2022 г.). Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, подписали информированное согласие. The study was approved by the ethics committee at the Ryazan State Medical University (protocol No. 11 dated 4 March 2022). All patients signed voluntarily informed consent form for the participation in the study.


## Об авторах / About the authors

Селезнёв Сергей Владимирович / Seleznev, S.V. — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; врач-кардиолог ГБУ РО ОККД. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Стройкова, д. 96. eLIBRARY.RU SPIN: 8322-0400. <https://orcid.org/0000-0002-4069-8082>. E-mail: sv.seleznev@gmail.com  
Косяков Алексей Викторович / Kosyakov, A.V. — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; врач-кардиолог ГБУ РО ОККД. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Стройкова, д. 96. eLIBRARY.RU SPIN: 8096-5899. <https://orcid.org/0000-0001-6965-5812>. E-mail: snorzgmu@gmail.com  
Мильников Павел Юрьевич / Mylnikov, P.Yu. — к. б. н., ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Шевченко д. 34, корп. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 8503-3082. <https://orcid.org/0000-0001-7829-2494>. E-mail: dukeviperlr@gmail.com  
Филимонова Анастасия Александровна / Filimonova, A.A. — к. м. н., доцент кафедры сестринского дела ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 7, корп. 1. E-mail: anastasiyamolyanova2011@yandex.ru

Абаленихина Юлия Владимировна / Abalenikhina, Yu.V. — д. м. н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории изучения фармакокинетики лекарственных веществ Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 7, корп. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4496-9027. <https://orcid.org/0000-0003-0427-0967>. E-mail: abalenikhina88@mail.ru

Щулькин Алексей Владимирович / Shchulkin, A.V. — д. м. н., доцент, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Шевченко д. 34, корп. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 2754-1702. <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>. E-mail: alekseyshulkin@rambler.ru

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bulsara K.G., Cassagnol M. Amlodipine. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Wang J.G., Palmer B.F., Vogel Anderson K., Sever P. Amlodipine in the current management of hypertension. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2023;25(9):801–7. DOI: 10.1111/jch.14709
- Ferrari R., Pavasini R., Camici P.G., Crea F. et al. Anti-anginal drugs-beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment. *Eur. Heart J.* 2019;40(2):190–4. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy504
- Singh J., Elton A., Kwa M. Comparison of various calcium antagonist on vasospastic angina: a systematic review. *Open Heart*. 2023;10(1):e002179. DOI: 10.1136/openhrt-2022-002179
- Abernethy D.R., Schwartz J.B. Pharmacokinetics of calcium antagonists under development. *Clin. Pharmacokinet.* 1988;15(1):1–14. DOI: 10.2165/00003088-198815010-00001
- Park J.W., Kim K.A., Il Kim Y., Park J.Y. Pharmacokinetic and haemodynamic interactions between amlodipine and losartan in human beings. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2019;125(4):345–52. DOI: 10.1111/bcpt.13244
- Дорофеева М.Н., Ших Е.В., Сизова Ж.М., Сычёв Д.А. и др. Антигипертензивная эффективность амлодипина у больных с артериальной гипертензией, принимающих омепразол, в зависимости от генетических особенностей пациента. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018;11(2):45–50. Dorofeeva M.N., Shikh E.V., Sizova Zh.M., Sychev D.A. et al. Antihypertensive efficacy of amlodipine in patients with arterial hypertension taking omeprazole depending on genetic polymorphism of patients. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2018;11(2):45–50. (in Russian). DOI: 10.17116/kardio201811245-50
- Ates H.C., Roberts J.A., Lipman J., Cass A.E.G. et al. On-site therapeutic drug monitoring. *Trends Biotechnol.* 2020;38(11):1262–77. DOI: 10.1016/j.tibtech.2020.03.001
- Punt A.M., Stienstra N.A., van Kleef M.E.A.M., Lafeber M. et al. Screening of cardiovascular agents in plasma with LC-MS/MS: a valuable tool for objective drug adherence assessment. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2019;1121:103–10. DOI: 10.1016/j.jchromb.2019.05.013
- Berra E., Pappaccogli M., Cusato J., D'Avolio A. et al. Therapeutic drug monitoring-guided definition of adherence profiles in resistant hypertension and identification of predictors of poor adherence. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2018;84(11):2535–43. DOI: 10.1111/bcp.13706
- Seleznov S., Shchulkin A., Mylnikov P., Yakusheva E. et al. Therapeutic drug monitoring in arterial hypertension. *J. Pers. Med.* 2023;13(5):815. DOI: 10.3390/jpm13050815
- Regenthal R., Krueger M., Koeppl C., Preiss R. Drug levels: therapeutic and toxic serum/plasma concentrations of common drugs. *J. Clin. Monitoring Computing*. 1999;15(7–8):529–44. DOI: 10.1023/a:1009935116877
- Rathore S.S. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003;289(7):871. DOI: 10.1001/jama.289.7.871
- Groenland E.H., van Kleef M.E.A.M., Bots M.L., Visseren F.L.J. et al. Plasma trough concentrations of antihypertensive drugs for the assessment of treatment adherence: a meta-analysis. *Hypertension*. 2021;77(1):85–93. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16061
- Luo Y., Ren L., Jiang M., Chu Y. Anti-hypertensive efficacy of amlodipine dosing during morning versus evening: a meta-analysis. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2019;20(2):91–8. DOI: 10.31083/j.rcm.2019.02.31814
- Venkateswaran M., Poornima M., Kumar C.V. Adverse drug effects monitoring of amlodipine in a tertiary care hospital. *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.* 2018;7(6):1078–82. DOI: 10.18203/2319-2003.ijbcp20182069
- Khadka S., Joshi R., Shrestha D.B., Shah D. et al. Amlodipine-induced pedal edema and its relation to other variables in patients at a tertiary level hospital of Kathmandu. *Nepal J. Pharm. Technol.* 2019;35(2):51–5. DOI: 10.1177/8755122518809005 

Поступила / Received: 24.11.2023

Принята к публикации / Accepted: 15.01.2024



# Варианты патогенетического лечения аспирииндуцированных гастроэнтеропатий у лиц с хронической ишемической болезнью сердца

М.В. Буянова

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского»; Россия, г. Нижний Новгород

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценить эффективность ребамипида в лечении аспирииндуцированных гастроэнтеропатий (АиГЭП) у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС).

**Дизайн.** Рандомизированное контролируемое исследование.

**Материалы и методы.** Обследованы 340 пациентов с ХИБС, длительно получающих терапию ацетилсалициловой кислотой (АСК) в кардиопротективной дозе. Всем исследуемым выполняли комплексное клинико-инструментальное обследование. Для верификации ХИБС использовали селективную коронарографию; для выявления АиГЭП проводили фиброзофагогастроуденоскопию, при этом оценивали их частоту и структуру.

В лечении АиГЭП применяли стимулятор выработки эндогенных простагландинов ребамипид в сочетании с ингибитором протонной помпы пантопразолом (основная группа,  $n = 26$ ) или только пантопразол (группа сравнения,  $n = 25$ ). Для уточнения патогенетических механизмов эрозивно-язвенных поражений, развивающихся в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта на фоне приема АСК, у всех пациентов с АиГЭП до начала лечения и после его окончания определяли уровни простагландина E2 (ПГЕ2) и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови. Группу контроля составляли 26 больных ХИБС без признаков АиГЭП. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Statistica 10.0.

**Результаты.** АиГЭП были выявлены в 51 из 340 (15,0%) случаев. По данным эндоскопического исследования, среди АиГЭП преобладал эрозивный процесс тела и антрума желудка (43,1%). У пациентов с ХИБС до начала терапии АиГЭП уровень ПГЕ2 был статистически значимо ниже, чем в группе контроля ( $p < 0,01$ ), а показатели провоспалительных цитокинов — выше ( $p < 0,001$ ).

После лечения в группе сравнения эндоскопических признаков АиГЭП не наблюдалось у 19 пациентов, лабораторные показатели имели тенденцию к нормализации. В основной группе состояние слизистой оболочки желудка восстановилось у всех исследуемых, получены статистически значимые положительные изменения уровня ПГЕ2 ( $p < 0,001$ ) и цитокинового профиля (ФНО- $\alpha$ :  $p < 0,001$ ; ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6:  $p < 0,01$ ).

**Заключение.** В исследовании продемонстрированы особенности формирования АиГЭП у пациентов с ХИБС, намечены возможные пути их коррекции.

**Ключевые слова:** аспирииндуцированные гастроэнтеропатии, ацетилсалициловая кислота, простагландин E2, провоспалительные цитокины, ребамипид.

**Для цитирования:** Буянова М.В. Варианты патогенетического лечения аспирииндуцированных гастроэнтеропатий у лиц с хронической ишемической болезнью сердца. Доктор.Ру. 2024;23(1):33–37. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-33-37

## Options of Pathogenetic Treatments of Aspirin-Induced Gastroduodenopathy in the Patients with Stable Coronary Heart Disease

M.V. Buyanova

National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; 23 Gagarin Ave., Nizhny Novgorod, Russian Federation 603022

## ABSTRACT

**Aim:** Evaluation of Rebamipide treatment efficiency for aspirin-induced gastroduodenopathy in the patients with stable coronary heart disease (CHD).

**Design:** Randomised controlled study.

**Materials and methods:** In the course of the conducted research 340 CHD patients receiving long-term acetylsalicylic acid therapy in cardioprotective doses were studied. All the patients received complete clinical laboratory examination. For CHD verification there was applied selective method of coronary angiography. Gastroduodenopathy was verified by esophagogastroduodenoscopy. In both cases frequency and structure of the aforesaid events were assessed.

For aspirin-induced gastroduodenopathy treatment there were applied either endogenous prostaglandin stimulant Rebamipide in combination with proton pump inhibitor (PPI) Pantoprazole (study group  $n = 26$ ) or Pantoprazole only (control group  $n = 25$ ). Prior to initiating therapy and on completion all the patients were taken blood samples for evaluation of prostaglandin E2 (PGE2) and proinflammatory cytokines (interleukine-1 $\beta$  IL-1 $\beta$  and interleukine-6 IL-6, TNF- $\alpha$ ) levels in blood serum for verification of pathogenetic mechanisms in erosive or ulcer-bearing areas developing in gastrointestinal mucosa in association with long-term aspirin therapy. Control group consisted of 26 CHD patients with no evidence of gastroduodenopathy. Statistical processing of the received data was conducted with the software program "Statistics 10.0".

**Results.** Aspirin-induced gastroduodenopathy was identified in 51 out of 340 (15,0%) cases. According to esophagogastroduodenoscopy data, erosions of the body and antrum of stomach were prevailing (43,1%) over all the erosive damages. CHD patients before the gastroduodenopathy treatment had significantly lower PGE2 levels in comparison with control group ( $p < 0,01$ ), while proinflammatory cytokines indices were higher ( $p < 0,001$ ).

✉ Буянова Марина Вадимовна / Buyanova, M.V. — E-mail: buyanova.250@gmail.com

On the treatment completion 19 patients in the control group did not show endoscopic evidence of gastroduodenopathy, the laboratory findings tended to normalization. Gastric mucosa condition in the study group stabilized in all the cases, which was confirmed by statistically significant PGE2 level positive alterations ( $p < 0,001$ ) and also cytokine profile alterations (TNF- $\alpha$ :  $p < 0,001$ ; IL-1 $\beta$  and IL-6:  $p < 0,01$ ).

**Conclusion.** The presented study demonstrates clinical features of aspirin-induced gastroduodenopathy development in the CHD patients and proposes possible ways of correction.

**Key words:** aspirin-induced gastroduodenopathy, acetylsalicylic acid, prostaglandin E2, proinflammatory cytokines, rebamipide.

**For citation:** Buyanova M.V. Options of pathogenetic treatments of aspirin-induced gastroduodenopathy in the patients with stable coronary heart disease. Doctor.Ru. 2024;23(1):33–37. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-33-37

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой частой патологией и лидируют по показателям инвалидизации и смертности населения. При этом среди ССЗ наиболее широко встречается ишемическая болезнь сердца<sup>1</sup>.

Доказано, что для профилактики острых сердечно-сосудистых событий и летальных исходов на фоне ишемической болезни сердца эффективно длительное применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) в кардиопротективных дозах<sup>2</sup>. Эффективность АСК подтверждена многочисленными исследованиями [1], и на сегодняшний день она является «золотым стандартом» профилактики сердечно-сосудистых катастроф. Применение АСК как антиагреганта включено в рекомендации профессиональных сообществ кардиологов, неврологов и врачей других специальностей (в частности, Американской коллегии кардиологов, Американской кардиологической ассоциации, Европейского общества по артериальной гипертензии, Американской диабетологической ассоциации, Европейского общества кардиологов, Американской коллегии торакальных хирургов, Российского кардиологического общества). Однако клинической проблемой являются побочные эффекты, возникающие на фоне неопределенно долгого приема АСК, в первую очередь эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки ЖКТ и желудочно-кишечные кровотечения [2].

Патогенез поражений слизистой оболочки ЖКТ при приеме АСК до конца не изучен. Главным механизмом их возникновения считается блокирование конституционального фермента циклооксигеназы 1 (ЦОГ-1). ЦОГ-1 отвечает за выработку защитных простагландинов в слизистой оболочке ЖКТ, которые, в свою очередь, стимулируют выработку слизи, поддерживают нормальную микроциркуляцию, нейтрализуют действие пепсина, желчных кислот и соляной кислоты.

Кроме того, АСК оказывает прямое раздражающее действие на слизистую оболочку желудка и кишечника, проявляющееся во время всасывания: происходит обратная диффузия ионов водорода, проникновение натрия и инфекционных агентов в подслизистый слой ЖКТ, а также местное подавление выработки простагландинов [3].

Изучается также третий, иммунологический механизм неблагоприятного влияния АСК на слизистую оболочку ЖКТ. Блокируя фермент ЦОГ-1, АСК переключает метаболический путь арахидоновой кислоты с простагландинового на липоксигеназный. При этом повышается выработка провоспалительных цитокинов — ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6. По некоторым данным, на патогенез ulcerogenesis может влиять взаимодействие и каскадная активация этих цитокинов<sup>3</sup>.

На сегодняшний день ведется активный поиск путей защиты слизистой оболочки ЖКТ от негативного воздействия АСК и других НПВП. Чаще всего для профилактики аспириноиндуцированных гастроэнтеропатий (АиГЭП) используются различные блокаторы желудочной секреции [4].

В лечении любых эрозивных и язвенных поражений желудка и кишечника, включающих НПВП-гастропатию, лидирующие позиции в настоящий момент занимают ингибиторы протонной помпы (ИПП) [4]. ИПП признаны наиболее эффективными препаратами в лечении поражений ЖКТ, ассоциированных с НПВП. Однако положительный эффект ИПП при индуцированных НПВП энтероколопатиях вызывает дискуссию. Клинические исследования не подтвердили их эффективность в отношении данной патологии [5].

Перспективным направлением профилактики и лечения НПВП-гастроэнтеропатий является применение лекарственных средств, стимулирующих выработку эндогенных простагландинов. Например, ребамипид обладает весьма многоплановым фармакологическим влиянием, определяющим его эффективность в качестве гастро- и энтеропротектора. Наиболее ценным свойством этого препарата является стимуляция выработки эндогенных простагландинов в слизистой оболочке ЖКТ [6]. Ребамипид повышает образование макромолекулярного гликопротеинового комплекса (обуславливающего защитные свойства поверхностной слизи), связывает активные формы кислорода и тормозит перекисное окисление липидов, стимулирует экспрессию факторов роста [7]. Кроме того, имеются единичные зарубежные исследования, свидетельствующие о том, что препарат уменьшает воспалительную реакцию, связанную с повышенной выработкой провоспалительных цитокинов [8].

**Цель исследования:** оценить эффективность ребамипида в лечении аспириноиндуцированных гастроэнтеропатий у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Нижегородской государственной медицинской академии Минздрава России (протокол № 10 от 25.12.2017) и проведено на базе кардиологического и гастроэнтерологического отделений Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко в период с 2017 по 2019 год.

В него включались лица с подтвержденным диагнозом ХИБС, получавшие терапию АСК не менее 12 месяцев и подписавшие информированное согласие на участие. Диагноз ХИБС подтверждался с помощью клинико-инструментальных

<sup>1</sup> Карпов Ю.А., Барбараш О.Л., Боженко А.А., Кашталап В.В. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца (2020–2021). Евразийский Кардиологический Журнал. 2021;3:54–93. DOI: 10.38109/2225-1685-2021-3-54-93

<sup>2</sup> Там же.

<sup>3</sup> Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И. и др.; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(прил. 1):1–29. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29

методов: всем пациентам были проведены электрокардиограмма, холтеровское мониторирование, эхокардиография и селективная коронарография. Не включались курящие, больные с язвенным анамнезом, тяжелой соматической патологией, тяжелым ожирением, а также пациенты, получавшие двойную антиагрегантную терапию, сопутствующую терапию НПВП, лечение антикоагулянтами, глюкокортикостероидами и цитостатиками.

На первом этапе в исследование вошли 340 больных ХИБС. Всем им проводили фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС) и быстрый уреазный тест с целью диагностики инфекции *Helicobacter pylori* (*H. p.*). Наличие эндоскопических признаков эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки ЖКТ и отсутствие инфекции *H. p.* указывали на АиГЭП.

В дальнейшем отобранных пациентов с ХИБС и АиГЭП методом рандомизации разделили на две группы, сопоставимые по возрасту, полу, длительности ХИБС и продолжительности терапии АСК. В *основной группе* ( $n = 26$ ) для лечения АиГЭП назначали пантопразол и стимулятор выработки эндогенных простагландинов ребамипид в суточной дозе 300 мг, в *группе сравнения* ( $n = 25$ ) применяли только пантопразол в суточной дозе 40 мг. Лечение и наблюдение продолжались в течение двух месяцев.

По окончании терапии больным обеих исследуемых групп проводили контрольную ФЭГДС. У всех пациентов с ХИБС и АиГЭП до начала лечения и после его завершения определяли уровень простагландина E2 (ПГЕ2) в сыворотке венозной крови (иммуноферментным методом с использованием наборов RID Systems, Inc., США) и концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 (иммуноферментным методом с использованием наборов компании «Вектор-Бест», Россия). *Группу контроля* составили 26 больных ХИБС, у которых отсутствовали патологические изменения слизистой оболочки ЖКТ.

Статистическая обработка данных выполнена в программе Statistica 10.0. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Проверка распределения на нормальность проводилась с применением критериев Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Количественные признаки сравнивались при помощи знакового рангового теста Вилкоксона, U-критерия Манна — Уитни и t-критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При обследовании 340 больных ХИБС у 51 пациента (15,0%) были выявлены АиГЭП. Среди пациентов с АиГЭП преобладали лица мужского пола: мужчин было 58,8% ( $n = 30$ ), женщин — 41,2% ( $n = 21$ ).

Эндоскопическая характеристика АиГЭП: в 43,1% случаев обнаружены эрозии тела и антрума желудка, в 21,6% — эрозии двенадцатиперстной кишки (ДПК), в 15,7% случаев установлено одновременное наличие эрозий желудка и ДПК, у 11,8% пациентов констатирована геморрагическая гастропатия и у 7,8% — язвенная болезнь желудка и/или ДПК.

Через два месяца терапии при применении только пантопразола у 6 из 25 пациентов (24,0%) оставались эндоскопические признаки АиГЭП, а при лечении пантопразолом с ребамипидом у всех пациентов определялась слизистая оболочка без патологических изменений.

Согласно использовавшейся методике, в норме содержание ПГЕ2 сыворотки крови составляло 409 пг/мл, ФНО- $\alpha$  — 0,5 пг/мл, ИЛ-1 $\beta$  — 1,6 пг/мл, ИЛ-6 — 2,0 пг/мл. У пациентов с ХИБС без признаков эрозивно-язвенных поражений ЖКТ данные лабораторные показатели практически не отличались от нормальных значений. У больных ХИБС с АиГЭП до начала терапии уровень ПГЕ2 был значительно снижен, а содержание провоспалительных цитокинов повышено (табл. 1).

В результате лечения пациентов с ХИБС и АиГЭП, проводившегося только с помощью ИПП (группа сравнения), была получена положительная динамика лабораторных показателей, однако различия с данными до начала терапии не достигли статистической значимости. В основной группе, где к лечению был добавлен ребамипид, лабораторные показатели принимали практически нормальные значения (табл. 2).

**Таблица 1.** Значения ПГЕ2 и провоспалительных цитокинов у больных ХИБС с АиГЭП и в группе контроля (до начала терапии), пг/мл

**Table 1.** PGE2 and proinflammatory cytokine levels in patients with CIHD and AIGEP and controls (before therapy), pg/mL

Исследуемые показатели	Больные ХИБС с АиГЭП ( $n = 51$ )	Группа контроля ( $n = 26$ ) <sup>*</sup>	P
ПГЕ2	294,5 ± 24,3	384,4 ± 18,6	0,005
ФНО- $\alpha$	9,8 ± 3,6	1,5 ± 0,8	0,00031
ИЛ-1 $\beta$	9,5 ± 4,7	1,9 ± 1,7	0,00043
ИЛ-6	8,4 ± 4,0	0,8 ± 0,8	0,00002

**Примечания.** \* Пациенты с ХИБС без АиГЭП.

В таблицах 1, 2: АиГЭП — аспирииндуцированная гастроэнтеропатия; ПГЕ2 — простагландин E2; ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца.

**Note.** \*CIHD patients without AIGEP.

**Таблица 2.** Динамика показателей ПГЕ2 и провоспалительных цитокинов у больных ХИБС с АиГЭП в ходе лечения, пг/мл

**Table 2.** Changes in PGE2 and proinflammatory cytokine levels in patients with CIHD and AIGEP during therapy, pg/mL

Исследуемые показатели	ИПП + ребамипид ( $n = 26$ )			ИПП ( $n = 25$ )		
	исходно	после лечения	p	исходно	после лечения	p
ПГЕ2	296,4 ± 24,3	384,4 ± 18,6	0,0002	297,3 ± 27,1	336,2 ± 16,0	0,06
ФНО- $\alpha$	9,4 ± 5,0	1,9 ± 2,9	0,0003	11,2 ± 3,1	7,0 ± 3,1	0,0652
ИЛ-1 $\beta$	7,8 ± 4,4	2,2 ± 1,3	0,0012	10,5 ± 3,8	8,2 ± 3,6	0,059
ИЛ-6	9,5 ± 4,2	2,1 ± 1,8	0,0034	8,5 ± 4,0	5,6 ± 4,0	0,074

**Примечание.** ИПП — ингибитор протонной помпы.

Стоит отметить, что среди пациентов с ХИБС и АиГЭП только 18 (35,3%) больных до начала лечения предъявляли какие-либо гастроэнтерологические жалобы. После лечения в обеих группах жалобы со стороны ЖКТ отсутствовали.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном исследовании у 15,0% больных ХИБС, длительно получавших АСК, были выявлены эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, не связанные с инфекцией *H. p.*, которые были расценены как АиГЭП. Встречающиеся в литературе исследования в основном посвящены изучению НПВП-гастроэнтеропатий в целом. Показано, что на фоне регулярной терапии НПВП поражения ЖКТ выявляются в 15–40% случаев<sup>4</sup>. Исследований, посвященных только АиГЭП, до настоящего времени описано недостаточно. По имеющимся сведениям, по частоте они не уступают другим НПВП-гастроэнтеропатиям [9].

В ходе работы среди нозологических форм АиГЭП чаще всего встречались поражения желудка. По данным литературы, преобладание именно таких форм АиГЭП является характерной особенностью НПВП-гастроэнтеропатий [10].

По нашим наблюдениям, 64,7% пациентов с АиГЭП не предъявляли жалоб со стороны ЖКТ. Некоторые авторы объясняют отсутствие гастроэнтерологической симптоматики при терапии АСК и другими НПВП формированием более высоких сенсорных порогов, связанных с основным заболеванием, и наличием противовоспалительного и обезболивающего эффекта у данного класса лекарственных средств [11]. Кроме того, замечен дисбаланс между жалобами и выраженностью эндоскопической картины: часто у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ отсутствует какая-либо симптоматика и, напротив, у больных, предъявляющих жалобы на диспепсию и боли в эпигастрии, при ФЭГДС не выявляются патологические изменения слизистой оболочки [12]. Это подтверждает сложность диагностики НПВП-гастропатий. Между тем осложнения в виде желудочно-кишечных кровотечений чаще встречаются при имеющемся эрозивно-язвенном поражении слизистой оболочки ЖКТ, что показывает важность раннего выявления и лечения такой патологии [13].

Главным механизмом повреждающего действия АСК на слизистую оболочку ЖКТ является снижение выработки

защитных простагландинов вследствие блокирования фермента ЦОГ-1. Однако в целом патогенез поражений слизистой оболочки ЖКТ под влиянием АСК до конца не изучен. Известно, что, помимо блокирования выработки простагландинов, АСК изменяет метаболический путь арахидоновой кислоты, переклывая его с простагландинового на липоксигеназный. Под действием липоксигеназы происходит стимуляция NF-каппа-В, в результате повышается выработка провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6), которые, в свою очередь, токсически воздействуют на слизистую оболочку ЖКТ [13].

На основе данных настоящего исследования можно констатировать, что повышение уровня провоспалительных цитокинов играет роль в развитии АиГЭП у пациентов с ХИБС. А терапия АиГЭП с использованием ребамипида в комплексе с ИПП является патогенетически оправданной и более эффективной, чем лечение только ИПП.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сердечно-сосудистая смертность в России в значительной степени обусловлена ишемической болезнью сердца. Для профилактики сердечно-сосудистых событий на фоне хронической ишемической болезни сердца (ХИБС) на сегодняшний день необходим длительный прием ацетилсалициловой кислоты (АСК), однако при этом нередко возникают аспириноиндуцированные гастроэнтеропатии (АиГЭП). В настоящем исследовании АиГЭП у пациентов с ХИБС выявлены в 15,0% случаев. В их структуре преобладали эрозивные процессы тела и антрума желудка, тогда как язвенные дефекты слизистой оболочки ЖКТ встречались реже. В большинстве случаев пациенты с АиГЭП не предъявляли жалоб со стороны ЖКТ.

По данным исследования, у пациентов с ХИБС и АиГЭП снижается уровень простагландина E2 и повышаются показатели провоспалительных цитокинов сыворотки крови. По всей видимости, это может играть роль в развитии поражений слизистой оболочки ЖКТ на фоне приема АСК.

Стимулятор выработки эндогенных простагландинов ребамипид в комплексной терапии с ингибитором протонной помпы показал хорошую эффективность при лечении АиГЭП у больных ХИБС.

#### Конфликт интересов / Disclosure

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The author declares no conflict of interest.

#### Финансирование / Funding source

Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.  
This study was not supported by any external sources of funding.

#### Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов.  
Клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 10 от 25.12.2017).  
The study was conducted with the informed consent of the patients themselves.  
The clinical study was approved by the Local Ethics Committee at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (Minutes No. 10 dated 25 December 2017).

#### Об авторе / About the author

Буянова Марина Вадимовна / Buyanova, M.V. — к. м. н., старший преподаватель кафедры внутренних болезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО ННГУ им. Н.И. Лобачевского. 603022, Россия, г. Нижний Новгород, пр-т Гагарина, д. 23. eLIBRARY.RU SPIN: 6445-6811. <https://orcid.org/0000-0002-1130-9172>. E-mail: buyanova.250@gmail.com

<sup>4</sup> Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И. и др.; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации.



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кириченко А.А., Эбзеева Е.Ю. Ацетилсалициловая кислота при вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):28–31. Kirichenko A.A., Ebzeeva E.Iu. Acetylsalicylic acid in the secondary prevention of cardiovascular complications. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):28–31. (in Russian). DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190454
2. Hsu P.-I., Tsai T.-J. Epidemiology of upper gastrointestinal damage associated with low-dose aspirin. *Curr. Pharm. Des.* 2015;21(35):5049–55. DOI: 10.2174/1381612821666150915104800
3. Минушкина Л.О. Проблемы безопасности при использовании препаратов ацетилсалициловой кислоты для профилактики сердечно-сосудистых осложнений. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2014;77(3):173–8. Minushkina L.O. Safety concerns in the use of acetylsalicylic acid products for prevention of cardiovascular complications. *Russian Heart Journal*. 2014;77(3):173–8. (in Russian).
4. Бакулин И.Г., Сайганов С.А., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. и др. Коморбидный пациент в гастроэнтерологии: индивидуальный подход. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(1):65–9. Bakulin I.G., Sayganov S.A., Skalinskaya M.I., Skazyvayeva E.V. et al. Comorbid patient in gastroenterology: individual approach. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(1):65–9. (in Russian). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-65-69
5. Свистунов А.А., Осадчук М.А., Киреева Н.В., Хударова А.А. и др. НПВП-индуцированная энтеропатия: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2018;8:95–100. Svistunov A.A., Osadchuk M.A., Kireeva N.V., Hudarova A.A. et al. NSAID-induced enteropathy: the current state of the problem. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;8:95–100. (in Russian). DOI: 10.26442/terarkh201890895-100
6. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2010;4(3):261–70. DOI: 10.1586/egh.10.25
7. Nagano Y., Matsui H., Muramatsu M., Shimokawa O. et al. Rebamipide significantly inhibits indomethacin-induced mitochondrial damage, lipid peroxidation, and apoptosis in gastric epithelial RGM-1 cells. *Dig. Dis. Sci.* 2005;50(suppl. 1):S76–83. DOI: 10.1007/s10620-005-2810-7
8. Li W., Zhao Y., Xu X., Ma W. et al. Rebamipide suppresses TNF- $\alpha$  mediated inflammation in vitro and attenuates the severity of dermatitis in mice. *FEBS J.* 2015;282(12):2317–26. DOI: 10.1111/febs.13278
9. Болдуева С.А., Леонова И.А. Ацетилсалициловая кислота: все ли мы о ней знаем и правильно ли используем? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(5):708–16. Boldueva S.A., Leonova I.A. Acetylsalicylic acid: do we know everything about it and its proper use? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(5):708–16. (in Russian). DOI: 10.20996/1819-6446-2012-8-5-708-716
10. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичаева Д.Т., Жилыев Е.В. Новые представления о гастропатии, ассоциированной с применением нестероидных противовоспалительных препаратов. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):110–5. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Zhilyaev E.V. New understanding about gastropathy associated with using of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):110–5. (in Russian). DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.110-115
11. Watanabe T., Fujiwara Y., Chan F.K.L. Current knowledge on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel damage: a comprehensive review. *J. Gastroenterol.* 2020;55(5):481–95. Epub. 2019 Dec. 21. DOI: 10.1007/s00535-019-01657-8
12. Ota K., Takeuchi T., Kojima Y., Harada S. et al. Preventive effect of ecbet sodium on low-dose aspirin-induced small intestinal mucosal injury: a randomized, double-blind, pilot study. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):4. DOI: 10.1186/s12876-018-0923-7
13. Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J., Sliwowski Z. et al. Classic NSAID and selective cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 inhibitors in healing of chronic gastric ulcers. *Microsc. Res. Tech.* 2001;53(5):343–53. DOI: 10.1002/jemt.1102

Поступила / Received: 19.12.2022

Принята к публикации / Accepted: 27.02.2023

# Современные представления о проблеме врожденного синдрома удлиненного интервала QT

Т.Г. Тедеев, Д.В. Черкашин, Г.Г. Кутелев ✉, В.А. Качнов, Н.Т. Мирзоев

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора.** Обобщить имеющиеся в настоящее время сведения о механизмах развития, клинической картине, диагностике и терапевтических подходах при синдроме удлиненного интервала QT.

**Основные положения.** Врожденный синдром удлиненного интервала QT — наследственное заболевание, характеризующееся увеличением длительности фазы реполяризации желудочков сердца, а следовательно, удлинением интервала QT на электрокардиограмме. Он сопровождается фатальными нарушениями ритма сердца, эпизодами синкопальных состояний и случаями внезапной сердечной смерти. Описаны шестнадцать генов, связанных с наследственным синдромом удлиненного интервала QT, а генетическое тестирование стало неотъемлемой частью диагностики этой патологии и стратификации риска.

**Заключение.** Новые знания о структуре данных белков способствуют более глубокому пониманию проблемы каналопатий, в частности синдрома удлиненного интервала QT, который является наиболее хорошо изученным из этой группы заболеваний. Кроме того, продолжающийся прогресс в понимании генетических основ и механизмов развития синдрома удлиненного интервала QT приводит к появлению более эффективных, таргетных, основанных на индивидуальном подходе стратегий лечения синдрома.

**Ключевые слова:** синдром удлиненного интервала QT, электрокардиография, удлиненный интервал QT, torsade de pointes, ионные каналы, желудочковая тахикардия.

**Для цитирования:** Тедеев Т.Г., Черкашин Д.В., Кутелев Г.Г., Качнов В.А., Мирзоев Н.Т. Современные представления о проблеме врожденного синдрома удлиненного интервала QT. Доктор.Ру. 2024;23(1):38–45. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-38-45

## The Modern State of the Problem of Congenital Long QT Syndrome

T.G. Tedeev, D.V. Cherkashin, G.G. Kutelev ✉, V.A. Kachnov, N.T. Mirzoev

S.M. Kirov Military Medical Academy; 6 Academician Lebedev Str., St. Petersburg, Russian Federation 194044

## ABSTRACT

**Aim.** To summarize the currently available information on the pathophysiological mechanisms, clinical management, diagnosis and therapeutic approaches in congenital long QT syndrome.

**Key points.** Congenital long QT syndrome is a hereditary disease characterized by an increased ventricles repolarization time, and, consequently, a lengthening of the QT interval on the electrocardiogram. It is accompanied by fatal cardiac arrhythmias, episodes of syncope and cases of sudden cardiac death. Sixteen genes associated with hereditary long QT syndrome have been described, and genetic testing has become an integral part of the diagnosis of this pathology and risk stratification.

**Conclusion.** New knowledge about the structure of these proteins contributes to a deeper understanding of the problem of channelopathy, in particular, long QT syndrome, which is the most well-studied of this group of diseases. In addition, continued progress in understanding the genetic basis and mechanisms of development of long QT syndrome leads to the emergence of more effective, targeted, individualized treatment strategies for the syndrome.

**Keywords:** congenital long QT syndrome, electrocardiography, long QT interval, torsades de pointes, ion channels, ventricular tachycardia.

**For citation:** Tedeev T.G., Cherkashin D.V., Kutelev G.G., Kachnov V.A., Mirzoev N.T. The modern state of the problem of congenital long QT syndrome. Doctor.Ru. 2024;23(1):38–45. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-38-45

Ежегодно в мире фиксируются сотни тысяч случаев внезапной сердечной смерти (ВСС). В Российской Федерации регистрируют около 200 000–250 000 случаев в год<sup>1</sup>. Одним из наиболее распространенных наследственных заболеваний, приводящих к ВСС, является врожденный синдром удлиненного интервала QT (СУИQT; long QT syndrome, LQTS).

Первые упоминания о данном синдроме датируются 1957 г., когда А. Jervell и Ф. Lange-Nielsen описали заболевание с сочетанием врожденной глухоты, удлиненного интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) и частых приступов потери сознания у нескольких членов одной семьи [1]. Затем в 1964 г. независимо друг от друга итальянский и ирландский

педиатры С. Romano и О. Ward представили примеры случаев с аналогичной клинической картиной, но без врожденной глухоты [2, 3]. Несколько лет спустя, в 1975 г., был введен термин «синдром удлиненного интервала QT».

СУИQT — наследственное заболевание, в основе которого лежит дисфункция ионных каналов и насосов, проявляющееся удлинением интервала QT на ЭКГ (при отсутствии других причин, вызывающих это изменение), рецидивирующими синкопальными и пресинкопальными состояниями вследствие пароксизмов полиморфной желудочковой тахикардии по типу «пируэт» (torsade de pointes, TdP), а также случаями ВСС [4].

Распространенность СУИQT в общей популяции составляет порядка 1 : 2000 [5]. Необходимо заметить, что в это число

✉ Кутелев Геннадий Геннадьевич / Kutelev, G.G. — E-mail: gena08@yandex.ru

<sup>1</sup> Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2018. 247 с.

входят больные, у которых зафиксировано удлинение интервала QTс (корригированного) на ЭКГ, и не учитывает тех, у кого был положительный генотип, по данным молекулярного скрининга, но нормальная длительность QTс. Следовательно, истинная распространенность патологии, вероятно, куда больше.

### ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

Молекулярная основа СУИQT вариабельна, и на сегодняшний день описаны мутации в 16 генах, ответственных за возникновение этого врожденного заболевания (табл. 1) [6]. Среди известных в настоящее время различных типов СУИQT наиболее распространены LQTS1, LQTS2 и LQTS3, в основе которых лежат дефекты генов *KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A* соответственно, кодирующих белки ион-селективных каналов; 75% всех случаев синдрома вызваны дефектами этих трех генов [6, 7].

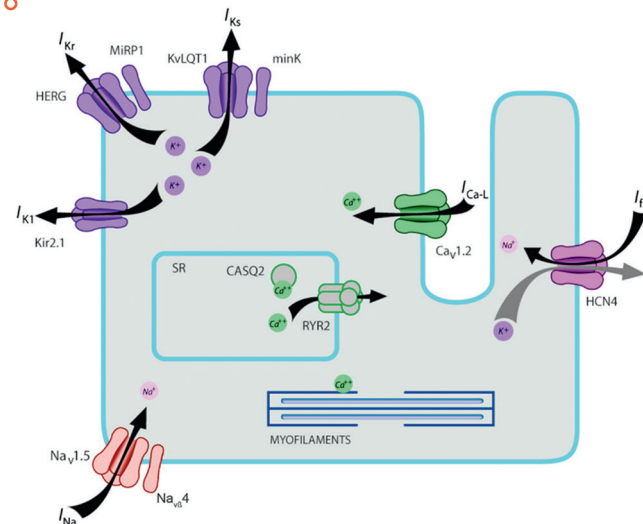
#### LQTS1, JLNS1, JLNS2

LQTS1 — наиболее распространенный тип врожденно-генетического СУИQT, возникающий в результате мутации в гене *KCNQ1*, кодирующей α-субъединицу калиевого канала  $K_v7.1$  [7]. Выяснилось, что для генерации медленного компонента тока ионов  $K^+$  ( $I_{Ks}$ ), помимо порообразующей субъединицы  $K_v7.1$ , необходимо наличие модуляторной β-субъединицы *minK*, кодируемой геном *KCNE1* (рис. 1).

подавляющее большинство мутаций, возникающих в описанных генах, являются миссенс-мутациями. Нарушения ритма сердца у носителей таких генетических дефектов про-

воцируются адренергической стимуляцией, например эмоциональным стрессом и физической нагрузкой [8].

**Рис. 1.** Схематичное изображение кардиомиоцита, на котором представлена молекулярная структура только тех ионных каналов, которые участвуют в патогенезе синдрома удлиненного интервала QT [9]  
**Fig. 1.** Schematic representation of cardiomyocyte, where the molecular structure of ion channels involved in long QT syndrome pathogenesis is represented [9]



**Таблица 1.** Молекулярно-генетические типы врожденного синдрома удлиненного интервала QT (СУИQT) [4]

**Table 1.** Molecular genetic types of congenital long QT syndrome (LQTS) [4]

Фенотип	Тип СУИQT	Тип наследования	Мутантный ген	Кодируемый белок
Синдром Джервелла и Ланге-Нильсена	LQTS-JLN1	AP	<i>KCNQ1</i>	α-субъединица калиевого канала $K_v7.1$
	LQTS-JLN2	AP	<i>KCNE1</i>	MinK — β-субъединица калиевого канала $K_v7.1$
–	LQTS1	AD	<i>KCNQ1</i>	α-субъединица калиевого канала $K_v7.1$
	LQTS2	AD	<i>KCNH2</i>	α-субъединица калиевого канала $K_v11.1$
	LQTS3	AD	<i>SCN5A</i>	α-субъединица натриевого канала $Na_v1.5$
	LQTS4	AD	<i>ANK2</i>	Анкирин В
	LQTS5	AD	<i>KCNE1</i>	MinK — β-субъединица калиевого канала $K_v7.1$
	LQTS6	AD	<i>KCNE2</i>	MIRP1 — β-субъединица калиевого канала $K_v7.1$
Синдром Андерсена — Тавила	LQTS7	AD	<i>KCNJ2</i>	α-субъединица калиевого канала Kir2.1
Синдром Тимоти	LQTS8	AP	<i>CACNA1c</i>	α-субъединица кальциевого канала L-типа $Ca_v1.2$
–	LQTS9	AD	<i>CAV3</i>	Caveolin 3
–	LQTS10	AD	<i>SCN4B</i>	$Na_{v\beta}4$ — β-субъединица натриевого канала
–	LQTS11	AD	<i>AKAP9</i>	α-киназа
–	LQTS12	AD	<i>SNTA1</i>	Синтрофин α1
–	LQTS13	AD	<i>KCNJ5</i>	Калиевый канал Kir3.4
–	LQTS14	Не установлен	<i>CALM1</i>	Calmodulin 1
–	LQTS15	Не установлен	<i>CALM2</i>	Calmodulin 2
–	LQTS16	Не установлен	<i>CALM3</i>	Calmodulin 3

**Примечание.** AD — аутомно-доминантный, AP — аутомно-рецессивный, JLN — синдром Джервелла и Ланге-Нильсена.

Отсутствие возможности адаптировать длину интервала QT к увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время симпатической активации приводит к выраженному проаритмогенному состоянию.

Довольно редко встречаются гомозиготные или компунд-гетерозиготные мутации в генах *KCNQ1* и *KCNE1*, которые могут вызывать рецессивные формы заболевания — синдром Джервелла и Ланге-Нильсена 1 и 2 типов (JLNS1, JLNS2) [10]. Наследственные дефекты, изменяющие структуру и функции  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц калиевых каналов, способны приводить к снижению ионных токов  $I_{Ks}$  не только в мембранах кардиомиоцитов, но и во внутреннем ухе. Если остаточная активность калиевых каналов внутреннего уха снизится на 10–20% от нормального, то этого будет достаточно для адекватного ионного гомеостаза эндолимфы, а следовательно, для нормального слуха — синдром Романо — Уорда. В случае, если уровень  $I_{Ks}$  снизится еще сильнее, вплоть до нуля, развивается нейросенсорная тугоухость, что характерно для JLNS1 и JLNS2 [10].

### LQTS2

Данный тип СУИQT столь же распространен, как и LQTS1, он встречается примерно у 35–40% пациентов с доказанной мутацией [11]. LQTS2 возникает в результате дефекта в гене *KCNH2* (*HERG*), кодирующем  $\alpha$ -субъединицу калиевого канала  $K_{v11.1}$ , ответственного за быстрый компонент трансмембранного тока ионов  $K^+$  ( $I_{Kr}$ ) [12].

Мутации в указанном гене нарушают функцию канала  $K_{v11.1}$ , увеличивая продолжительность интервала QT. По данным различных авторов, около 29% синкопальных состояний возникают в покое либо во время сна и только 13% — во время физической нагрузки [11, 12]. Характерной особенностью этого типа СУИQT является наличие таких провоцирующих факторов, как внезапные громкие звуки, например звон будильника либо звонки в дверь [11].

### LQTS3

LQTS3 — менее распространенный тип СУИQT, обусловленный мутацией по типу gain of function (усиление функции) в гене *SCN5A*, кодирующем  $\alpha$ -субъединицу потенциал-зависимого  $Na^+$ -канала ( $Na_v1.5$ ) [13].

LQTS3 вызван мутацией «усиления функции», которая нарушает быструю инактивацию  $\alpha$ -субъединицы, что приводит к продолжающемуся входящему току ионов  $Na^+$  ( $I_{Na}$ ) и, как следствие, к увеличению фазы реполяризации кардиомиоцитов. Около 39% пациентов с данным типом СУИQT испытывают большинство клинических проявлений во время сна либо отдыха, и около 13% событий происходят во время физической нагрузки [14].

### LQTS4

LQTS4 развивается в результате мутации по типу loss of function (снижение функции) в гене *ANK2*, кодирующем анкирин В [15].

Анкирин В — цитоскелетный белок, играющий важную роль в обеспечении правильной локализации и стабилизации  $Na^+/Ca^{2+}$ -обменника,  $Na^+$ - $K^+$ -АТФазы, а также рецепторов  $IP_3$  ( $IP_3R$ ), которые опосредуют высвобождение ионов кальция в цитоплазму кардиомиоцитов [15].

LQTS4 характеризуется внутриклеточной перегрузкой  $Ca^{2+}$ , возникающей в результате нарушения транспорта ионов, что способствует увеличению интервала QT.

### LQTS5

Совместная экспрессия генов *KCNQ1* и *KCNE1*, кодирующих  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицы (MinK) калиевых каналов ( $K_{v7.1}$ ) соответственно, является ключом к генерации медленного компонента ионного тока  $I_{Ks}$  [10].

Из этого следует, что мутация в гене *KCNE1* приводит к задержке реполяризации кардиомиоцитов из-за снижения генерации тока  $I_{Ks}$ , что выражается в удлинении интервала QT на ЭКГ.

Если способ наследования дефектного гена аутомно-рецессивный, то развивается синдром Джервелла и Ланге-Нильсена 2 типа (JLNS2).

### LQTS6

Данный тип СУИQT, обусловленный мутацией в гене *KCNE2*, кодирующем модуляторные  $\beta$ -субъединицы (MinK-родственные пептиды 1, MiRP1) калиевых каналов ( $K_{v7.1}$ ), встречается довольно редко [16].

Мутации в этом гене приводят к нарушениям быстрого компонента трансмембранного калиевого тока ( $I_{Kr}$ ). Слуховые раздражители также могут провоцировать приступы синкопальных состояний у носителей дефектного гена *KCNE2*, подобно мутациям в *KCNH2* [16].

### LQTS7

Синдром Андерсена — Тавила (ATS) — довольно редкая форма заболевания с аутомно-доминантным типом наследования, для которой характерно удлинение интервала QT в сочетании с наличием аномальной волны U, частыми пароксизмами полиморфной желудочковой тахикардией по типу TdP, двунаправленной желудочковой тахикардией [13].

Мутация по типу loss of function возникает в гене *KCNJ2*, который кодирует  $\alpha$ -субъединицу калиевого канала  $Kir2.1$ , обеспечивающего трансмембранный ионный ток ( $I_{K1}$ ) [13].

При ATS также встречаются внешние признаки дисморфогенеза: гипертелоризм, гипоплазия нижней челюсти, низкое расположение ушных раковин, клинодактилия, сколиоз, низкорослость.

### LQTS8

Причиной LQTS8 (синдрома Тимоти) является мутация по типу gain of function в гене *CACNA1c*, который кодирует порообразующую  $\alpha$ -субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала L-типа  $Ca_v1.2$ , генерирующего трансмембранный ток ионов  $Ca^{2+}$  ( $I_{Ca-L}$ ) [17].

Данный тип СУИQT — чрезвычайно редкое генетическое мультисистемное заболевание, включающее, помимо выраженного удлинения интервала QT, синдактилию, черепно-лицевые аномалии, врожденные пороки сердца, а также аутизм.

Чаще всего синдром Тимоти возникает как миссенс-мутация *de novo* G406R в 8а экзоне гена *CACNA1c*. При этом резко нарушается потенциал-зависимая инактивация  $Ca_v1.2$ , что, в свою очередь, приводит к увеличению входящего тока ионов кальция, который продлевает трансмембранный потенциал действия, — классический вариант LQTS8 [17].

### LQTS9, LQTS10

В основе LQTS9 лежит мутация в гене *CAV3*, который кодирует белок кавеолин 3, образующий специальные мембранные домены — кавеолы. Кавеолин 3 связывается со множеством различных белковых структур, включая белки ионных каналов [14].



Ген *SCN4B* кодирует вспомогательную  $\beta$ -субъединицу ( $Na_v4$ ) натриевого канала, вызывая усиленный ток ионов  $Na^+$  через натриевый канал  $Na_v1.5$  [14].

Подобно LQTS3, мутации в генах *CAV3* и *SCN4B* приводят к увеличению входящего тока  $I_{Na}$  и, как следствие, к удлинению фазы реполяризации кардиомиоцитов.

### LQTS11

Данный тип СУИQT развивается вследствие мутации в гене *AKAP9*, кодирующем якорный белок А-киназы, который путем взаимодействия с  $\alpha$ -субъединицей калиевого канала  $K_v7.1$  приводит к угнетению медленного компонента тока ионов  $K^+$  ( $I_K$ ) [6].

### LQTS12

В основе этого типа СУИQT лежит мутация в гене *SNTA1*, который кодирует синтрофин  $\alpha 1$ , входящий в семейство каркасных цитоплазматических белков мембраны и регулирующий ток ионов  $Na^+$  ( $I_{Na}$ ) [18].

G. Wu и соавт. проанализировали ген *SNTA1* у 39 пациентов с СУИQT, у которых не было мутаций в 9 известных генах, связанных с LQTS, и выявили новую миссенс-мутацию у двух женщин и одного мальчика [18]. У 17-летнего мальчика был врожденный СУИQT с выраженным удлинением интервала QT (550 мс), которое зафиксировали на ЭКГ через 6 часов после рождения. В возрасте 3 лет у него случился обморок, и ему было проведено холтеровское мониторирование ЭКГ, которое подтвердило удлинение интервала QT. У сестры пациента, матери, дяди и бабушки по материнской линии также наблюдалось удлинение интервала QT на ЭКГ (от 460 до 530 мс). Дядя, у которого в анамнезе были обмороки, внезапно умер в возрасте 25 лет во время физической нагрузки.

### LQTS13

СУИQT 13 типа (LQTS13) вызывается гетерозиготной мутацией в гене *KCNJ5* на хромосоме 11q24, который кодирует чувствительные к G-белку калиевые каналы  $K_{ir}3.4$  [19].

Y. Yang и соавт. изучали большую китайскую семью в четырех поколениях с верифицированным СУИQT [19]. Пробандом была 62-летняя женщина с 40-летним анамнезом синкопальных эпизодов. По данным эхокардиографии, структурные или функциональные нарушения сердца не найдены, однако на ЭКГ удлинение интервала QT было очевидным (QTc 520 мс). Последующая оценка 49 членов семьи выявила 9 пациентов с СУИQT, характеризующихся сходными клиническими признаками. У женщины был младший брат, у которого после рождения была серия судорог и синкопальных эпизодов, и он внезапно умер на 7-е сутки жизни. Вскоре выполнили полногеномный анализ, по результатам которого обнаружена миссенс-мутация, локализованная в гене *KCNJ5* на хромосоме 11q23.3-q23.4.

### LQTS14, LQTS15, LQTS16

Кальмодулин — широко распространенный кальций-связывающий белок, способный регулировать большое количество различных молекулярных процессов в клетках. Три гена, *CALM1*, *CALM2* и *CALM3*, имеют уникальные нуклеотидные последовательности, но кодируют идентичный протеин — кальмодулин. Индуцированная кальцием активация кальмодулина регулирует многие кальций-зависимые процессы и модулирует функцию ионных каналов сердца, включая  $Ca_v1.2$ ,  $Na_v1.5$  и риадиноновый рецептор (RYR2) [20].

N. Vozcek и соавт. выполнили геномное секвенирование 38 пациентов с СУИQT, у которых не было мутаций в 14 известных генах, связанных с LQTS, и выявили 5 (13,2%) пациентов, имеющих мутации в генах кальмодулина: трое в *CALM1* (LQTS14) и двое в *CALM2* (LQTS15) [20].

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основными характерными клиническими проявлениями СУИQT являются синкопальные состояния (> 80%) [7]. ВСС происходит сравнительно редко (< 9%) [7]. Примерно у 50% из симптомных пациентов клинические признаки патологии сердца манифестируют к 12 годам и почти у 90% — к 40 годам [21]. Средний возраст постановки диагноза СУИQT у лиц с симптомами — первая или вторая декада жизни, тогда как у бессимптомных пациентов диагноз обычно верифицируется на третьем десятке лет жизни [21]. Большинство аритмий, возникающих в рамках СУИQT, имеют желудочковое происхождение [22].

TdP — особый вид полиморфной желудочковой тахикардии. Термин был впервые предложен F. Dessertenne, который описал характерную электрокардиографическую картину данного вида аритмии с непрерывно меняющейся морфологией комплексов QRS, напоминающих «пируэт». D. Roden и соавт. обратили внимание на то, что уменьшение ЧСС способствует возникновению TdP [23].

Наиболее типичной картиной, непосредственно предшествующей началу TdP, является последовательность, именуемая long-short-long, которая впервые описана G. Kay и соавт. следующим образом: «За преждевременным желудочковым сокращением следует компенсаторная пауза, после которой возникает наджелудочковая экстрасистола. Затем появление преждевременной желудочковой экстрасистолы инициирует запуск TdP» [24].

TdP часто провоцируется внешними раздражителями. Плавание в результате активации симпатической и парасимпатической систем может запускать катехоламинергическую полиморфную желудочковую тахикардию. Провоцирующим фактором для LQTS2 является острое возбуждение, инициируемое, к примеру, внезапным слуховым раздражителем [11]. Большинство клинических проявлений LQTS3 происходят в состоянии покоя или во время сна.

Как упоминалось ранее, гомозиготные или компаунд-гетерозиготные мутации в гене *KCNQ1* могут привести к синдрому Джервелла и Ланге-Нильсена, для которого характерна, помимо удлинения интервала QT на ЭКГ, врожденная нейросенсорная тугоухость [10]. Описана связь между синдромом внезапной детской смерти (СВДС) и LQTS [26]. По самым последним данным, СУИQT является причиной до 5–10% всех СВДС [25].

### ДИАГНОСТИКА

Постановка диагноза врожденного СУИQT сопряжена с определенными сложностями. В настоящее время существует тенденция к гипердиагностике СУИQT, который чаще всего ошибочно интерпретируют в контексте вазовагальных обмороков, ассоциированных с пограничной величиной интервала QT на ЭКГ, либо в рамках эпилепсии.

Для того чтобы правильно верифицировать диагноз, необходимы нижеперечисленные процедуры.

- Тщательный сбор подробного анамнеза с особым вниманием к случаям потери сознания и ВСС у ближайших родственников [4].
- Исключение развития приобретенного СУИQT (причины — электролитные нарушения, гипотиреоз, нарушение

питания, внутрочерепное кровоизлияние, интоксикация фосфорорганическими веществами, перенесенный инфаркт миокарда и др.) [4].

- Анализ ЭКГ, в частности необходимо правильно интерпретировать интервал QT. Он измеряется от начала комплекса QRS до места пересечения касательной, проведенной через точку максимального наклона нисходящей части зубца T, с изоэлектрической линией. Рекомендуется его оценивать в отведениях II или V5. Зубец U, который может следовать за зубцом T, не должен включаться в интервал QT. Для того чтобы нивелировать влияние ЧСС на длительность интервала QT, рекомендуется использовать величину скорректированного интервала QT, рассчитанную по формуле Базетта:  $QTc = QT/\sqrt{RR}$ . Следует помнить, что определение QTc при ЧСС менее 60 либо более 100 в минуту осуществляется по формуле Sagie (Framingham):  $QT (QTc) = QT + (0,154 \times (1 - RR)) \times 1000$  [26].
- Проведение суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, имеющего ряд преимуществ, особенно в случаях с LQTS2 и LQTS3, которые часто манифестируют в ночное время [4].
- Нужно рассмотреть использование провокационных проб в неоднозначных клинических ситуациях; парадоксальное удлинение интервала QT (> 30 мс) на фоне инфузии низких доз адреналина (0,05 мкг/кг/мин) имеет положительную прогностическую ценность в 75% случаев [4]. Что касается пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле или велоэргометре, длительность QTc  $\geq$  460 мс во время фазы восстановления характерна для пациентов с LQTS1 [4].
- Молекулярно-генетическое тестирование помогает выявить около 80% пациентов с диагнозом LQTS, однако

отрицательный результат, по данным этого метода, не позволяет с полной уверенностью исключить синдром, поскольку в 20% случаев не удается идентифицировать генетический профиль СУИQT [27].

- Использование предложенных P.J. Schwartz и соавт. в 1985 г. больших и малых диагностических критериев (обновлены в 1993 г., а затем в 2006 г.). Врожденный СУИQT с высокой долей вероятности диагностируется при сумме баллов  $\geq$  3,5 (табл. 2).

## ЛЕЧЕНИЕ

### Модификация образа жизни

Здоровый образ жизни имеет большое значение в лечении пациентов с врожденным СУИQT. Рекомендации 36-й конференции, проведенной в г. Бифезда, ограничивают пациентов СУИQT в занятии таким видом спорта, как спортивная ходьба [29]. Необходимо также заметить, что, по рекомендациям Европейского общества кардиологов, предлагается дисквалифицировать из всех соревновательных видов спорта людей с величиной QTc более 440 мс у мужчин и 460 мс у женщин [30].

По многочисленным литературным данным, эмоциональный стресс, воздействие внезапного звукового раздражителя, нарушение сна увеличивают риск развития сердечных событий у пациентов с СУИQT [23, 25, 27].

Следует помнить, что различные электролитные нарушения, в частности гипокалиемия, способны вызывать увеличение интервала QT, поэтому очень важно избегать таких ситуаций, как голодание, обезвоживание, неукротимая рвота, диарея и др. [4]. Нужно исключить из рациона питания лакрицу и грейпфрутовый сок, усиливающие минералокортикоидный эффект гидрокортизона и, как следствие, снижающие уровень калия в крови.

**Таблица 2.** Диагностические критерии врожденного синдрома удлиненного интервала QT (СУИQT) [28]  
**Table 2.** Diagnostic criteria for congenital long QT syndrome [28]

Критерии	Баллы
Электрокардиографические критерии*: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>QTc^{**} &gt; 480</math> мс;</li> <li>• <math>QTc^{**} = 460-470</math> мс;</li> <li>• <math>QTc^{**} = 450-459</math> мс (у мужчин);</li> <li>• зарегистрированная тахикардия типа «пируэт»;</li> <li>• альтернация волны T;</li> <li>• наличие зазубренной волны T в отведении III;</li> <li>• частота сердечных сокращений ниже соответствующей возрасту больного</li> </ul>	3 2 1 2 1 1 0,5
Клинические проявления заболевания: <ul style="list-style-type: none"> <li>• обмороки, провоцируемые физической нагрузкой или эмоциональным стрессом;</li> <li>• потеря сознания в покое;</li> <li>• врожденная глухота</li> </ul>	2 1 0,5
Семейный анамнез: <ul style="list-style-type: none"> <li>• наличие диагностированного СУИQT у членов семьи больного***;</li> <li>• внезапная сердечная смерть члена семьи больного в возрасте &lt; 30 лет***</li> </ul>	1 0,5

### Примечания.

\* При исключении вторичных факторов, способных увеличивать длительность интервала QT.

\*\* Рассчитан по формуле Базетта.

\*\*\* Один и тот же член семьи не может быть засчитан в оба критерия.

### Notes.

\* Excluding secondary factors that can increase the length of the QT interval.

\*\* Is calculated according to the Bazett's formula.

\*\*\* The same family member may not be counted in both criteria.

Кроме того, должен быть полностью исключен прием препаратов, удлиняющих интервал QT. Список таких лекарственных средств находится в открытом доступе и должен быть предоставлен пациенту и членам его семьи.

### Медикаментозное лечение

Бета-адреноблокаторы (БАБ) являются основными препаратами выбора при лечении врожденного СУИQT, независимо от генотипа. Клинические данные Международного регистра СУИQT свидетельствуют о том, что БАБ более эффективны в предотвращении фатальных нарушений ритма и ВСС у пациентов с LQTS1 (81%), чем у больных с LQTS2 (59%) и LQTS3 (50%) [31]. Это связано с тем, что аритмии при LQTS1 чаще провоцируются усиленной симпатической стимуляцией.

БАБ снижают риск опасных для жизни сердечных событий при СУИQT у взрослых. Однако не все БАБ одинаково эффективны. В этом отношении пропранолол представляется предпочтительным лекарственным средством, благодаря своему блокирующему действию на натриевые каналы и незначительному влиянию на калиевые (рис. 2).

J. Ahn и соавт. в своем метаанализе данных с участием 9727 пациентов продемонстрировали отношение рисков (HR) всех сердечных событий 0,49 ( $p < 0,001$ ) при использо-

вании БАБ. Эффект от этого класса препаратов наблюдался преимущественно при LQTS1 ( $HR = 0,59$ ;  $p < 0,001$ ) и LQTS2 ( $HR = 0,39$ ;  $p < 0,001$ ) [33].

Блокатор натриевых каналов мексилетин (в настоящее время не зарегистрирован в Российской Федерации) способен укорачивать интервал QT и снижать бремя сердечных событий у пациентов с LQTS3 [12]. Данный препарат может быть рекомендован при абсолютных противопоказаниях к БАБ либо недостаточной их эффективности. Наиболее изученная доза мексилетина — 12–24 мг/кг/день [12].

### Интервенционное лечение

Установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) показана при (класс рекомендаций I):

- реанимации после остановки сердца;
- рецидивирующих аритмогенных обмороках, обусловленных TdP, несмотря на терапию БАБ.

Относительные показания к имплантации ИКД включают (класс рекомендаций II):

- наличие выраженного удлинения интервала QTc ( $> 550$  мс) у бессимптомных лиц, особенно у женщин с LQTS2;
- наличие абсолютных противопоказаний к приему БАБ.

Важно понимать, что установка ИКД не рекомендуется без предварительной оценки эффективности БАБ [34].

### Хирургическое лечение

Альтернативным методом, который доказал свою эффективность, является левосторонняя симпатическая денервация сердца (left cardiac sympathetic denervation, LCSД).

LCSД можно рассматривать в следующих клинических ситуациях:

- рецидивирующие разряды ИКД при желудочковой тахикардии (класс рекомендаций I);
- продолжающиеся эпизоды синкопальных состояний, несмотря на оптимальную терапию БАБ (класс рекомендаций I);
- продолжающееся удлинение интервала QTc  $> 500$  мс у бессимптомных больных, несмотря на оптимальную терапию БАБ (класс рекомендаций IIb);
- непереносимость БАБ или невозможность/нежелательность установки ИКД (класс рекомендаций IIa).

LCSД включает удаление грудных симпатических ганглиев (T2–T4) с сохранением верхней половины звездчатого ганглия (T1) во избежание развития ятрогенного синдрома Горнера. Выполнение данной операции обосновано хорошим антифибрилляторным эффектом. Однако LCSД связана с повышенным риском развития послеоперационных осложнений, таких как сухость кожи, гипергидроз и покраснение лица по типу синдрома Арлекина [35].

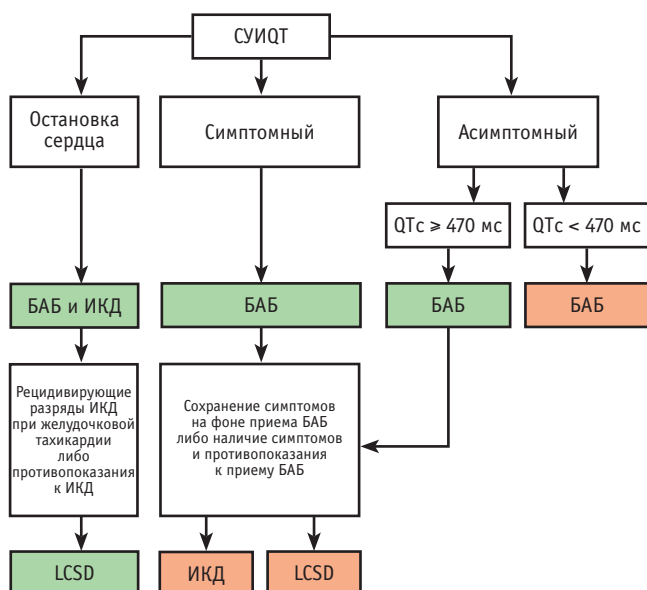
### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ионные каналы представляют собой молекулярные образования, которые участвуют в поддержании разности потенциалов на мембранах кардиомиоцитов, обеспечивая нормальное распространение возбуждения и, как следствие, сокращение сердечной мышцы. Новые знания о структуре данных белков способствуют более глубокому пониманию проблемы каналопатий, в частности СУИQT, который является наиболее хорошо изученным из этой группы заболеваний. Кроме того, продолжающийся прогресс в понимании генетических основ и механизмов развития СУИQT приводит к появлению более эффективных, таргетных, основанных на индивидуальном подходе стратегий лечения синдрома.

**Рис. 2.** Схема терапевтического выбора при синдроме удлиненного интервала QT (СУИQT) в соответствии с согласованным документом Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia Pacific Heart Rhythm Society от 2013 г. [32].  
Примечание. БАБ — бета-адреноблокаторы, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, LCSД — левосторонняя симпатическая денервация сердца (left cardiac sympathetic denervation)

**Fig. 2.** Therapeutic selection scheme for long QT syndrome according to the agreed document Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia Pacific Heart Rhythm Society from 2013 [32].

Note. LCSД — left cardiac sympathetic denervation



## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Тедеев Т.Г., Мирзоев Н.Т., Качнов В.А. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста; Черкашин Д.В., Кутелев Г.Г. — написание текста, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Tedelev, T.G., Mirzoev, N.T., Kachnov, V.A. — thematic publications reviewing, text of the article; Cherkashin, D.V., Kutelev, G.G. — thematic publications reviewing, text of the article, approval of the manuscript for publication.

## Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

## Об авторах / About the authors

Тедеев Тамерлан Геннадьевич / Tedelev, T.G. — слушатель ординатуры по специальности «терапия» ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 5729-6473. <https://orcid.org/0000-0002-0693-183X>. E-mail: ossetia1969@mail.ru

Черкашин Дмитрий Викторович / Cherkashin, D.V. — д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, начальник кафедры и клиники военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 198013, Россия, г. Санкт-Петербург, Загородный пр-т, д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 2781-9507. <https://orcid.org/0000-0003-1363-6860>. E-mail: cherkashin\_dmitr@mail.ru

Кутелев Геннадий Геннадьевич / Kutelev, G.G. — д. м. н., старший преподаватель кафедры и клиники военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 198013, Россия, г. Санкт-Петербург, Загородный пр-т, д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 5139-8511. <https://orcid.org/0000-0002-6489-9938>. E-mail: gena08@yandex.ru

Качнов Василий Александрович / Kachnov, V.A. — д. м. н., преподаватель кафедры и клиники факультетской терапии ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева д. 6 лит А. eLIBRARY.RU SPIN: 2084-0290. <https://orcid.org/0000-0002-6601-5366>. E-mail: kvasa@mail.ru

Мирзоев Никита Тагирович / Mirzoev, N.T. — слушатель ординатуры по специальности «терапия» ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 9826-5624. <https://orcid.org/0000-0002-9232-6459>. E-mail: mirsoev@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jervell A., Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval, and sudden death. *Am. Heart J.* 1957;54(1):59–68. DOI: 10.1016/0002-8703(57)90079-0
- Romano C., Gemme G., Pongiglione R. Rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. I. Repetitive paroxysmal tachycardia. *Minerva Pediatr.* 1963;15:1155–64.
- Ward O. A new familial cardiac syndrome in children. *J. Ir. Med. Assoc.* 1964;54:103–6.
- Миронов Н.Ю., Лайович Л.Ю., Голицын С.П. Желудочковые нарушения ритма сердца и внезапная сердечная смерть. М.: МИА; 2018. 112 с. Mironov N.Yu., Lajovich L.Yu., Golitsyn S.P. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. М.: МИА; 2018. 112 p. (in Russian)
- Mazzanti A., Maragna R., Vacanti G., Monteforte N. et al. Interplay between genetic substrate, QTc duration and arrhythmia risk in patients with long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71(15):1663–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.078
- Bohnen M., Peng G., Robey S., Terrenoire C. et al. Molecular pathophysiology of congenital long QT syndrome. *Physiol. Rev.* 2017;97(1):89–134. DOI: 10.1152/physrev.00008.2016
- Barsheshet A., Dotsenko O., Goldenberg I. Congenital long QT syndromes: prevalence, pathophysiology and management. *Paediatr. Drugs.* 2014;16(6):447–56. DOI: 10.1007/s40272-014-0090-4
- Priori S., Napolitano C., Cantù F., Brown A.M. et al. Differential response to Na<sup>+</sup> channel blockade, β-adrenergic stimulation and rapid pacing in a cellular model mimicking the SCN5A and HERG defects present in the long QT syndrome. *Circ. Res.* 1996;78(6):1009–15. DOI: 10.1161/01.res.78.6.1009
- Bhuiyan Z. Clinical and genetic spectrum of hereditary cardiac arrhythmia syndromes. PhD thesis. University of Amsterdam; 2016. 16 p.
- Barro-Soria R., Rebollo S., Liin S.I., Perez M.E. et al. KCNE1 divides the voltage sensor movement in KCNQ1/KCNE1 channels into two steps. *Nat. Commun.* 2014;5:3750. DOI: 10.1038/ncomms4750
- Schwartz P.J., Gnechchi M., Dagradi F., Castelletti S. et al. From patient-specific induced pluripotent stem cells to clinical translation in long QT syndrome type 2. *Eur. Heart J.* 2019;40(23):1832–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz023
- Bos J.M., Crotti L., Rohatgi R.K., Castelletti S. et al. Mexiletine shortens the QT interval in patients with potassium channel-mediated type 2 long QT syndrome. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2019;12(5):e007280. DOI: 10.1161/CIRCEP.118.007280
- Adler A., Novelli V., Amin A.S., Abiusi E. et al. An international, multicentered reappraisal of genes reported to cause congenital long QT syndrome. *Circulation.* 2020;141(6):418–28. DOI: 10.1161/circulationaha.119.043132
- Antzelevitch C., Nesterenko V., Shryock J.S., Rajamani S. et al. The role of late I<sub>Na</sub> in development of cardiac arrhythmias. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2014;221:137–68. DOI: 10.1007/978-3-642-41588-3\_7
- Mohler P.J., Schott J.J., Gramolini A.O., Dilly K.W. et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature.* 2003;421(6923):634–9. DOI: 10.1038/nature01335
- Abbott G.W., Sesti F., Splawski I., Buck M.E. et al. MiRP1 forms I<sub>Kr</sub> potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell.* 1999;97(2):175–87. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80728-X
- Bauer R., Timothy K., Golden A. Update on the molecular genetics of Timothy syndrome. *Front. Pediatr.* 2021;9:668546. DOI: 10.3389/fped.2021.668546
- Wu G., Ai T., Kim J.J., Mohapatra B. et al. Alpha-1-syntrophin mutation and the long-QT syndrome: a disease of sodium channel disruption. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2008;1(13):193–201. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.769224
- Yang Y., Yang Y., Liang B., Liu J. et al. Identification of a Kir3.4 mutation in congenital long QT syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2010;86(6):872–80. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.04.017
- Boczek N.J., Gomez-Hurtado N., Ye D., Calvert M.L. et al. Spectrum and prevalence of CALM1-, CALM2- and CALM3-encoded calmodulin variants in long QT syndrome and functional characterization of a novel long QT syndrome-associated calmodulin missense variant, E141G. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2016;9(2):136–46. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001323
- Rohatgi R.K., Sugrue A.M., Bos J.M., Cannon B.C. et al. Contemporary outcomes in patients with long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;70(4):453–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.046
- Beach S.R., Celano C.M., Sugrue A.M., Adams C. et al. QT prolongation, Torsades de Pointes, and psychotropic medications: a 5-year update. *Psychosomatics.* 2018;59(2):105–22. DOI: 10.1016/j.psym.2017.10.009



23. Roden D.M., Thompson K.A., Hoffman B.F., Woosley R.L. Clinical features and basic mechanisms of Quinidine-induced arrhythmias. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986;8(1 suppl.A):73A–78A. DOI: 10.1016/s0735-1097(86)80032-8
24. Kay G.N., Plumb V.J., Arciniegas J.G., Henthorn R.W. et al. Torsades de Pointes: the long-short initiating sequence and other clinical features. *Am. J. Cardiol.* 1983;2(5):806–17. DOI: 10.1016/s0735-1097(83)80226-5
25. Tester D., Wong L., Chanana P., Jaye A. et al. Cardiac genetic predisposition in sudden infant death syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71(11):1217–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.030
26. Vink A., Neumann B., Lieve K. Determination and interpretation of the QT interval. *Circulation.* 2018;138(21):2345–58. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033943
27. Etienne P., Huchet F., Gaborit N., Barc J. et al. Mental stress test: a rapid, simple, and efficient test to unmask long QT syndrome. *Ep. Europace.* 2018;20(12):2014–20. DOI: 10.1093/europace/euy078
28. Schwartz P.J., Spazzolini C., Crotti L., Bathen J. et al. The Jervell and Lange-Nielsen syndrome: natural history, molecular basis, and clinical outcome. *Circulation.* 2006;113(6):783–90. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl355
29. Pelliccia A., Zipes D.P., Maron B.J. Bethesda Conference #36 and the European Society of Cardiology Consensus Recommendations revisited a comparison of U.S. and European criteria for eligibility and disqualification of competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52(24):1990–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.055
30. Ackerman M.J., Zipes D.P., Kovacs R.J., Maron B.J. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 10: the cardiac channelopathies: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;66(21):2424–8. DOI: 10.1161/CIR.000000000000246
31. Han L., Liu F., Li Q., Qing T. et al. The efficacy of beta-blockers in patients with long QT syndrome 1–3 according to individuals' gender, age, and QTc intervals: a network meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 2020;11:579525. DOI: 10.3389/fphar.2020.579525
32. Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., Cho Y. et al. HRS/EHRA/APHR Expert Consensus Statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm.* 2013;10(12):1932–63. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014
33. Ahn J., Kim H., Choi J-I., Lee K. et al. Effectiveness of beta-blockers depending on the genotype of congenital long-QT syndrome: a meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(10):e0185680. DOI: 10.1371/journal.pone.0185680
34. Olde Nordkamp L.R., Postema P.G., Knops R.E., van Dijk N. et al. Implantable cardioverter-defibrillator harm in young patients with inherited arrhythmia syndromes: a systematic review and meta-analysis of inappropriate shocks and complications. *Heart Rhythm.* 2016;13(2):443–54. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.09.010
35. Waddell-Smith K.E., Ertresvaag K.N., Li J., Chaudhuri K. et al. Physical and psychological consequences of left cardiac sympathetic denervation in long-QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2015;8(5):1151–8. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003159 

Поступила / Received: 13.04.2023

Принята к публикации / Accepted: 19.09.2023

# Рак желчного пузыря: заболеваемость, факторы риска, диагностика

Ю.Л. Тонких, А.В. Васютин, В.В. Цуканов ✉

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; Россия, г. Красноярск

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора.** Проанализировать современные данные о заболеваемости, факторах риска, методах диагностики и профилактики рака желчного пузыря (РЖП).

**Основные положения.** РЖП — злокачественная опухоль, исходящая из эпителия желчного пузыря, характеризующаяся местной и сосудистой инвазией, обширным регионарным лимфогенным и гематогенным метастазированием. РЖП является самой распространенной злокачественной опухолью желчевыводящих путей, отличается высокой злокачественностью и низкой 5-летней выживаемостью. В международных рекомендациях РЖП рассматривается как естественная стадия течения билиарной патологии: дискинезия — холецистит — желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — РЖП. В глобальном масштабе заболеваемость РЖП существенно различается в разных географических регионах и достигает 27 на 100 000 населения в Чили. В России, по данным Федеральной службы государственной статистики, заболеваемость РЖП в 2019 г. составила среди мужчин 1,4 на 100 тыс. мужского, а среди женщин — 2,5 на 100 тыс. женского населения. Заболеваемость РЖП ассоциирована с женским полом и увеличением возраста. В патогенезе РЖП решающее значение придается длительным воспалительным изменениям в эпителии вследствие механической травматизации слизистой оболочки желчного пузыря конкрементами и вероятному увеличению доли вторичных желчных кислот в желчи. В диагностике РЖП, по рекомендациям Японского общества гепато-билиарно-панкреатической хирургии, особое значение при первом шаге имеют ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и биохимический анализ крови. Для более детального исследования полезны компьютерная и магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная и ретроградная холангиопанкреатография, эндоскопическое УЗИ, пероральная холангиоскопия и позитронная эмиссионная томография. ЖКБ — один из пяти наиболее значимых факторов риска. Остальные четыре ведущих фактора риска РЖП — этническая принадлежность, генетическая предрасположенность, факторы образа жизни (избыточная масса) и инфекции желчевыводящих путей — являются общими и для пациентов с ЖКБ. Риск возникновения РЖП значительно возрастает у больных с размерами камней больше 2 см и длительностью патологии больше 5 лет. Другой существенный фактор риска РЖП — полипы желчного пузыря, поэтому в статье представлены основные рекомендации европейских ассоциаций по ведению пациентов с полипозом желчного пузыря.

**Заключение.** РЖП в настоящее время рассматривается как возможная и естественная стадия течения холелитиаза. Риск возникновения РЖП значительно возрастает у пациентов с ЖКБ и полипами желчного пузыря. С учетом вышесказанного диагностика возможных осложнений у пожилых пациентов с холециститом, ЖКБ должна включать тщательное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Среди профилактических мероприятий у лиц с факторами риска РЖП должны быть оптимизация диеты, снижение массы тела, по возможности усиление двигательной активности. Прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты способствует снижению содержания гидрофобных желчных кислот в желчи и уменьшает вероятность осложнений билиарной патологии.

**Ключевые слова:** рак желчного пузыря, желчнокаменная болезнь, полипы желчного пузыря, диагностика, заболеваемость.

**Для цитирования:** Тонких Ю.Л., Васютин А.В., Цуканов В.В. Рак желчного пузыря: заболеваемость, факторы риска, диагностика. Доктор.Ру. 2024;23(1):46–50. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-46-50

## Gallbladder Cancer: Incidence, Risk Factors, Diagnosis

Yu.L. Tonkikh, A.V. Vasyutin, V.V. Tsukanov ✉

Federal Research Centre “Krasnoyarsk Science Centre” of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, separate division “Scientific Research Institute of medical problems of the North”; 3-g Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

## ABSTRACT

**Aim.** To analyze current data on the incidence, risk factors, diagnostic methods and prevention of gallbladder cancer (GBC).

**Key points.** GBC is a malignant tumor arising from the epithelium of the gallbladder, characterized by local and vascular invasion, extensive regional lymphogenous and hematogenous metastasis. GBC is the most common malignant tumor of the biliary tract, characterized by high malignancy and low 5-year survival rate. In international recommendations, gastrointestinal tract is considered as a natural stage of the course of biliary pathology: dyskinesia — cholecystitis — cholelithiasis — GBC. Globally, the incidence of GBC varies significantly among different geographic regions, reaching 27 per 100,000 population in Chile. In Russia, according to the Federal State Statistics Service, the incidence of GBC in 2019 was 1.4 per 100 thousand among men, and 2.5 per 100 thousand among women. The incidence of GBC is associated with female gender and increasing age. In the pathogenesis of gallstones, decisive importance is attached to long-term inflammatory changes in the epithelium due to mechanical trauma to the mucous membrane of the gallbladder by stones and a probable increase in the proportion of secondary bile acids in the bile. In the diagnosis of GBC, the recommendations of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, in the first step, particular importance is attached to ultrasound examination of the abdominal organs and biochemical blood test. For a more detailed study, computed tomography, magnetic resonance imaging, magnetic resonance cholangiopancreatography, endosonography, retrograde cholangiopancreatography, oral cholangioscopy and positron emission tomography are useful. Gallstone disease is one of the five most significant risk factors. The remaining 4 leading risk factors for GBC — ethnicity, genetic predisposition, lifestyle factors (excess weight) and biliary tract infections — are common risk factors for patients with cholelithiasis. The risk of developing GBC increases significantly in patients with stones larger than 2 cm and with the duration of the pathology for more than 5 years. Another

✉ Цуканов Владислав Владимирович / Tsukanov, V.V. — E-mail: gastro@imprn.ru

significant risk factor for GBC is patients with gallbladder polyps, therefore the article presents the main recommendations of European associations for the management of patients with gallbladder polyps.

**Conclusion.** GBC is currently considered as a possible and natural stage in the course of cholelithiasis. The risk of developing GBC increases significantly in patients with cholelithiasis and gallbladder polyps. Considering the above, diagnosis of possible complications in elderly patients with cholecystitis and gallstone disease should include a thorough clinical, laboratory and instrumental examination. Preventive measures for people with risk factors for GBC should include optimizing diet, weight loss, and, if possible, expanding the physical activity regime. Taking ursodeoxycholic acid preparations helps reduce the content of hydrophobic bile acids in bile and reduces the likelihood of complications of biliary pathology.

**Keywords:** gallbladder cancer, cholelithiasis, gallbladder polyps, diagnosis, morbidity.

**For citation:** Tonkikh Yu.L., Vasyutin A.V., Tsukanov V.V. Gallbladder cancer: incidence, risk factors, diagnosis. Doctor.Ru. 2024;23(1):46–50. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-46-50

**Р**ак желчного пузыря (РЖП) — злокачественная опухоль, исходящая из эпителия желчного пузыря, характеризующаяся местной и сосудистой инвазией, обширным регионарным лимфогенным и гематогенным метастазированием [1]. РЖП встречается достаточно редко, но среди всех видов рака желчевыводящих путей эта злокачественная опухоль является самой распространенной [2]. Данное новообразование отличается высокой злокачественностью с 5-летней выживаемостью < 10% [3].

Бессимптомный характер начального развития РЖП, нечетко выраженная клиническая симптоматика, анатомическая особенность желчного пузыря в виде отсутствующей серозной оболочки и склонность к раннему и быстрому метастатическому распространению приводят к поздней диагностике большинства случаев РЖП и неблагоприятному прогнозу заболевания [4]. Актуальность проблемы связана еще и с тем, что в международных рекомендациях РЖП рассматривается как естественная стадия течения билиарной патологии: дискинезия — холецистит — желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — РЖП [5].

### ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА РАКА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Точные данные о заболеваемости РЖП во всем мире трудно получить из-за проблематичности его своевременного выявления, а также в связи с тем, что в структуре заболеваемости и смертности его часто оценивают совместно с другими видами билиарного рака — внутриспеченочной холангиокарциномой и ампулярным раком внепеченочных желчных протоков.

Необходимо подчеркнуть, что в глобальном масштабе эпидемиологические тенденции заболеваемости РЖП существенно различаются в разных географических регионах в зависимости от этнической принадлежности, степени экономического развития, образа жизни и различных социальных факторов. Так, по данным из 290 онкологических регистров, охватывающих 424 группы населения в 6 странах на пяти континентах за период с 2003 по 2007 г., наиболее значительные показатели заболеваемости РЖП регистрируются в Азии, Индии, среди коренного населения Америки [6] и в Корее [7]. Самая высокая частота РЖП с поправкой на возраст наблюдается в Чили (27/100 000), где это заболевание является четвертой по распространенности причиной смерти от рака. За Чили следуют северная Индия (21,5/100 000) [8], Польша (14/100 000) [9] и Корея (14/100 000) [7], южный Пакистан (11,3/100 000) [10], Япония (7/100 000) и Израиль (5/100 000) [9].

В России, по данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат, 2020 г.), заболеваемость РЖП

в 2019 г. составила среди мужчин 1,4 на 100 000 мужского, а среди женщин — 2,5 на 100 000 женского населения<sup>1</sup>.

РЖП — один из немногих типов рака, которые ассоциируются с гендерной принадлежностью: у женщин РЖП может встречаться в среднем в 3 раза чаще, чем у мужчин, в зависимости от региона и численности населения, особенно в возрасте 70–80 лет. Так, соотношение женщины/мужчины варьирует от 1/1–2/1 в Восточной Азии до 5/1 и более в Испании и Колумбии [10]. В Китае среди пациентов с РЖП 73% составляют женщины [11]. В северной Индии, согласно данным ракового регистра, заболеваемость РЖП — 4,5/100 000 у мужчин и 10,1/100 000 у женщин [12].

Тенденция к увеличению частоты РЖП с возрастом также является общей для всех популяций. Более двух третей больных, у которых диагностирован РЖП, старше 65 лет, при этом средний возраст установления диагноза составляет 72 года [12]. Так, в России, по данным за 2019 г., средний возраст заболевших мужчин — 66 лет, женщин — 70,1 года<sup>2</sup>.

Роль ЖКБ в развитии РЖП определяется в качестве одного из пяти наиболее значимых факторов риска. Относительный риск РЖП при ЖКБ может достигать 23,8 в зависимости от размера камней, их вида и продолжительности течения холелитиаза (табл.) [13].

При этом надо отметить, что остальные четыре ведущих фактора риска РЖП — этническая принадлежность, генетическая предрасположенность, факторы образа жизни (избыточная масса) и инфекции желчевыводящих путей [10] — являются общими и для пациентов с ЖКБ [14]. Так, у лиц с избыточной массой и индексом массы тела 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup> риск РЖП повышен до 1,8 у мужчин и до 2,3 у женщин [15], а инфицирование желчевыводящих путей, например *Helicobacter bilis*, увеличивает его до 2,6–6,5 [16].

**Таблица.** Факторы риска рака желчного пузыря [13]

**Table.** Risk factors for gall bladder cancer [13]

Фактор риска	Относительный риск
Камни в желчном пузыре	3,01–23,8
<i>Размер желчных камней, см</i>	
2,0–2,9	2,4
≥ 3,0	9,2–10,1
<i>Продолжительность наличия желчных камней в желчном пузыре, годы</i>	
5–19	4,9
≥ 20	6,2

<sup>1</sup> Смелов П.А., Глотко О.Л., Иванова А.М., Игнатова Н.В. и др. Женщины и мужчины России. 2020. М.: Росстат; 2020. 239 с.

<sup>2</sup> Там же.

## ПАТОГЕНЕЗ РАКА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Канцерогенные механизмы при РЖП изучены недостаточно, но сейчас решающее значение придается длительным воспалительным изменениям в эпителии вследствие механической травматизации слизистой оболочки желчного пузыря конкрементами [4]. Предполагается, что пролонгированное повреждение эпителиоцитов наряду с вероятным увеличением доли вторичных желчных кислот в желчи обладают мутагенным потенциалом [17], стимулируют развитие дисплазии и формирование злокачественных изменений [13].

## ДИАГНОСТИКА РАКА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Современные Доказательные клинические рекомендации по ведению больных с раком желчевыводящих путей, опубликованные в 2021 г., были созданы Японским обществом гепато-билиарно-панкреатической хирургии. Мы сочли необходимым представить ниже резюме некоторых рекомендаций из этого руководства [18].

*Необходима ли профилактическая холецистэктомия при бессимптомных камнях в желчном пузыре?* Профилактическая холецистэктомия (ХЭ) не рекомендуется в принципе (степень 2, уровень доказательности С).

*Симптомы.* Типичные симптомы, указывающие на РЖП, — боли в верхней правой области живота, желтуха, тошнота, рвота и потеря массы. У значительного числа пациентов рак обнаруживают случайно при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости или во время ХЭ по поводу ЖКБ.

*Первый шаг диагностики.* Первый этап диагностики — проведение исследования крови (биохимия) и УЗИ. УЗИ обладает высокими специфичностью и чувствительностью и должно быть выполнено в качестве первого шага у пациентов с подозрением на рак желчевыводящих путей. Это достаточно эффективно для выявления РЖП.

*Второй и третий шаги.* В качестве второго шага в диагностике РЖП полезна компьютерная томография (КТ) для оценки локализации и распространения опухоли. Необходима многофазная усиленная КТ. Однако чувствительность КТ-исследования при опухолях T1 относительно низкая. Магнитно-резонансная томография, включая магнитно-резонансную холангиопанкреатографию, также помогает оценить распространение опухоли на пузырный проток и общий желчный проток.

В качестве третьего шага для обнаружения утолщенной части желчного пузыря более полезно эндоскопическое УЗИ, обладающее более высокими чувствительностью, специфичностью и точностью, чем УЗИ брюшной полости и КТ. Эндоскопическое УЗИ повышает качество диагностики, позволяя точнее определить местоположение и степень вертикального распространения опухоли. Прямая холангиография: эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография и наблюдение с помощью пероральной холангиоскопии помогают оценить распространение опухоли на пузырный проток и общий желчный проток. Позитронная эмиссионная томография и позитронная эмиссионная КТ полезны для обнаружения лимфатических узлов, отдаленных метастазов и рецидивов.

Поскольку важным предиктором РЖП являются полипы желчного пузыря, мы сочли возможным представить в рамках данной статьи современные рекомендации по ведению пациентов с полипозом желчного пузыря, разработанные коллегиально Европейским обществом желудочно-кишечной и абдоминальной радиологии (European Society of

Gastrointestinal and Abdominal Radiology), Европейской ассоциацией эндоскопической хирургии и других интервенционных методов (European Association of Endoscopic Surgery), Международным обществом пищеварения Европейской федерации хирургии (European Federation International Society for Digestive Surgery) и Европейского общества эндоскопистов по желудочно-кишечным заболеваниям (European Society of Gastrointestinal Endoscopy), опубликованные в 2022 г., которые обновляют европейские рекомендации от 2017 г. [19].

*Основные рекомендации European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, European Association of Endoscopic Surgery, European Federation International Society for Digestive Surgery, European Society of Gastrointestinal Endoscopy по ведению пациентов с полипозом желчного пузыря [19]*

1. Первичное исследование полипозных поражений желчного пузыря должно проводиться с помощью УЗИ органов брюшной полости. Рутинное использование других методов визуализации в настоящее время не рекомендуется. В центрах с соответствующим опытом и ресурсами альтернативные методы визуализации (например, контрастное и эндоскопическое УЗИ) могут быть полезны для облегчения принятия решений в сложных случаях (сильная рекомендация, низкое-среднее качество доказательств).

2. ХЭ рекомендуется больным с полиповидным поражением желчного пузыря размером 10 мм или более при условии, что пациент не имеет соматических противопоказаний к операции и согласен на нее. Междисциплинарное обсуждение можно провести для оценки предполагаемого индивидуального риска малигнизации (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).

3. ХЭ показана больным с полиповидным поражением и клинической симптоматикой, потенциально связанной с желчным пузырем, если не выявлена никакая другая ее причина, в случае, если симптомы у пациента ярко выражены, пациент не имеет соматических противопоказаний к операции и согласен на нее. Больной должен быть проинформирован о пользе ХЭ и о риске, которому он подвергнется, продолжая жить с сохраняющимися стойкими симптомами (сильная рекомендация, доказательства низкого качества).

4. При наличии у больного полипозного поражения желчного пузыря диаметром 6–9 мм и одного или нескольких факторов риска злокачественных новообразований ХЭ также рекомендуется, если пациент подходит для операции и соглашается на нее. Эти факторы риска следующие: возраст старше 60 лет, наличие в анамнезе первичного склерозирующего холангита, азиатская этническая принадлежность, полиповидное поражение на широком основании (в том числе очаговое утолщение стенки желчного пузыря > 4 мм) (сильная рекомендация, доказательства низкого-умеренного качества).

5. Если у больного полиповидное образование желчного пузыря диаметром 6–9 мм и нет факторов риска малигнизации либо если у него есть факторы риска малигнизации, но диаметр полипозного поражения желчного пузыря 5 мм и менее, рекомендуется контрольное УЗИ желчного пузыря через 6 мес., 1 и 2 года. Последующее наблюдение следует прекратить через 2 года при отсутствии роста полипа (рекомендация средней силы, доказательства среднего качества).

6. Если у пациента нет факторов риска злокачественного новообразования и имеется полиповидное поражение желчного пузыря размером 5 мм и менее, последующее наблюдение не требуется (сильная рекомендация, доказательства среднего качества).



7. Если за время наблюдения полиповидное образование желчного пузыря разрастается до 10 мм, то рекомендуется ХЭ. Если полиповидное поражение вырастает на 2 мм или более в течение 2-летнего периода наблюдения, следует учитывать текущий размер полиповидного поражения наряду с факторами риска у пациента. Междисциплинарное обсуждение может быть проведено для принятия решения о необходимости продолжения наблюдения или ХЭ (рекомендация средней силы, доказательства среднего качества).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы обращаем внимание практических врачей на то, что РЖП в настоящее время рассматривается как возможная и естественная стадия течения холелитиаза. Риск возникновения РЖП значительно возрастает у пациентов с размерами кам-

ней больше 2 см и длительностью патологии больше 5 лет. Другой существенный фактор риска РЖП — полипы желчного пузыря. Больных с размерами полипов от 6 до 9 мм необходимо тщательно обследовать для определения тактики лечения. Больным с полипом желчного пузыря более 10 мм рекомендуется ХЭ.

С учетом вышесказанного диагностика возможных осложнений у пожилых пациентов с холециститом, ЖКБ должна включать тщательное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Среди профилактических мероприятий у лиц с факторами риска РЖП должны быть оптимизация диеты, снижение массы тела, по возможности усиление двигательной активности. Прием препаратов урсодезоксиголевой кислоты способствует снижению содержания гидрофобных желчных кислот в желчи и уменьшает вероятность осложнений билиарной патологии [20].

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Тонких Ю.Л. — литературный поиск, написание текста рукописи; Васютин А.В. — участие в написании текста рукописи и редактировании, перевод на английский язык; Цуканов В.В. — разработка дизайна обзора, проверка критически важного содержания, корректировка текста статьи, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Tonkikh, Yu.L. — literature search, writing the manuscript text; Vasyutin, A.V. — participation in writing the manuscript text and editing, translation into English; Tsukanov, V.V. — development of the review design, checking critical content, correcting the text of the article, approving the manuscript for publication.

## Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

## Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при написании обзора.  
The authors declare no external funding while writing this review.

## Об авторах / About the authors

Тонких Юлия Леонгардовна / Tonkikh, Yu.L. — к. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 3292-9128. <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>. E-mail: tiulia@bk.ru

Васютин Александр Викторович / Vasyutin, A.V. — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 4075-4538. <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>. E-mail: alexander@kraslan.ru

Цуканов Владислав Владимирович / Tsukanov, V.V. — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 2529-9513. <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>. E-mail: gastro@impn.ru

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Roa J.C., Garcia P., Kapoor V.K., Maithel S.K. et al. Gallbladder cancer. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2022;8(1):69. DOI: 10.1038/s41572-022-00398-y
2. Halaseh S.A., Halaseh S., Shakman R.A Review of the etiology and epidemiology of gallbladder cancer: what you need to know. *Cureus.* 2022;14(8):e28260. DOI: 10.7759/cureus.28260
3. Zhou Y., Yuan K., Yang Y., Ji Z. et al. Gallbladder cancer: current and future treatment options. *Front. Pharmacol.* 2023;14:1183619. DOI: 10.3389/fphar.2023.1183619
4. Vega E.A., Mellado S., Salehi O., Freeman R. et al. Treatment of resectable gallbladder cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14(6):1413. DOI: 10.3390/cancers14061413
5. Singh N., Zaidi A., Kaur R., Kaur J. et al. Incidental gallbladder neoplasms: a growing global burden. *Cureus.* 2022;14(6):e25805. DOI: 10.7759/cureus.25805
6. Bray F., Ferlay J., Laversanne M., Brewster D.H. et al. Cancer incidence in five continents: inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int. J. Cancer.* 2015;137(9):2060–71. DOI: 10.1002/ijc.29670
7. Hong S., Won Y.J., Lee J.J., Jung K.W. et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2018. *Cancer Res. Treat.* 2021;53(2):301–15. DOI: 10.4143/crt.2021.291
8. Mathur P., Sathishkumar K., Chaturvedi M., Das P. et al. Cancer statistics, 2020: report from National Cancer Registry Programme, India. *JCO Glob. Oncol.* 2020;6:1063–75. DOI: 10.1200/GO.20.00122
9. Schmidt M.A., Marcano-Bonilla L., Roberts L.R. Gallbladder cancer: epidemiology and genetic risk associations. *Chin. Clin. Oncol.* 2019;8(4):31. DOI: 10.21037/cco.2019.08.13
10. Randi G., Franceschi S., La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int. J. Cancer.* 2006;118(7):1591–602. DOI: 10.1002/ijc.21683
11. Nie C., Yang T., Liu L., Hong F. Trend analysis and risk of gallbladder cancer mortality in China, 2013–2019. *Public Health.* 2022;203:31–5. DOI: 10.1016/j.puhe.2021.12.002
12. Singh J., Shukla D., Gupta S., Shrivastav B.R. et al. Clinical epidemiology of gallbladder cancer in North-Central India and association of immunological markers, NLR, MLR and PLR in the diagnostic/prognostic prediction of GBC. *Cancer Treat. Res. Commun.* 2021;28:100431. DOI: 10.1016/j.ctarc.2021.100431

13. Stinton L.M., Shaffer E.A. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver*. 2012;6(2):172–87. DOI: 10.5009/gnl.2012.6.2.172
14. Lam R., Zakko A., Petrov J.C., Kumar P. et al. Gallbladder disorders: a comprehensive review. *Dis. Mon.* 2021;67(7):101130. DOI: 10.1016/j.disamonth.2021.101130
15. Calle E.E., Rodriguez C., Jacobs E.J., Almon M.L. et al. The American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort: rationale, study design, and baseline characteristics. *Cancer*. 2002;94(9):2490–501. DOI: 10.1002/cncr.101970
16. Murata H., Tsuji S., Tsujii M., Fu H.Y. et al. Helicobacter bilis infection in biliary tract cancer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004;20(suppl.1):S90–4. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01972.x
17. Sturm N., Schuhbaur J.S., Hüttner F., Perkhofer L. et al. Gallbladder cancer: current multimodality treatment concepts and future directions. *Cancers (Basel)*. 2022;14(22):5580. DOI: 10.3390/cancers14225580
18. Nagino M., Hirano S., Yoshitomi H., Aoki T. et al. Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2019: the 3rd English edition. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2021;28(1):26–54. DOI: 10.1002/jhbp.870
19. Foley K.G., Lahaye M.J., Thoeni R.F., Soltes M. et al. Management and follow-up of gallbladder polyps: updated joint guidelines between the ESGAR, EAES, EFISDS and ESGE. *Eur. Radiol.* 2022;32(5):3358–68. DOI: 10.1007/s00330-021-08384-w
20. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):64–80. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Baranskaya E.K., Okhlobystin A.V. et al. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):64–80. (in Russian). DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80

Поступила / Received: 11.01.2024

Принята к публикации / Accepted: 19.02.2024

Доктор.Ру  
Инфографика



## Рак желчного пузыря: заболеваемость, факторы риска, диагностика

Ю.Л. Тонких, А.В. Васютин, В.В. Цуканов

DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-46-50

Рак желчного пузыря (РЖП) встречается достаточно редко, но среди всех видов рака желчевыводящих путей является самым распространенным. РЖП отличается высокой злокачественностью с 5-летней выживаемостью < 10%

### ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ



наиболее высокая заболеваемость РЖП в Азии, Индии, среди коренного населения Америки, в Корее



у женщин РЖП может встречаться в среднем в 3 раза чаще, чем у мужчин



более 2/3 больных РЖП старше 65 лет

### ФАКТОРЫ РИСКА



**желчнокаменная болезнь**  
ОР = 3,01–23,8



этническая принадлежность



генетическая предрасположенность



образ жизни (ожирение)



инфекции желчевыводящих путей

### ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ Японского общества гепато-билиарно-панкреатической хирургии, 2021 г.



профилактическая холецистэктомия не рекомендуется

#### СИМПТОМЫ РЖП



боли в верхней правой области живота



желтуха



тошнота, рвота



потеря массы

1



**исследование крови (биохимия) и УЗИ**  
выявление РЖП

2



**КТ**  
оценка локализации и распространения опухоли

3



**эндоскопическое УЗИ**  
обнаружение утолщенной части желчного пузыря  
**прямая холангиография**  
оценка распространения опухоли на пузырный проток и общий желчный проток  
**ПЭТ/КТ**  
обнаружение лимфоузлов, метастазов и рецидивов

# Сахарный диабет в исходе оперативных вмешательств на поджелудочной железе

А.С. Аметов<sup>1, 2</sup>, Е.Ю. Пашкова<sup>1, 2</sup> ✉, Ю.И. Митченко<sup>2</sup>, Д.М. Анциферова<sup>1, 3</sup>, К.А. Амикишиева<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора.** Рассмотреть проблему патогенеза, диагностики и лечения сахарного диабета в исходе оперативных вмешательств на поджелудочной железе (ПЖ).

**Основные положения.** Сахарный диабет может развиваться вследствие других болезней, включая заболевания экзокринной части ПЖ. В настоящее время используется термин «сахарный Диабет в исходе заболеваний Экзокринной части Поджелудочной железы» (ДЭП). Одними из причин ДЭП являются операции на ПЖ. Панкреатэктомия подразделяется на два основных типа: тотальная панкреатэктомия и частичная, или резекция ПЖ. Частичная панкреатэктомия, в свою очередь, имеет два основных подтипа: резекция правой половины ПЖ — панкреатодуоденальная резекция (ПДР) и резекция левой половины ПЖ — дистальная резекция (ДР). При анализе данных литературы отчетливо видно, что проблема метаболических исходов ПДР и ДР активно изучается и представляет большой интерес. Несмотря на примерно равный объем резецированной ткани, при ДР чаще и раньше возникает сахарный диабет, при ПДР же возможна ремиссия ранее существовавшего диабета у существенного количества пациентов. В отношении экзокринной функции ситуация обратная — после ПДР вероятность развития экзокринной недостаточности ПЖ выше, чем после ДР.

**Заключение.** При изучении данных литературы становится очевидно, что существует насущная необходимость в разработке подходов к раннему назначению комбинированной терапии описанной категории больных с акцентом на одновременную коррекцию экзо- и эндокринной функций ПЖ.

**Ключевые слова:** сахарный диабет в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы, поджелудочная железа, панкреатэктомия, панкреатодуоденальная резекция поджелудочной железы, дистальная резекция поджелудочной железы.

**Для цитирования:** Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Митченко Ю.И., Анциферова Д.М., Амикишиева К.А. Сахарный диабет в исходе оперативных вмешательств на поджелудочной железе. Доктор.Ру. 2024;23(1):51–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-51-60

## Diabetes Mellitus after Pancreatic Surgery

A.S. Ametov<sup>1, 2</sup>, E.Yu. Pashkova<sup>1, 2</sup> ✉, Yu.I. Mitchenko<sup>2</sup>, D.M. Antsiferova<sup>1, 3</sup>, K.A. Amikishieva<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1 BARRIKADNAYA Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

<sup>2</sup> Botkin Hospital; 5 2nd Botkinsky pr-d, Moscow, Russian Federation 125284

<sup>3</sup> City Endocrinological Dispensary; 37 Prechistenka Str., Moscow, Russian Federation 119034

## ABSTRACT

**Aim.** To highlight the problem of pathogenesis, diagnostics and treatment of diabetes mellitus in the outcome of surgical interventions on the pancreas.

**Key points.** Diabetes mellitus can develop as a result of different diseases, including diseases of the exocrine part of the pancreas. Currently, the term “Diabetes of the Exocrine Pancreas” (DEP) is used. One of the causes of DEP is pancreatic surgery. Pancreatectomy is divided into two main types: total pancreatectomy and partial or pancreatic resection. Partial pancreatectomy, in turn, has two main subtypes: resection of the right half of the pancreas — pancreatoduodenal resection (PDR) and resection of the left half of the pancreas — distal resection (DR). When analyzing the literature data, it is clearly seen that the problem of metabolic outcomes of PDR and others is actively studied and is of great interest. Despite the approximately equal volume of resected tissue, diabetes mellitus occurs more often and earlier after DR, while after PDR, remission of pre-existing diabetes is possible in a significant number of patients. With regard to exocrine function, the situation is reversed — after PDR, the probability of developing exocrine pancreatic insufficiency is higher than after DR.

**Conclusion.** When studying the literature data, it becomes obvious that there is an urgent necessity to develop approaches to the early combination therapy in patients after pancreatic surgery with simultaneous correction of exo- and endocrine pancreatic.

**Keywords:** diabetes mellitus in the outcome of diseases of the exocrine part of the pancreas, pancreas, pancreatectomy, pancreatoduodenal resection of the pancreas, distal resection of the pancreas.

**For citation:** Ametov A.S., Pashkova E.Yu., Mitchenko Yu.I., Antsiferova D.M., Amikishieva K.A. Diabetes mellitus after pancreatic surgery. Doctor.Ru. 2024;23(1):51–60. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-51-60

Самыми распространенными и хорошо изученными типами сахарного диабета (СД) являются первый и второй. Тем не менее следует помнить, что СД также может развиваться как прямое следствие других болезней, включая забо-

левание экзокринной части поджелудочной железы (ПЖ). Ранее СД в исходе заболеваний экзокринной части ПЖ называли панкреатогенным, или СД 3с типа. Сейчас используется термин «сахарный Диабет в исходе заболеваний

✉ Пашкова Евгения Юрьевна / Pashkova, E.Yu. — E-mail: parlodel@mail.ru



Экзокринной части Поджелудочной железы» (ДЭП). Важно отметить, что ДЭП — крайне гетерогенное заболевание; он возникает при различных болезнях ПЖ, при которых реализуются различные механизмы гипергликемии. Наиболее частыми причинами ДЭП становятся хронический панкреатит, аденокарцинома протоков ПЖ, гемохроматоз, муковисцидоз и перенесенные операции на ПЖ [1].

Хирургия ПЖ является одним из самых технически сложных разделов абдоминальной хирургии и требует высокой квалификации и специальной подготовки хирурга. Тем не менее даже после удачно проведенной операции и благополучного послеоперационного периода у такого пациента высока вероятность развития долгосрочных осложнений: экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ. В этом отношении особый интерес представляют исходы панкреатэктомий.

Панкреатэктомия подразделяется на два основных типа: тотальная панкреатэктомия и частичная, или резекция ПЖ. Тотальная панкреатэктомия приводит к абсолютному выпадению эндокринной и экзокринной функций ПЖ, что вызывает трудности в достижении контроля гликемии и витаминно-минерально-белковый дефицит [2]. Напротив, частичная панкреатэктомия позволяет сохранить эндокринную и экзокринную функции ПЖ и легче контролировать уровень глюкозы в крови, чем полная панкреатэктомия. Именно поэтому существует общая тенденция к выбору частичной, а не тотальной панкреатэктомии при наличии возможности [3].

Усовершенствования в диагностике позволили на ранней стадии выявлять опухоли ПЖ, что привело к увеличению числа частичных панкреатэктомий с хорошим прогнозом. Понимание изменений в эндокринной и экзокринной функциях ПЖ после частичной панкреатэктомии важно для подбора терапии и рациона пациента.

Частичная панкреатэктомия имеет два основных подтипа: резекция правой половины ПЖ — панкреатодуоденальная резекция (ПДР) и резекция левой половины ПЖ — дистальная резекция (ДР).

Первая ПДР выполнена итальянским хирургом Alessandro Codivilla в 1898 году, модифицирована хирургом Walter Kausch в 1912 году. Исходно операция выполнялась в два этапа, и Allen Whipple в 1940 году усовершенствовал ее до одноэтапной, которая получила название операции Уиппла, или классической ПДР (кПДР). Позже оказалось, что эта операция связана с высоким уровнем летальности, однако с улучшением хирургических методик смертность значительно снизилась [4].

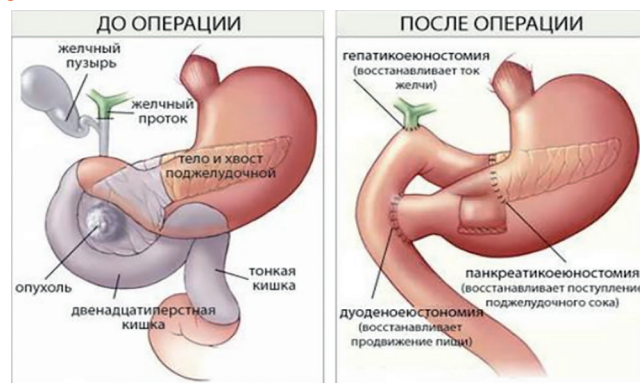
В последние годы в специализированных клиниках летальность составляет не более 5%, но частота осложнений остается высокой и может достигать 50% [5].

Существуют два типа ПДР: кПДР и ПДР с сохранением привратника (ППДР). При кПДР удаляют головку ПЖ, двенадцатиперстную кишку, большую часть желудка, желчный пузырь и часть желчного протока, в то время как при ППДР значительная часть желудка сохраняется [4].

Со времени впервые выполненной А. Whipple в 1936 году ПДР не умолкают споры среди хирургов о выборе варианта реконструктивного этапа операции, в первую очередь о способе формирования панкреатодигестивного соустья. В итоге из всех видов панкреатодигестивных анастомозов остались лишь два основополагающих — анастомоз культи ПЖ с тощей кишкой (рис. 1) либо с желудком [6].

Первое упоминание об операции ДР ПЖ связано с именем F. Trendelenburg, выполнившего ее у больного саркомой в 1882 году. С тех пор апробированы различные методики

Рис. 1. Панкреатодуоденальная резекция, вариант панкреатикојеюностомии, вид до и после операции [7]  
Fig. 1. Pancreaticoduodenal resection, a type of pancreaticojejunostomy; before and after surgery [7]



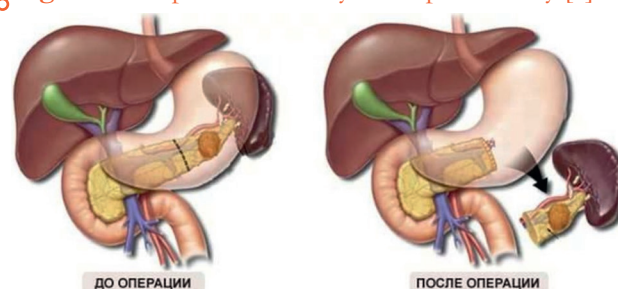
ее выполнения от наиболее простых (гильотинная с перевязкой культи ПЖ лигатурой, резекция с использованием шнурового аппарата типа Y0) до сложных — с прецизионной техникой и наложением панкреатодигестивного анастомоза.

С современных позиций о сегментарном строении ПЖ, понятию «дистальная резекция поджелудочной железы» соответствует левосторонняя резекция хвоста и тела железы различного объема. В эту группу следует включить и левостороннюю субтотальную резекцию ПЖ, которая по технике выполнения отличается незначительно. Таким образом, различают: 1) удаление хвоста (объем операции — 30%); 2) гемипанкреатэктомию (резекция хвоста и тела слева от верхней брыжеечной вены) (50%); 3) резекцию хвоста, тела, перешейки справа от верхней брыжеечной вены (50–70%); 4) субтотальную резекцию с удалением хвоста, тела, головки по левому краю верхней передней панкреатодуоденальной артерии (70–95%).

При этих вмешательствах, как правило, удаляется селезенка (схема представлена на рисунке 2), однако при благоприятных анатомических условиях возможно ее сохранение (органосберегающая левосторонняя резекция ПЖ) [8].

Несмотря на то что при ПДР и ДР объемы резекции железы примерно одинаковы, анатомия желудка, кишечника и самой железы в результате операции различна, что отражается в исходах, связанных с метаболизмом глюкозы, а также в экзокринной функции после ПДР и ДР. Исследования, в которых сравнивались бы исходы после этих двух вариантов резекции, немногочисленны, в значительной степени из-за того, что ДР производят относительно реже, чем ПДР [9–11].

Рис. 2. Дистальная резекция поджелудочной железы с удалением селезенки [8]  
Fig. 2. Distal pancreatectomy with splenectomy [8]





Еще в самых ранних публикациях показано, что любая резекция ПЖ связана с ухудшением секреции инсулина и толерантности к глюкозе [12, 13].

Изначально предполагалось, что проблема заключается только в уменьшении объема паренхимы железы. Объем резекции при ПДР (приблизительно 50%) [14, 15] аналогичен или даже больше, чем при ДР (~30–40%) [16, 17].

Еще в конце прошлого века I. Kobayashi и соавт. выявили, что ПДР приводит к задержке опорожнения желудка [18]. Исследования, в которых сравнивались кПДР и ППДР, свидетельствуют, что задержка опорожнения желудка реже происходит при кПДР [19–21]. Вероятно, именно поэтому при кПДР отмечаются более высокий уровень глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и лучшая толерантность к глюкозе во время орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) [22].

Подобное повышение уровня ГПП-1 неоднократно описано как следствие хирургического удаления двенадцатиперстной кишки при ПДР [22–24], а также после бариатрической операции шунтирования желудка по Ру [25–27]. Улучшение толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину у пациентов после бариатрического шунтирования желудка по Ру происходит гораздо раньше, чем снижение массы тела, что может быть объяснено, по крайней мере частично, изменениями концентраций кишечных гормонов, особенно ГПП-1.

Существует много исследований по оценке углеводного обмена и риска развития СД после резекционных операций, и их результаты довольно противоречивы [9, 11, 28–34].

В недавнем систематическом обзоре и метаанализе 37 исследований, посвященных СД после резекции ПЖ, частота впервые возникшего диабета составила 16% (95% доверительный интервал (ДИ): 14–17%) при ПДР и 21% (95% ДИ: 16–25%) при ДР [11]. Большинство исследований, однако, были сосредоточены на пациентах только с ПДР, только с ДР или объединяли их в общую группу. Ухудшение углеводного обмена и развитие диабета наблюдались преимущественно в исследованиях, посвященных резекциям в целом или только ДР.

R.A. Burkhart и соавт. [28] сообщили, что ДР связана с большим риском развития диабета, чем ПДР, при этом V.W. Lee и соавт. показали, что у больных после ДР уровень секреции инсулина был ниже, чем у участников контрольной группы с нормальной толерантностью к глюкозе [31].

Исходы ПДР более противоречивы, сообщалось как об ухудшении, так и об улучшении углеводного обмена у пациентов [35]. Предполагалось, что течение СД, возникшего в частности на фоне рака ПЖ, можно улучшить путем удаления пораженной ткани ПЖ, и/или изменения массы тела, и/или чувствительности к инсулину после резекции. Для выяснения метаболических и эндокринных изменений, которые происходят после резекции, были необходимы исследования, проведенные среди людей без диабета до операции, и такие работы появились в последние годы.

Среди многих проведенных исследований стоит подробно описать опубликованную в 2021 году работу F. Niwano и соавт. [36], в которой оценены метаболические исходы у пациентов после ПДР и ДР, не имевших исходно нарушений углеводного обмена. От многих аналогичных работ она отличается тем, что в ней оцениваются как эндо-, так и экзокринная функции ПЖ.

Обследованы 109 человек, из них 73 проведена ПДР и 36 ДР. Проспективно исследовали изменения в метаболизме глюкозы, эндокринную и экзокринную функции ПЖ, а также нутритивный статус до и после операции. Метаболизм глюкозы и эндокринную функцию оценивали

с помощью ОГТТ и теста с глюкагоном соответственно, а экзокринную функцию — с помощью теста N-бензоил-L-тирозил-p-аминобензойной кислоты (БТ-ПАБК).

БТ-ПАБК принимали перорально, он расщеплялся панкреатическим ферментом хемотрипсином до пара-аминобензойной кислоты (ПАБК), и скорость выведения ПАБК с мочой определяли через 6 часов после его введения. Влияние сопутствующих заболеваний на толерантность к глюкозе оценивали с использованием коэффициента коморбидности Charlson [37].

При измерении антропометрических параметров оказалось, что масса тела и индекс массы тела (ИМТ) пациентов значительно понизились после резекции в группе ПДР ( $53,2 \pm 1,3$  против  $58,9 \pm 1,5$  кг,  $p < 0,01$  и  $20,5 \pm 0,37$  против  $22,7 \pm 0,43$  кг/м<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ); тенденция к снижению наблюдалась в группе ДР ( $50,2 \pm 1,7$  против  $54,6 \pm 2,0$  кг;  $21,6 \pm 0,66$  против  $19,9 \pm 0,57$  кг/м<sup>2</sup>).

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) существенно уменьшился в группе ПДР ( $38,3 \pm 0,50$  ммоль/моль [ $5,66 \pm 0,05\%$ ] против  $40,1 \pm 0,60$  ммоль/моль [ $5,82 \pm 0,05\%$ ];  $p < 0,05$ ), но не в группе ДР ( $40,6 \pm 0,63$  ммоль/моль [ $5,87 \pm 0,06\%$ ] против  $40,8 \pm 0,69$  [ $5,88 \pm 0,06\%$ ]; NS).

Чувствительность к инсулину оценивалась при помощи индекса Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), при этом отсутствовала значимая разница между значениями HOMA-IR до и после операции в группах ПДР ( $1,18 \pm 0,10$  против  $1,44 \pm 0,10$ , NS) и ДР ( $1,12 \pm 0,13$  против  $1,34 \pm 0,13$ , NS).

Для оценки экзокринной функции тест БТ-ПАБК проведен у 89 пациентов (60 с ПДР и 29 с ДР). Количество ПАБК, экскретируемой с мочой, значительно снизилось после панкреатэктомии и в группе ПДР ( $38,9 \pm 2,3\%$  против  $57,2 \pm 1,5\%$ ,  $p < 0,001$ ), и в группе ДР ( $53,9 \pm 2,9\%$  против  $61,2 \pm 2,0\%$ ,  $p < 0,05$ ).

Снижение значения теста БТ-ПАБК было более выраженным в группе ПДР, чем в группе ДР ( $-32,0\%$  против  $-11,9\%$ ,  $p < 0,01$ ), это свидетельствует, что ПДР оказывает более сильное влияние на экзокринную систему ПЖ, чем ДР.

## ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ И СЕКРЕЦИЯ ИНСУЛИНА

### Панкреатодуоденальная резекция

Авторы работы [36] сравнили результаты ОГТТ (значения 0, 30, 60, 90, 120, 150 и 180 минут) и площадь под кривой для уровня глюкозы, инсулина и С-пептида до и после ПДР. Уровни глюкозы в крови после операции были значительно ниже, чем до нее через 30, 60, 90, 120 и 150 минут, но выше в исходной точке. Уровни инсулина и С-пептида после ПДР также были значительно ниже, чем до нее во всех точках в ходе ОГТТ. Полученные результаты представлены на *рисунке 3*.

Площадь под кривой для концентраций глюкозы, инсулина и С-пептида существенно уменьшилась после ПДР. Ранний инсулиновый ответ на глюкозу, оцениваемый по индексу инсулиногенности, значимо снизился после ПДР ( $10,0 \pm 1,4$  против  $16,0 \pm 2,4$ ,  $p < 0,05$ ).

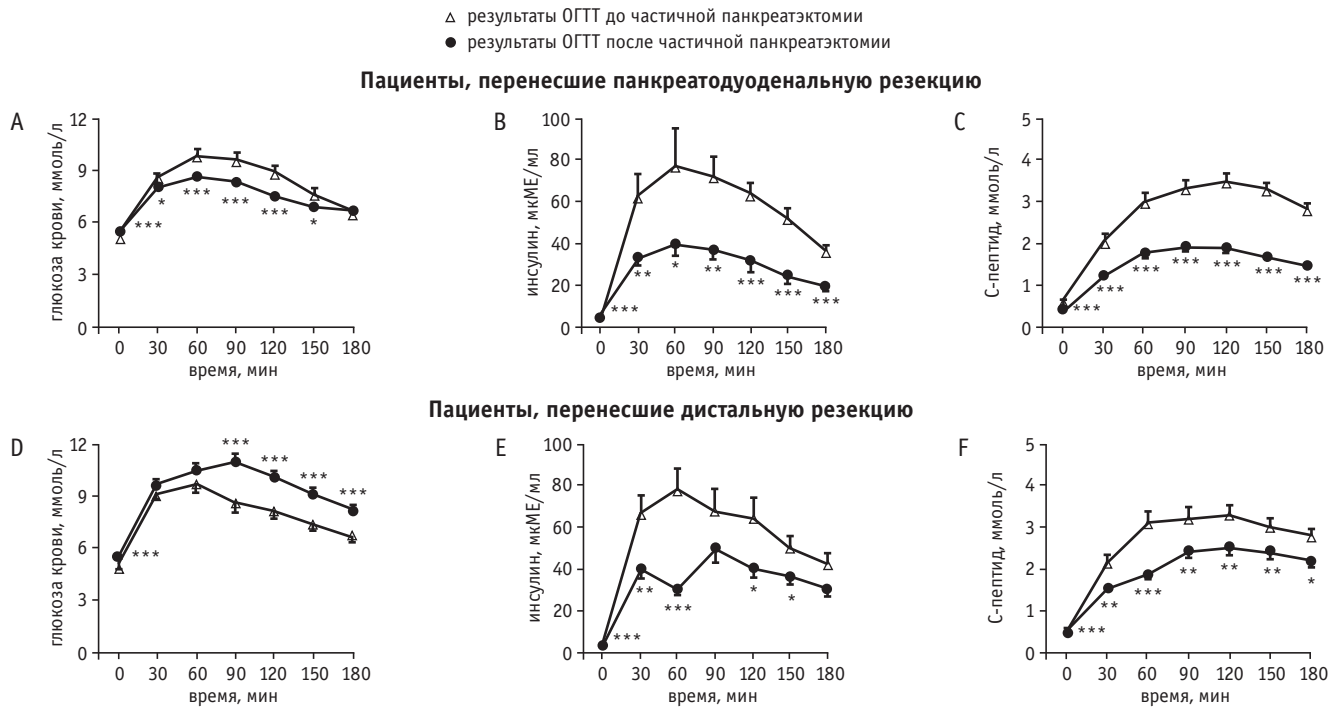
Чтобы лучше понять механизм секреции инсулина, оценили ее скорость с помощью теста на стимуляцию глюкагоном, который отличается от ОГТТ как используемым секретирующим средством (глюкагон, а не глюкоза), так и способом введения (внутривенно, а не перорально). Концентрации С-пептида через 0 и 5 минут, а также скорость прироста уровня С-пептида (ΔС-пептида) (от 1,15 до 0,59 нмоль/л) значительно понизились после ПДР.

**Рис. 3.** Результаты 75-граммового перорального теста на толерантность к глюкозе (ОГТТ), полученные до и после частичной панкреатэктомии. Данные выражены в виде среднего  $\pm$  SEM [36].

Примечание. Отличия от дооперационного периода статистически значимы: (\*) —  $p < 0,05$ ; (\*\*) —  $p < 0,01$ ; (\*\*\*) —  $p < 0,001$

**Fig. 3.** Results of 75 g oral glucose tolerance test before and after partial pancreatectomy. Data are presented as mean  $\pm$  SEM [36].

Note. Differences vs. pre-surgery period are statistically significant: (\*) —  $p < 0.05$ ; (\*\*) —  $p < 0.01$ ; (\*\*\*) —  $p < 0.001$



**Дистальная резекция**

Уровни глюкозы в крови после ДР были значимо выше, чем до ДР, через 0, 90, 120, 150 и 180 минут после ОГТТ. Следовательно, площадь под кривой для глюкозы тоже увеличилась после ДР, тогда как после ПДР она уменьшилась. Уровни инсулина через 0, 30, 60, 120 и 150 минут и уровни С-пептида во все моменты времени после ОГТТ оказались существенно меньше после ДР, чем исходно. Площадь под кривой для инсулина и С-пептида значимо снизилась после ДР.

Сила раннего инсулинового ответа на глюкозу, определенная по индексу инсулиногенности ( $9,0 \pm 1,1$  против

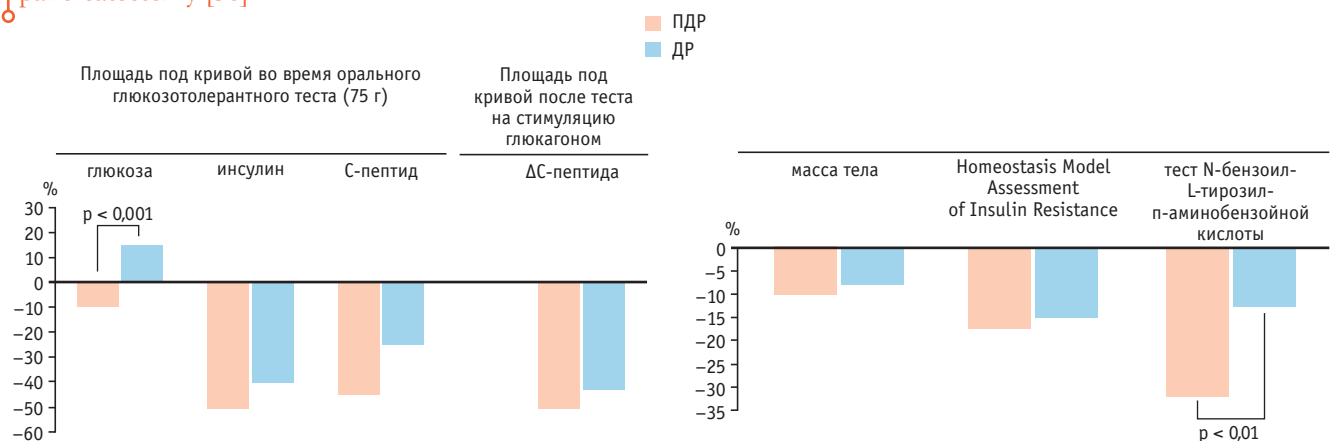
$15,9 \pm 2,3$ ,  $p < 0,05$ ), скорость секреции инсулина, оцененная с помощью теста на стимуляцию глюкагоном,  $\Delta$ С-пептида (от 1,19 до 0,68 нмоль/л) также значительно уменьшились после операции. Концентрации С-пептида через 0 и 5 минут были значимо ниже после ДР, чем до нее.

**Сравнение групп пациентов после панкреатодуоденальной и дистальной резекции**

Изменения в метаболической, эндокринной и экзокринной функциях после различных вариантов резекции кратко представлены на рисунке 4.

**Рис. 4.** Изменения в метаболической, эндокринной и экзокринной функциях после панкреатодуоденальной (ПДР) и дистальной (ДР) резекции поджелудочной железы [36]

**Fig. 4.** Changes in the metabolic, endocrine and exocrine functions after pancreaticoduodenal resection and distal pancreatectomy [36]



Уровни глюкозы в крови понизились в группе ПДР и увеличились в группе ДР (площадь под кривой во время ОГТТ была  $-9,3\%$  против  $+16,8\%$ ,  $p < 0,001$ ). Скорость секреции инсулина, оцениваемая по приросту концентраций инсулина и С-пептида во время ОГТТ и уровня С-пептида после теста со стимуляцией глюкагоном, одинаково снижалась в обеих группах; масса тела и резистентность к инсулину, определенная по НОМА-IR, также уменьшились сходным образом в группах.

Экзокринная функция, оцененная с помощью теста ВТ-РАВА, ухудшилась в обеих группах, но более выражено в группе ПДР, чем в группе ДР ( $-32\%$  против  $-12\%$ ,  $p < 0,01$ ).

Изменения площади под кривой для содержания глюкозы в крови в ходе ОГТТ после операции были классифицированы как: 1) заметное ухудшение (увеличение на  $\geq 10\%$ ), 2) умеренное ухудшение (увеличение на  $< 10\%$ ), 3) умеренное улучшение (снижение на  $< 10\%$ ) и 4) заметное улучшение (снижение на  $\geq 10\%$ ).

В общей сложности у  $43,8\%$  ( $32/73$ ) пациентов имело место заметное улучшение после ПДР против  $8,3\%$  ( $3/36$ ) наблюдавшихся после ДР (рис. 5). Однако у  $50\%$  ( $18/36$ ) пациентов произошло заметное ухудшение после ДР против  $15,1\%$  ( $11/73$ ) больных после ПДР (см. рис. 5). Это показывает, что у большинства пациентов после ПДР улучшилось состояние углеводного обмена, тогда как после ДР, как правило, наблюдалось ухудшение гликемического контроля ( $p < 0,001$ , критерий  $\chi^2$ ).

Данное исследование демонстрирует, что изменения, связанные с метаболизмом глюкозы, наблюдаемые после резекции ПЖ, заметно различаются в группах ПДР и ДР, при этом после ПДР зачастую улучшается толерантность к глюкозе.

Уменьшение скорости секреции инсулина в ответ как на пероральное введение глюкозы, так и на внутривенное введение глюкагона было аналогичным в группах ПДР и ДР. Степень чувствительности к инсулину, оцененная по НОМА-IR, также оказалась сходной, и это позволяет предположить, что наблюдаемые различия в скорости метаболизма глюкозы

между группами ПДР и ДР обусловлены факторами, отличными от секреции инсулина и чувствительности к нему.

Одним из возможных механизмов является связь между экзокринной функцией ПЖ и нутритивным статусом. Экзокринная функция ПЖ пациентов, определенная с помощью теста ВТ-ПАБА, различалась в группах ПДР и ДР, причем после ПДР она снизилась значительно сильнее, чем после ДР, что согласуется с литературными данными [38].

Необходимо еще раз подчеркнуть, что при ПДР проводится реконструкция анатомии, при которой осуществляется либо панкреатогастростомия, либо панкреатоеюностомия. Все пациенты в описанном исследовании [36] перенесли панкреатогастростомию; следовательно, кислая среда в желудке, возможно, денатурировала секретируемые ферменты ПЖ, что привело к более выраженной экзокринной недостаточности в группе ПДР, чем после ДР.

Е.А. Vock и соавт. еще в 2012 году [29] сообщили, что у  $52,8\%$  пациентов, перенесших ПДР с панкреатогастростомией, развилась экзокринная недостаточность с симптоматической стеатореей, и, следовательно, потребовалась ферментная терапия.

В исследовании [36] 18 ( $24,7\%$ ) пациентам после ПДР и 8 ( $22,2\%$ ) после ДР потребовалась заместительная ферментная терапия. Тест ВТ-РАВА оценивает активность химотрипсина, отражающую эффективность экзокринной функции в отношении переваривания белков [39], однако его результаты могут показывать и экзокринную недостаточность в целом, включая углеводы.

Масса тела и ИМТ в работе [36] были сопоставимыми у больных обеих групп, и это позволяет предположить, что нутритивный статус может не вносить существенный вклад в различия, связанные с толерантностью к глюкозе. Различия в экзокринной функции, однако, могут влиять на состав тела, особенно на долю мышечной и жировой ткани, что приводит к различиям в показателях резистентности к инсулину и толерантности к глюкозе. Хотя сходство значений НОМА-IR, вероятно, свидетельствует, что участники групп ПДР и ДР имели схожую чувствительность всего организма к инсулину, необходимы дальнейшие исследования для оценки изменений в составе тела пациентов после резекционных операций.

Поскольку все пациенты группы ПДР в исследовании [36] перенесли субтотальную кПДР, повышение секреции ГПП-1 в сочетании с измененным опорожнением желудка может быть одной из причин улучшения толерантности к глюкозе, наблюдаемого после ПДР [24].

У этой работы, тем не менее, есть очень существенное ограничение: в нее включены пациенты, оперированные незадолго (менее месяца) до включения в исследование [36].

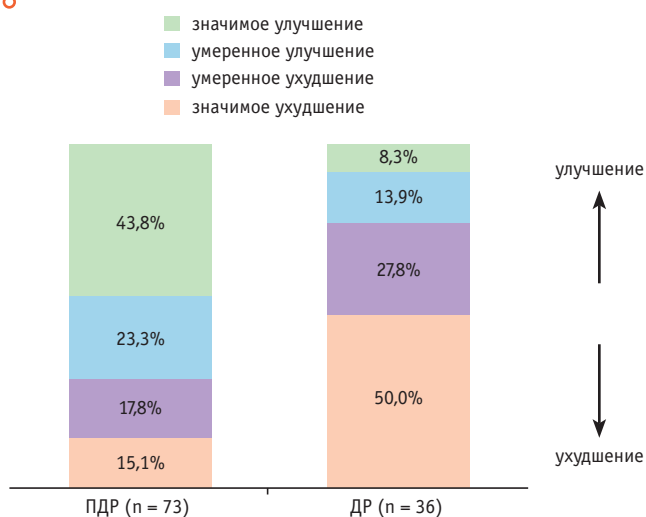
В более раннем исследовании R.A. Burkhart и соавт. оценены исходы у 190 пациентов, не имевших до операции СД: 135 пациентам проведена ПДР, а 55 — ДР. Уровень HbA1c до операции не различался у пациентов обеих групп и составил  $5,7\%$  в первой и  $5,8\%$  во второй ( $p = 0,372$ ). Около  $10\%$  участников каждой группы имели семейный анамнез СД у родственников первой степени родства. После операции СД возникал чаще в группе ДР ( $31\%$ ), чем в группе ПДР ( $18\%$ ), хотя различие не достигло статистической значимости ( $p = 0,053$ ).

СД после ДР развивался раньше (медиана — 6 мес., 0–60 мес.), чем после ПДР (медиана — 9 мес., 0–64 мес.).

При анализе долгосрочных исходов впервые выявленный диабет через 3 года после ДР диагностировали у  $35\%$  пациентов, а через 5 лет — у  $43\%$ , у больных после ПДР —  $16\%$  через 3 года и  $18\%$  через 5 лет ( $p = 0,04$ ).

**Рис. 5.** Динамика углеводного обмена у пациентов после панкреатодуоденальной (ПДР) и дистальной резекции (ДР) поджелудочной железы [36]

**Fig. 5.** Changes in carbohydrate metabolism in patients after pancreaticoduodenal resection and distal pancreatectomy [36]



При анализе лекарственной терапии выяснилось, что только 7% участников группы ПДР и 4% в группе ДР нуждались в инсулинотерапии, диетотерапия применялась у 4% и 7% человек соответственно, остальные принимали пероральные сахароснижающие препараты, преимущественно метформин [28].

В крупном метаанализе 2018 года [40] оценивались исходы ПДР в про- и ретроспективных исследованиях. Из 1523 исследований, отобранных исходно, только 22 соответствовали критериям включения: выборка — более 10 человек, период наблюдения — более 3 месяцев, количество пациентов с хроническим панкреатитом — менее 10%, наличие данных об углеводном обмене и количестве пациентов, исходно имевших СД, полнотекстовые статьи (рис. 6). Обращает на себя внимание, что при, казалось бы, огромном количестве доступной для анализа литературы по теме качество ее не позволяет рассматривать имеющиеся результаты как достоверные.

Пациенты с СД, выявленным до операции, были исключены из исследования, данные о пациентах с пре- и послеоперационным СД извлечены из каждого исследования, объединены и проанализированы.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Дефиниции СД варьировали в разных работах. Применение инсулина и пероральных препаратов использовалось в качестве определения в пяти исследованиях; в трех — оно же, но в сочетании с уровнями глюкозы в крови натощак и/или HbA1c. В одном исследовании сообщалось о перораль-

ном тесте на толерантность к глюкозе; в пяти статьях этот критерий сочетался с определением концентрации глюкозы в крови натощак, тогда как в двух исследованиях использовались только концентрации глюкозы в крови натощак, в четырех работах — уровни HbA1c, в двух — все эти критерии диагностики СД.

Средневзвешенный период наблюдения после ПДР (12 исследований) составил  $3,8 \pm 1,8$  года. Относительный риск (ОР) во всех 22 исследованиях ( $n = 947$ ) впервые возникшего СД после ПДР по любым показаниям — 16% (95% ДИ: 12–20%).

Вероятность потребности в инсулинотерапии была 6% (95% ДИ: 4–10%, 9 исследований,  $n = 410$ ). ОР впервые диагностированного СД после ПДР по поводу злокачественного заболевания (11 исследований,  $n = 246$ ) составил 22% (95% ДИ: 14–32%), при доброкачественных заболеваниях (6 исследований,  $n = 101$ ) — 19% (95% ДИ: 17–43%). Риск развития СД статистически значимо не различался при злокачественных и доброкачественных заболеваниях (22% против 19%;  $p = 0,71$ ).

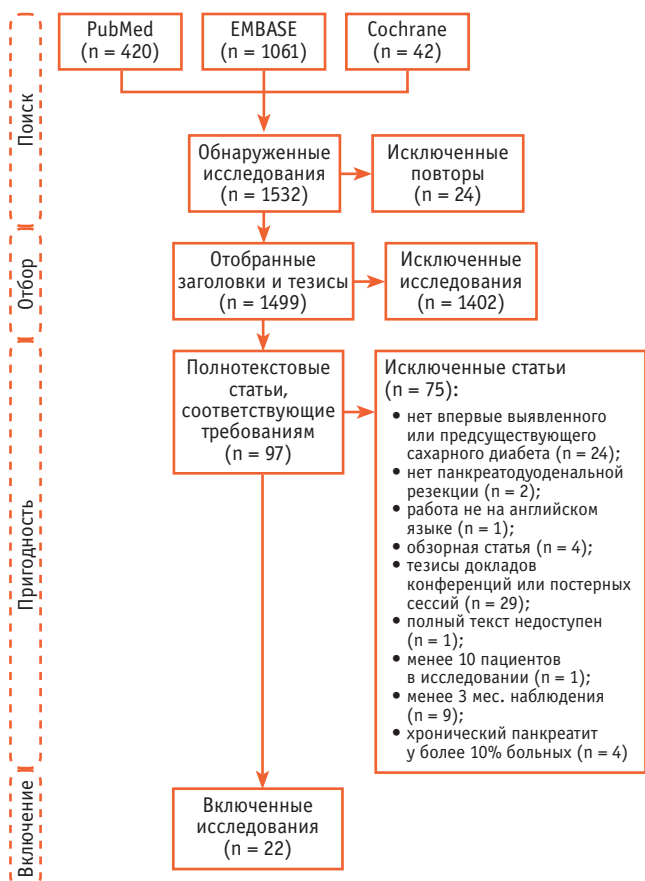
Время дебюта СД зарегистрировано в 8 исследованиях и варьировало от менее 1 года до 10 лет после ПДР.

О типе ПДР (ППДР или КПДР) имелись данные в 18 исследованиях. Девять из них включали пациентов, перенесших либо ППДР, либо КПДР; в двух из этих статей сообщалось о риске впервые выявленного СД 13% против 11% и 16% против 25% при ППДР и КПДР соответственно (разница статистически незначима).

Интересно, что о применении заместительной ферментной терапии говорится в 10 исследованиях, при этом в 9 работах большим назначали заместительную ферментную терапию на основании симптомов, тогда как в одном исследовании она была начата рутинно. Обращает на себя внимание, что в обзоре нет акцента на дозах полиферментных препаратов. Нельзя исключить, что недостаточная доза ферментов или их отсутствие могли повлиять на полученные результаты.

Рис. 6. Метод формирования выборки в метаанализе [40]

Fig. 6. Sampling method for the meta-analysis [40]



### ВОЗРАСТ

В исследовательском линейном анализе связь среднего/медианного возраста пациента с риском развития СД отсутствовала ( $p = 0,66$ ). Таким образом, возраст не является определяющим фактором риска развития СД в исходе оперативных вмешательств на ПЖ.

### РАСЧЕТНАЯ ОЦЕНКА РИСКА ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ

При исключении 6 исследований ( $n = 267$ ), в которых участвовали пациенты с хроническим панкреатитом, совокупный риск впервые выявленного СД составил 13% (95% ДИ: 9–18%).

При вторичном анализе чувствительности, включившем исследования, в которых использован ОГТТ в качестве критерия диагностики, риск впервые обнаруженного СД — 12% (95% ДИ: 6–25%), что немного меньше, чем в основном анализе. В третьем анализе, исключавшем ретроспективные исследования, риск впервые выявленного СД составил 14% (95% ДИ: 11–18%). В четвертом анализе, из которого исключили работы продолжительностью менее года, риск впервые выявленного СД — 16% (95% ДИ: 12–21%). Поскольку ДИ были перекрывающимися, эти результаты сопоставимы с данными основного анализа.

Риск впервые возникшего СД не различался у больных после ПДР, выполненной по поводу злокачественного и незлокачественного заболевания, после исключения лиц



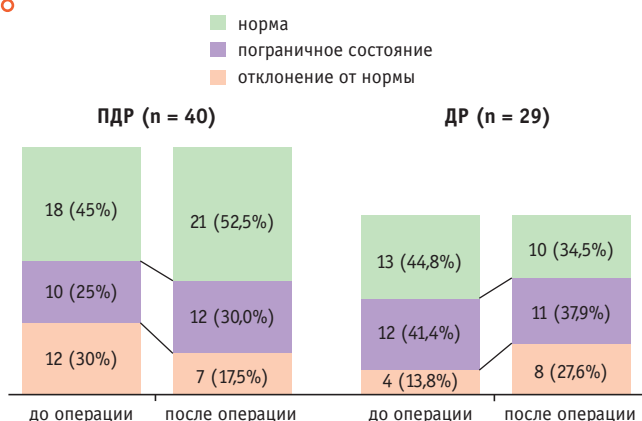
с хроническим панкреатитом. В предыдущих исследованиях сообщалось о нескольких факторах риска развития впервые выявленного СД после ПДР. К ним относятся предоперационные аномальные уровни HbA1c [41]; ПДР, выполненная в более молодом возрасте [42]; предоперационный повышенный уровень глюкозы натощак; реконструкция с панкреатогастростомией [43] и атрофия остаточной ПЖ толщиной менее 50% от предоперационного значения [44]. Установлено также, что хронический панкреатит сам по себе является фактором риска СД (отношение шансов = 1,4) [45].

В обзоре [40] общий риск впервые выявленного СД довольно схож после ПДР и ДР. Риск потребности в инсулинотерапии, однако, значительно выше после ДР, чем ПДР (11% против 6%,  $p = 0,02$ ). Впервые диагностированный СД ассоциируется со снижением качества жизни после резекционных операций. Высказано предположение, что оно вернется к дооперационному уровню в течение 1 года после операции, что связано с психологическими механизмами преодоления [40].

В проспективном одноцентровом обсервационном исследовании 2021 года J. Ishida и соавт. [46] проанализировали результаты обследования 40 пациентов, перенесших ПДР, и 29 больных, перенесших ДР. Толерантность к глюкозе, включая секрецию инсулина (уровень иммунореактивного С-пептида и его динамику) и резистентность к инсулину (оцененная на модели гомеостаза НОМА-IR), определяли до и через 1 месяц после операции с использованием ОГТТ и теста на стимуляцию глюкагоном. Оценивали также долгосрочные уровни HbA1c у пациентов со сроком наблюдения 3 года. Полученные результаты представлены на рисунках 7 и 8.

На рисунке 8 приведены данные обследования пациентов через месяц после операции. Толерантность к глюкозе улучшилась после ПДР, тогда как после ДР она ухудшилась. Секреция инсулина снижалась как после ПДР, так и после ДР. Резистентность к инсулину улучшилась после ПДР, но не изменилась после ДР.

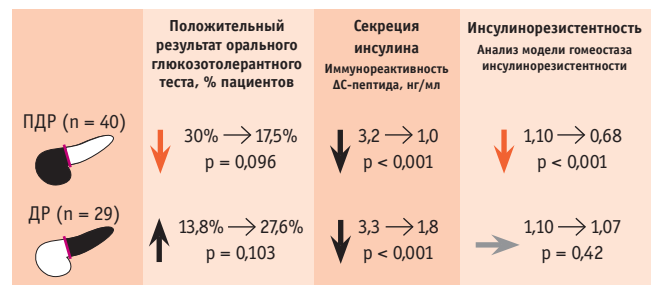
**Рис. 7.** Количество пациентов с нормальными, пограничными результатами перорального теста на толерантность к глюкозе и отклонением от нормы до и через месяц после панкреатодуоденальной (ПДР) и дистальной резекции (ДР) поджелудочной железы [46]  
**Fig. 7.** Number of patients with normal, borderline results of oral glucose tolerance test and with abnormal results before and one month after pancreaticoduodenal resection and distal pancreatectomy [46]



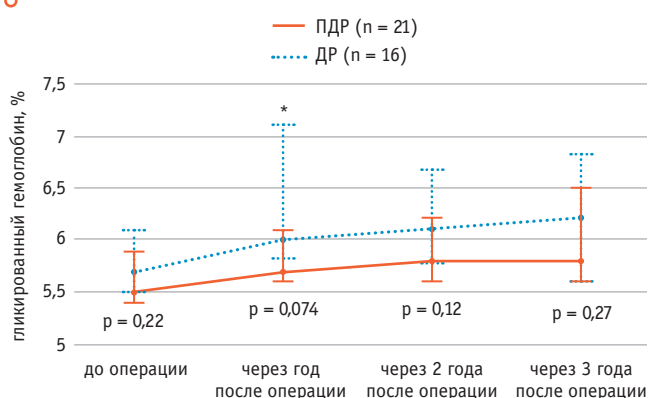
Количество пациентов с аномальным результатом ОГТТ снизилось после ПДР (с 12 (30%) до 7 (17,5%) из 40,  $p = 0,096$ ); однако после ДР таких больных стало больше (с 4 (13,8%) до 8 (27,6%) из 29,  $p = 0,103$ ), хотя изменения не были статистически значимыми. ΔС-пептида уменьшилась как после ПДР (с 3,2 до 1,0 нг/мл,  $p < 0,001$ ), так и после ДР (с 3,3 до 1,8 нг/мл,  $p < 0,001$ ). НОМА-IR понизился после ПДР (с 1,10 до 0,68,  $p < 0,001$ ), но не изменился после ДР (1,10 и 1,07,  $p = 0,42$ ).

При 3-летнем наблюдении за пациентами и оценке показателей HbA1c в динамике выявлено (рис. 9), что медианный уровень HbA1c был выше после ДР, чем после ПДР, но различия не были статистически значимыми [46].

**Рис. 8.** Результаты обследования пациентов через месяц после панкреатодуоденальной (ПДР) и дистальной резекции (ДР) поджелудочной железы [46]  
**Fig. 8.** Results of patient examination one month after pancreaticoduodenal resection and distal pancreatectomy [46]



**Рис. 9.** Изменения уровня гликированного гемоглобина у пациентов после панкреатодуоденэктомии (ПДР) и дистальной резекции (ДР) поджелудочной железы при 3-летнем наблюдении (медианы). Столбики ошибок указывают межквартильные диапазоны в каждой точке.  
 Примечание. \* Данные отсутствовали у одного пациента из группы ДР  
**Fig. 9.** Changes in glycated haemoglobin in patients after pancreaticoduodenal resection and distal pancreatectomy during 3-year follow-up (median values). Error columns indicate interquartile ranges in each point.  
 Note. \*Data for one patient from the DR group were missing



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе литературы отчетливо видно, что проблема метаболических исходов ПДР и ДР активно изучается и представляет большой интерес. Большинство исследований сосредоточены на частоте и сроках дебюта СД, а также механизмах нарушений углеводного обмена. Хотя между исследованиями есть некоторые различия, связанные с их дизайном, очевидно, что, несмотря на примерно равный объем резецированной ткани, при ДР чаще и раньше возникает СД, при ПДР же возможна ремиссия ранее существовавшего диабета у значительного числа больных. Основной причиной считают улучшение секреции ГПП-1 при кПДР, хотя механизмы, связанные с экзокринной недостаточностью, также рассматриваются.

Худшие исходы при ДР могут быть связаны и с неравномерным распределением панкреатических островков в ткани железы. Площадь, занимаемая островками в хвосте, примерно в 2 раза больше, чем в головке, соответственно, количество островков и  $\beta$ -клеток тоже больше. Такое неравномерное распределение, возможно, объясняется различным эмбриональным происхождением: островки дистальной части ПЖ происходят из дорсального зачатка, головки — из вентрального. Островки, происходящие из дорсального зачатка, относительно больше по размеру с характерным смешанным расположением  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток и обладают

более высокой способностью секретировать инсулин, чем островки, происходящие из вентрального зачатка. В экспериментах на животных показано, что способность островков из дорсального зачатка к секреции инсулина значительно выше даже при более низкой концентрации глюкозы благодаря паракринному эффекту [47]. Таким образом, описано не менее двух причин лучшего углеводного обмена у пациентов после кПДР — сохранение большей части эффективных островков и улучшение секреции ГПП-1.

В отношении экзокринной функции ситуация обратная — после ПДР вероятность развития экзокринной недостаточности ПЖ выше, чем после ДР.

Тем не менее обращает на себя внимание, что параллельная оценка экзо- и эндокринной функций у таких пациентов проводится редко, большинство авторов изучают эндокринную функцию. Но функции эти тесно взаимосвязаны и должны оцениваться и корректироваться параллельно.

Нельзя не заметить, что вопросы сахароснижающей и заместительной ферментной терапии вообще не затронуты в исследованиях, и связано это с тем, что большая часть работ выполнена хирургами.

Итак, очевидно, что существует насущная необходимость в разработке подходов к раннему назначению комбинированной терапии данной категории больных с акцентом на одновременную коррекцию экзо- и эндокринной функций ПЖ.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Аметов А.С. — обзор публикаций по теме статьи, утверждение рукописи для публикации; Пашкова Е.Ю. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста; Анциферова Д.М. — обзор публикаций по теме статьи, оформление статьи, обработка, анализ и интерпретация данных; Митченко Ю.И. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста, обработка, анализ и интерпретация данных; Амикишиева К.А. — обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Ametov, A.S. — thematic publications reviewing, approval of the manuscript for publication; Pashkova, E.Yu. — thematic publications reviewing, writing of the article; Antsiferova, D.M. — thematic publications reviewing, design of the article, data processing, analysis and interpretation; Mitchenko, Yu.I. — thematic publications reviewing, writing of the article, data processing, analysis and interpretation; Amikishieva, K.A. — thematic publications reviewing, data processing, analysis and interpretation.

## Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

## Финансирование / Funding source

Исследование не имело спонсорской поддержки.  
The study had no sponsor support.

## Об авторах / About the authors

Аметов Александр Сергеевич / Ametov, A.S. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ведущий научный сотрудник ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9511-1413. <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>. E-mail: alexander.ametov@gmail.com

Пашкова Евгения Юрьевна / Pashkova, E.Yu. — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заведующая отделением эндокринологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. eLIBRARY.RU SPIN: 4948-8315. <https://orcid.org/0000-0003-1949-914X>. E-mail: parlodel@mail.ru

Митченко Юлия Ивановна / Mitchenko, Yu.I. — младший научный сотрудник, врач отделения эндокринологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. <https://orcid.org/0000-0003-4806-3935>. E-mail: yulyasha2647@gmail.com

Анциферова Дарья Михайловна / Antsiferova, D.M. — аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-эндокринолог ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ». 119034, Россия, г. Москва, ул. Пречистенка, д. 37. <https://orcid.org/0000-0002-3920-5914>. E-mail: cifrenda@yandex.ru

Амикишиева Ксения Андреевна / Amikishieva, K.A. — аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-эндокринолог ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. <https://orcid.org/0000-0002-0879-5333>. E-mail: isheryakova080795@mail.ru


## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hart P.A., Bellin M.D., Andersen D.K., Bradley D. et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol.*

*Hepatol.* 2016;1(3):226–37. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6

- Niwano F., Hiromine Y., Noso S., Babaya N. et al. Insulin deficiency with and without glucagon: a comparative study between total

- pancreatectomy and type 1 diabetes. *J. Diabetes Investig.* 2018;9(5):1084–90. DOI: 10.1111/jdi.12799
3. Andrén-Sandberg Å., Ansoorge C., Yadav T.D. Are there indications for total pancreatectomy in 2016? *Dig. Surg.* 2016;33(4):329–34. DOI: 10.1159/000445018
  4. D’Cruz J.R., Misra S., Shamsudeen S. *Pancreaticoduodenectomy.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
  5. Крузер А.Г., Горин Д.С., Калдаров А.Р., Паклина О.В. и др. Методологические аспекты и результаты панкреатодуоденальной резекции. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2016;5(5):15–21. Kriger A.G., Gorin D.S., Kaldarov A.R., Paklina O.V. et al. *Pancreaticoduodenectomy: methodological aspects and results.* *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2016;5(5):15-21. (in Russian). DOI: 10.17116/onkolog20165515-21
  6. Шабунин А.В., Тавобилов М.М. Выбор способа формирования панкреатодигестивного анастомоза при радикальных операциях при раке головки поджелудочной железы. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2016;13(1):121–5. Shabunin A.V., Tavobilov M.M. *Selecting the most appropriate method of forming pancreaticoduodenal anastomosis after radical pancreatic head cancer surgery.* *Journal of Volgograd State Medical University.* 2016;13(1):121–5. (in Russian)
  7. Щастный А.Т. *Хирургическая панкреатология: учебно-методическое пособие.* Витебск; 2017. 99 с. Schastnyy A.T. *Surgical pancreatology: study guide.* Vitebsk; 2017. 99 p. (in Russian)
  8. Буриев И.М., Икрамов Р.З. Дистальная резекция поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии.* 1997;2:136–8. Buriev I.M., Ikromov R.Z. *Distal pancreatic resection.* *Annals of HPB Surgery.* 1997;2:136–8. (in Russian)
  9. Elliott I.A., Epelboym I., Winner M., Allendorf J.D. et al. Population-level incidence and predictors of surgically induced diabetes and exocrine insufficiency after partial pancreatic resection. *Perm. J.* 2017;21:16–095. DOI: 10.7812/TPP/16-095
  10. Maxwell D.W., Jajja M.R., Tariq M., Mahmooth Z. et al. Development of diabetes after pancreaticoduodenectomy: results of a 10-year series using prospective endocrine evaluation. *J. Am. Coll. Surg.* 2019;228(4):400–412.e2. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.12.042
  11. Wu L., Nahm C.B., Jamieson N.B., Samra J. et al. Risk factors for development of diabetes mellitus (type 3c) after partial pancreatectomy: a systematic review. *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2020;92(5):396–406. DOI: 10.1111/cen.14168
  12. Kendall D.M., Sutherland D.E.R., Najarian J.S., Goetz F.C. et al. Effects of hemipancreatectomy on insulin secretion and glucose tolerance in healthy humans. *N. Engl. J. Med.* 1990;322(13):898–903. DOI: 10.1056/NEJM199003293221305
  13. Kumar A.F., Gruessner R.W.G., Seaquist E.R. Risk of glucose intolerance and diabetes in hemipancreatectomized donors selected for normal preoperative glucose metabolism. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1639–43. DOI: 10.2337/dc07-2453
  14. You D.D., Choi S.-H., Choi D.-W., Heo J.-S. et al. Long-term effects of pancreaticoduodenectomy on glucose metabolism. *ANZ J. Surg.* 2012;82(6):447–51. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2012.06080.x
  15. Singh A.N., Pal S., Kilambi R., Madhusudhan K.S. et al. Diabetes after pancreaticoduodenectomy: can we predict it? *J. Surg. Res.* 2018;227:211–19. DOI: 10.1016/j.jss.2018.02.010
  16. Kang J.S., Jang J.Y., Kang M.J., Kim E. et al. Endocrine function impairment after distal pancreatectomy: incidence and related factors. *World J. Surg.* 2016;40(2):440–6. DOI: 10.1007/s00268-015-3228-9
  17. Shirakawa S., Matsumoto I., Toyama H., Shinzeki M. et al. Pancreatic volumetric assessment as a predictor of new-onset diabetes following distal pancreatectomy. *J. Gastrointest. Surg.* 2012;16(12):2212–19. DOI: 10.1007/s11605-012-2039-7
  18. Kobayashi I., Miyachi M., Kanai M., Nagino M. et al. Different gastric emptying of solid and liquid meals after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Br. J. Surg.* 1998;85(7):927–30. DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00738.x
  19. Kawai M., Tani M., Hirono S., Miyazawa M. et al. Pylorus ring resection reduces delayed gastric emptying in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a prospective, randomized, controlled trial of pylorus-resecting versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Ann. Surg.* 2011;253(3):495–501. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31820d98f1
  20. Matsumoto I., Shinzeki M., Asari S., Goto T. et al. A prospective randomized comparison between pylorus- and subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy on postoperative delayed gastric emptying occurrence and long-term nutritional status. *J. Surg. Oncol.* 2014;109(7):690–6. DOI: 10.1002/jso.23566
  21. Hanna M., Gadde R., Tamariz L., Allen C.J. et al. Delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: is subtotal stomach preserving better or pylorus preserving? *J. Gastrointest. Surg.* 2015;19(8):1542–52. DOI: 10.1007/s11605-015-2816-1
  22. Harmuth S., Wewalka M., Holst J.J., Nemecek R. et al. Distal gastrectomy in pancreaticoduodenectomy is associated with accelerated gastric emptying, enhanced postprandial release of GLP-1, and improved insulin sensitivity. *J. Gastrointest. Surg.* 2014;18(1):52–9. DOI: 10.1007/s11605-013-2283-5
  23. Muscogiuri G., Mezza T., Prioletta A., Sorice G.P. et al. Removal of duodenum elicits GLP-1 secretion. *Diabetes Care.* 2013;36(6):1641–6. DOI: 10.2337/dc12-0811
  24. Kang C.M., Lee J.H. Pathophysiology after pancreaticoduodenectomy. *World J. Gastroenterol.* 2015;21(19):5794–804. DOI: 10.3748/wjg.v21.i19.5794
  25. Holst J.J. Postprandial insulin secretion after gastric bypass surgery: the role of glucagon-like peptide 1. *Diabetes.* 2011;60(9):2203–5. DOI: 10.2337/db11-0798
  26. Holst J.J., Madsbad S., Bojsen-Møller K.N., Svane M.S. et al. Mechanisms in bariatric surgery: gut hormones, diabetes resolution, and weight loss. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2018;14(5):708–14. DOI: 10.1016/j.soard.2018.03.003
  27. Hutch C.R., Sandoval D. The role of GLP-1 in the metabolic success of bariatric surgery. *Endocrinology.* 2017;158(12):4139–51. DOI: 10.1210/en.2017-00564
  28. Burkhart R.A., Gerber S.M., Tholey R.M., Lamb K.M. et al. Incidence and severity of pancreatogenic diabetes after pancreatic resection. *J. Gastrointest. Surg.* 2015;19(2):217–25. DOI: 10.1007/s11605-014-2669-z
  29. Bock E.A., Hurtuk M.G., Shoup M., Aranha G.V. Late complications after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *J. Gastrointest. Surg.* 2012;16(5):914–19. DOI: 10.1007/s11605-011-1805-2
  30. Menge B.A., Schrader H., Breuer T.G.K., Dabrowski Y. et al. Metabolic consequences of a 50% partial pancreatectomy in humans. *Diabetologia.* 2009;52(2):306–17. DOI: 10.1007/s00125-008-1219-1
  31. Lee B.-W., Kang H.-W., Heo J.-S., Choi S.-H. et al. Insulin secretory defect plays a major role in the development of diabetes in patients with distal pancreatectomy. *Metabolism.* 2006;55(1):135–41. DOI: 10.1016/j.metabol.2005.08.005
  32. Hutchins R.R., Hart R.S., Pacifico M., Bradley N.J. et al. Long-term results of distal pancreatectomy for chronic pancreatitis in 90 patients. *Ann. Surg.* 2002;236(5):612–18. DOI: 10.1097/0000658-200211000-00011
  33. King J., Kazanjian K., Matsumoto J., Reber H.A. et al. Distal pancreatectomy: incidence of postoperative diabetes. *J. Gastrointest. Surg.* 2008;12(9):1548–53. DOI: 10.1007/s11605-008-0560-5
  34. Kodama K., Tojjar D., Yamada S., Toda K. et al. Ethnic differences in the relationship between insulin sensitivity and insulin response: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2013;36(6):1789–96. DOI: 10.2337/dc12-1235
  35. Kang M.J., Jung H.S., Jang J.Y., Jung W. et al. Metabolic effect of pancreaticoduodenectomy: resolution of diabetes mellitus after surgery. *Pancreatol.* 2016;16(2):272–7. DOI: 10.1016/j.pan.2016.01.006
  36. Niwano F., Babaya N., Hiromine Y., Matsumoto I. et al. Glucose metabolism after pancreatectomy: opposite extremes between pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021;106(5):E2203–14. DOI: 10.1210/clinem/dgab036
  37. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8

38. Sato N., Yamaguchi K., Chijiwa K., Tanaka M. Duct-parenchymal ratio predicts exocrine pancreatic function after pancreatoduodenectomy and distal pancreatectomy. *Am. J. Surg.* 1998;176(3):270–3. DOI: 10.1016/s0002-9610(98)00144-5
39. Lankisch P.G. Exocrine pancreatic function tests. *Gut.* 1982; 23(9):777–98. DOI: 10.1136/gut.23.9.777
40. Scholten L., Mungroop T.H., Haijink S.A.L., Issa Y. et al. New-onset diabetes after pancreatoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Surgery.* 2018;164(1):6–16. DOI: 10.1016/j.surg.2018.01.024
41. Fang W.-L., Su C.-H., Shyr Y.-M., Chen T.-H. et al. Functional and morphological changes in pancreatic remnant after pancreatoduodenectomy. *Pancreas.* 2007;35(4):361–5. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3180d0a8d5
42. Aspelund G., Topazian M.D., Lee J.H., Andersen D.K. et al. Improved outcomes for benign disease with limited pancreatic head resection. *J. Gastrointest. Surg.* 2005;9(3):400–9. DOI: 10.1016/j.gassur.2004.08.015
43. Wiltberger G., Muhl B., Benzing C., Atanasov G. et al. Preoperative risk stratification for major complications following pancreaticoduodenectomy: Identification of high-risk patients. *Int. J. Surg.* 2016;31:33–9. DOI: 10.1016/j.ijso.2016.04.034
44. Murakami Y., Uemura K., Hayashidani Y., Sudo T. et al. Long-term pancreatic endocrine function following pancreatoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *J. Surg. Oncol.* 2008;97(6):519–22. DOI: 10.1002/jso.21004
45. Bock E., Hurtuk M.G., Shoup M., Aranha G.V. Long term complications in patients undergoing pancreatoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *Gastroenterology.* 2011;140 (5 suppl.1):S1022.
46. Ishida J., Toyama H., Matsumoto I., Shirakawa S. et al. Glucose tolerance after pancreatectomy: a prospective observational follow-up study of pancreatoduodenectomy and distal pancreatectomy. *J. Am. Coll. Surg.* 2021;233(6):753–62. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.08.688
47. Ravi P.K., Singh S.R., Mishra P.R. Redefining the tail of pancreas based on the islets microarchitecture and inter-islet distance: an immunohistochemical study. *Medicine.* 2021;100(17):E25642. DOI: 10.1097/MD.00000000000025642 

Поступила / Received: 23.01.2024

Принята к публикации / Accepted: 19.02.2024



# Обоснование и опыт применения витамина B12 в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома

Г.Р. Галстян<sup>1, 2</sup>, Е.Ю. Старкова<sup>2</sup> ✉, Е.А. Мельникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора.** Анализ дефицита витамина B12 как фактора риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и возможностей применения его в качестве средства адъювантной терапии при лечении COVID-19.

**Основные положения.** Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) представляет наибольшую опасность для пожилых больных и лиц, страдающих сахарным диабетом 2 типа. Этим категориям пациентов чаще требуются длительная госпитализация и интенсивная терапия, а прогноз заболевания и риск возникновения жизненно опасных осложнений гораздо выше, чем в среднем в популяции. Определение факторов риска тяжелого течения COVID-19 и механизмов их возникновения помогает выбрать оптимальную тактику лечения и существенно улучшить прогноз выздоровления, снизить частоту негативных последствий заболевания, так называемого постковидного синдрома, и сократить сроки реабилитации пациентов после перенесенного COVID-19. Согласно одной из гипотез, повышенный риск тяжелого течения COVID-19 у данных групп пациентов объясняется дефицитом витамина B12. Возможно, этот фактор является объединяющим для лиц пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Таким образом, возникает вопрос: повлияет ли устранение дефицита B12 на смертность от COVID-19 или показатели выздоровления? В данном обзоре мы рассмотрим последние данные, которые показывают, что B12 участвует во многих иммунологических, микробиологических и гематологических процессах, становящихся мишенями коронавирусной инфекции.

**Заключение.** Данные нашего обзора подтверждают гипотезу о том, что дефицит B12 — потенциальный фактор риска тяжелого течения COVID-19, а замещение этого дефицита путем назначения препаратов витамина B12 может быть рассмотрено в качестве вспомогательной терапии и профилактики осложнений для данных категорий пациентов.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, витамин B12, кобаламин, сахарный диабет 2 типа, метформин, реабилитация.

**Для цитирования:** Галстян Г.Р., Старкова Е.Ю., Мельникова Е.А. Обоснование и опыт применения витамина B12 в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома. Доктор.Ру. 2024;23(1):61–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-61-67

## Rationale and Experience of Vitamin B12 Usage in Complex Therapy of COVID-19 and Post-COVID Syndrome

G.R. Galstyan<sup>1, 2</sup>, E.Yu. Starkova<sup>2</sup> ✉, E.A. Melnikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Endocrinology; 11 Dmitry Ulyanov Str., Moscow, Russian Federation 117292

<sup>2</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2 Shchepkin Str., Moscow, Russian Federation 129110

## ABSTRACT

**Aim.** Analysis of vitamin B12 deficiency as a risk factor for severe novel coronavirus infection and its possible use as adjuvant therapy in the management of COVID-19.

**Key points.** The COVID-19 poses the greatest risk to older people and patients with diabetes mellitus type 2. These categories of patients often require long-term hospitalization and intensive care, and the prognosis of the disease and the risk of life-threatening complications are much higher than the average in the population. Determining the risk factors for a severe course of COVID-19 and the mechanisms of their occurrence helps to choose the optimal treatment tactics and significantly improve the prognosis of recovery, reduce the negative consequences of the disease, the so-called post-COVID syndrome, and shorten the rehabilitation period for patients after COVID-19. One of the hypotheses explaining the increased risk of severe COVID-19 in these groups of patients is vitamin B12 deficiency. Perhaps this factor is unifying for the elderly and patients with type 2 diabetes mellitus. Thus, the question arises whether the elimination of B12 deficiency will affect mortality from COVID-19 or recovery rates. In this review, we will analyze the latest evidence that shows B12 is involved in many immunological, microbiological and hematological processes that are the target of coronavirus infection.

**Conclusion.** Our review data confirms the hypothesis that B12 deficiency is a potential risk factor for severe COVID-19, and replacement of this deficiency by prescribing vitamin B12 therapy can be considered as adjuvant therapy and prevention of complications for these categories of patients.

**Keywords:** novel coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, vitamin B12, cobalamin, diabetes mellitus type 2, metformin, rehabilitation.

**For citation:** Galstyan G.R., Starkova E.Yu., Melnikova E.A. Rationale and experience of vitamin B12 usage in complex therapy of COVID-19 and post-COVID syndrome. Doctor.Ru. 2024;23(1):61–67. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-61-67

✉ Старкова Елена Юрьевна / Starkova, E.Yu. — E-mail: elena.starkova@inbox.ru

За время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в 2020–2022 годах появилось большое количество научных исследований, касающихся факторов риска осложнений заболевания, а также поисков наиболее эффективных методов лечения и профилактики инфекции. По данным Министерства здравоохранения России, у 80% пациентов встречается легкая форма заболевания в виде острой респираторной вирусной инфекции<sup>1</sup>, однако у 20% пациентов наблюдается тяжелое течение COVID-19 с острым респираторным дистресс-синдромом, дыхательной недостаточностью и полиорганными расстройствами [1, 2]<sup>2</sup>.

По данным института Дж. Хопкинса, во всем мире зарегистрировано более 540 000 000 подтвержденных случаев заболевания коронавирусом (COVID-19/SARS-CoV-2) с более чем 6 300 000 смертей (данные на 24.06.2022 г.) [3].

К факторам риска возникновения осложнений относят пожилой возраст, сахарный диабет 2 типа (СД2), повышенный индекс массы тела (ИМТ) [4–7], увеличенные концентрации в крови С-реактивного белка [8] и аланинаминотрансферазы (АЛТ), D-димера и интерферона  $\gamma$  [8], провоспалительных цитокинов (например, интерлейкина 2 и фактора некроза опухоли  $\alpha$ ) [8]<sup>3</sup>, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации, количества Т-клеток типов CD4+ и CD8+ [9] и лимфоцитов [7]. Многие авторы сходятся в данном заключении, хотя степень риска по каждому из факторов в настоящее время еще не определена.

Чрезмерную иммунную реакцию организма, приводящую к запуску патологических процессов, большинство авторов признают ключевым фактором риска тяжелого течения COVID-19 [10, 11]. В дополнение к поражению легких у ряда пациентов наблюдаются поражения центральной нервной и сердечно-сосудистой систем и желудочно-кишечного тракта, часто имеющие негативный прогноз [2, 12, 13]. Таким образом, COVID-19 является полиорганным заболеванием, и становится очевидным, что для улучшения прогнозов выздоровления и полного восстановления функций необходим надлежащий комплексный контроль воспаления.

На сегодняшний день питание, наличие хронических заболеваний и возраст считаются важными прогностическими факторами для оценки исхода COVID-19 [1, 2, 12]. Появилась гипотеза о нарушении обмена веществ в результате неполноценного питания, что, в свою очередь, способствовало определению роли некоторых микроэлементов и витаминов в модуляции иммунного ответа [4, 8, 13–15].

Мы сузили свое исследование по анализу имеющейся на сегодняшний день литературы до тех источников, где оцениваются роль витамина В12 в развитии факторов риска тяжелого течения COVID-19, осложнений, а также возможное применение препаратов витамина В12 в лечении, реабилитации и профилактике у пациентов из групп риска. В настоящем обзоре использованы данные работ зарубежных и российских авторов, преимущественно метаанализы, оригинальные исследования, проведенные на статистически значимых выборках, а также монографии и клинические рекомендации по ведению пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями. В данном обзоре не рассматривались описания отдельных клинических случаев. Предпочтение мы отда-

вали наиболее «свежим» работам, понимая, что накопление опыта продолжается.

Дефицит витамина В12 часто встречается у пожилых людей и больных СД2, эти же пациенты входят в группу риска тяжелого течения COVID-19. Кроме того, симптомы дефицита В12 сходны с осложнениями новой коронавирусной инфекции: чрезмерные воспалительные и окислительные реакции на стресс [16], поражения центральной нервной и сердечно-сосудистой систем и желудочно-кишечного тракта, несостоятельность иммунного ответа. Следовательно, восполнение этого дефицита могло бы снизить риск смерти и вероятность развития цитокинового шторма и дыхательной недостаточности [17, 18].

### РОЛЬ ВИТАМИНА В12, ЕГО МЕТАБОЛИЗМ И ВЛИЯНИЕ НА ЖИЗНЕННО ВАЖНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ОРГАНИЗМЕ

Витамин В12 (кобаламин) участвует в работе кровяной, иммунной и нервной систем, в репликации ДНК, процессах регенерации и свертываемости крови, поддерживает энергетические и обменные процессы в клетках организма. Кобаламин содержит кобальт и цианогруппу, присутствуя в организме в нескольких формах, активными из которых являются холотранскобаламин и аденозилобаламин [19].

Обмен кобаламина в организме сложен и включает ряд последовательных трансформаций с участием большого количества внутренних факторов. Таким образом, на каждом из вышеперечисленных этапов могут возникать нарушения метаболизма кобаламина, приводящие к его клиническому дефициту.

Витамин В12 поступает в организм в виде цианокобаламина, основными источниками которого являются продукты животного происхождения [19, 20]. При длительном отказе от животных продуктов по экономическим, религиозным или другим причинам (вегетарианство) возможно развитие дефицита витамина В12.

В кислой среде желудка цианокобаламин трансформируется в транскобаламин, который впоследствии соединяется с внутренним фактором Кастла — протеином, вырабатываемым обкладочными клетками желудка. Только в таком виде транскобаламин устойчив и может преодолеть пассаж по тонкой кишке для дальнейшего всасывания в подвздошной [20]. В этом процессе участвуют также ферменты поджелудочной железы. Таким образом, даже при адекватном поступлении цианокобаламина с пищей возможен его эндогенный дефицит, связанный с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (атрофическим гастритом, целиакией, панкреатитом), резекцией желудка и кишечника, алкоголизмом или генетически обусловленной мальабсорбцией витамина В12. Длительное применение антибиотиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибиторов протонной помпы, аминогликозидов, нитратов, метформина приводит к снижению всасывания кобаламина [19, 20].

При поступлении в печень кобаламин превращается в метилкобаламин, который в дальнейшем трансформируется в аденозилобаламин, используемый в клетках для производства митохондриальной энергии. Его метильная группа также стимулирует выработку серотонина — одного

<sup>1</sup> Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 15 от 22.02.2022 г. URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf) (дата обращения — 15.12.2023).

<sup>2</sup> The Johns Hopkins Coronavirus Resource Center (CRC) site. URL: <https://coronavirus.jhu.edu/> (дата обращения — 15.12.2023).

<sup>3</sup> Там же.

из основных нейромедиаторов и нейротрансмиттеров. Он влияет и на целостность миелина, функцию нейронов, правильное образование эритроцитов и синтез ДНК [20].

Метилкобаламин участвует в метилировании гомоцистеина с превращением его в метионин, поэтому его дефицит, в свою очередь, нарушает синтез холина, тетрагидрофолата. Нарушения функции печени при хронических заболеваниях (циррозе, гепатите, метастатической болезни) препятствуют переходу кобаламина в активные формы.

Таким образом, даже при нормальном уровне витамина В12 в периферической крови возможен его дефицит в тканях. Так как снижение уровня кобаламина увеличивает содержание метилмалоновой кислоты и гомоцистеина [21], повышенные концентрации в крови этих веществ могут свидетельствовать о дефиците витамина В12.

Дефицит витамина В12 способен привести к макроцитарной гиперхромной анемии, нарушению целостности миелиновой оболочки периферических нервов с развитием нейропатии, дегенерацией и склерозом задних и средних столбов спинного мозга, нарушению иммунного ответа. Нарушение пролиферации эпителия желудочно-кишечного тракта приводит к возникновению язвенно-некротического процесса в слизистой желудка и кишечника. Существуют также субклинические признаки дефицита кобаламина, проявляющиеся когнитивными нарушениями и депрессивной симптоматикой [20].

Исследования лабораторных параметров могут выявить признаки механического гемолиза, тромбоцитопению, повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), низкий уровень ретикулоцитов. Тромбозы могут носить системный характер и проявляться в виде васкулопатии в почечной и легочной ткани [20].

Ввиду сложности метаболизма витамина В12 часто установить его дефицит бывает непросто, так как не всегда уровень витамина В12 в плазме отражает истинную картину его дефицита на клеточном уровне. Определение уровней холотранскобаламина, метилмалоновой кислоты и гомоцистеина может помочь диагностировать дефицит кобаламина в тканях даже при нормальном уровне витамина В12 в крови [14].

Суточные нормы потребления витамина В12 установлены Европейским агентством по безопасности пищевых продуктов на уровне 4 мкг/день в целом для взрослых, что несколько выше принятой в России нормы 3 мкг/день [19]. Для беременных и кормящих женщин норма потребления составляет 4,5 мкг/день и 5 мкг/день соответственно. У детей в зависимости от возраста потребность в витамине В12 колеблется в пределах 1,5–4 мкг/день [22].

### **ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В12 У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ, ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ДРУГИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ И ЗАЩИТНЫЕ ФУНКЦИИ ОРГАНИЗМА**

Для многих пациентов пожилого возраста характерна полиморбидность — наличие в среднем от 6 до 8 хронических заболеваний, среди которых сердечно-сосудистые, легочные, неврологические, стоматологические, онкологические, болезни обмена веществ, поражения желудочно-кишечной и костно-мышечной систем. Некоторые заболевания вызывают ухудшение аппетита и нарушение всасывания витаминов в желудочно-кишечном тракте. Кроме того, наличие нескольких заболеваний приводит к полипрагмазии — одновременному приему 10 и более лекарств. Среди них встречаются те препараты, которые снижают всасывание кобаламина

из кишечника. Доля пожилых пациентов с клиническими проявлениями дефицита витамина В12 в развитых странах Европы и в США может составлять свыше 15% [23].

Пациенты с СД2 также входят в группу риска развития дефицита витамина В12. Исследование служб первичной медико-санитарной помощи в США показало, что у 22% амбулаторных пациентов с СД2 выявлен метаболически подтвержденный дефицит витамина В12. Распространенность дефицита витамина В12 составила 28,1% в перекрестном исследовании 550 пациентов с СД2 в четырех центрах первичной медико-санитарной помощи в Нидерландах. Исследование группы 56 пожилых пациентов с СД2 показало, что у 43% был дефицит витамина В12, а из них у 75% зафиксирована сопутствующая гипергомоцистеинемия [23].

Одной из наиболее значимых причин дефицита витамина В12 при СД2 может являться длительный (в течение нескольких лет) прием метформина, основного препарата в лечении СД2 [24, 25]. Метформин нарушает кальций-зависимую кишечную абсорбцию витамина В12, что может создавать соблазн назначения препаратов кальция с целью оптимизации всасывания В12 и нормализации его уровня в организме [26]. Однако не следует забывать о риске кальциноза артерий у пациентов с СД2 и о том, что у ряда больных есть противопоказания к его назначению (кальциноз артерий). СД2 — коморбидное состояние, ему часто сопутствуют заболевания сердечно-сосудистой системы, нейропатии, ожирение, поражение центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта. Поэтому пациенты часто получают дополнительное лечение в виде ингибиторов протонной помпы, антагонистов гистаминовых H-2 рецепторов, нитратов, аминогликозидов, что дополнительно нарушает всасывание кобаламина в кишечнике [26].

Дефицит витамина В12 у пожилых людей и пациентов с СД2 может представлять серьезную клиническую проблему из-за возможных неблагоприятных нейрокогнитивных и гематологических последствий. В настоящее время и международные, и национальные рекомендации предписывают периодическую оценку уровня витамина В12 и назначение препаратов витамина В12 при наличии клинической симптоматики со стороны нервной системы и/или анемии [27]. Однако в реальной клинической практике регулярный скрининг дефицита В12, связанного с приемом метформина при СД2, проводится далеко не всегда. Ирландский аудит 241 истории болезни пациентов (в рамках первичной и специализированной помощи) показал, что 56 (23,2%) из них никогда не проходили скрининг на уровень В12 [23].

### **Дефицит В12 и иммунная система**

Витамин В12 принимает участие в процессах клеточного и гуморального иммунитета [28]. В12 является кофактором для метионинсинтазы, а его дефицит приводит к связыванию («захвату») 5-метилтетрагидрофолата. Это может вызвать вторичный дефицит фолиевой кислоты, что в итоге влияет на синтез ДНК и РНК, которые жизненно важны для правильного деления клеток, кроветворения и, следовательно, адекватного иммунного ответа [28].

Японское исследование, проведенное J. Tamura и соавт. в 1999 году [29], показало существенное снижение содержания маркеров иммунитета у группы пациентов с дефицитом В12 по сравнению с показателями контрольной группы без дефицита данного витамина. Уже после 2-недельного введения В12 (с использованием метилкобаламина в дозе 500 мкг/день) у пациентов обеих групп наблюдалась

положительная динамика: уменьшение лейкопении ( $p < 0,05$ ) и лимфопении ( $p < 0,05$ ), повышение количества клеток CD8+ ( $p < 0,05$ ) и активности NK-клеток ( $p < 0,01$ ). Даже в контрольной группе (без изначального дефицита В12) отмечен существенный прирост концентраций маркеров иммунитета, что свидетельствует о противовирусных иммунологических свойствах В12. Более позднее проспективное турецкое исследование больных с В12-пернициозной анемией также подтвердило восстановление количества лимфоцитов, активности NK-клеток и соотношения CD4+ : CD8+ после внутримышечного введения цианокобаламина [16]. Кроме того, в данном исследовании продемонстрировано повышение уровней дополнительных противовирусных компонентов иммунной системы, а именно комплемента С3 и С4 и иммуноглобулинов.

### Дефицит В12 и кишечная флора

Кишечная микробиота человека, одна из важнейших функций которой — поддержание кишечного барьера, тоже нуждается в В12 в качестве кофактора для метаболизма [29]. Под действием ряда препаратов, а также у пожилых людей снижаются разнообразие микробиоты кишечника и численность полезных микробов, таких как бифидобактерии [30]. В подобной ситуации в кишечнике происходит чрезмерный рост числа и активности патологических бактерий, увеличивается проницаемость кишечника для бактерий и токсинов, и в итоге концентрации провоспалительных цитокинов также возрастают [17, 29].

Введение *Bifidobacterium lactis* здоровым добровольцам пожилого возраста способствовало усилению противовирусной активности NK-клеток.

Имеются данные и о двунаправленной оси «кишечник — легкие»: микробиоты легких и кишечника влияют друг на друга [17, 20, 29], что соответствует респираторным и желудочно-кишечным клиническим проявлениям COVID-19. Действительно, изменения микробиоты кишечника, коррелирующие с тяжестью заболевания, были описаны у пациентов с COVID-19 [20, 30].

### Дефицит В12 и ожирение

Ожирение — распространенный немодифицируемый фактор риска осложнений COVID-19 [4, 30]. По данным ряда авторов, у пациентов с ожирением концентрация В12 ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Отмечается и положительная корреляция между ИМТ и концентрацией гомоцистеина ( $p = 0,005$ ) [4].

Что касается висцерального ожирения, турецкое исследование типа «случай — контроль» (с участием 45 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБ) и 30 здоровых людей из контрольной группы) выявило значительную отрицательную корреляцию уровня В12 как с активностью АЛТ, так и со степенью тяжести НАЖБ, при этом в основной группе содержание В12 было значительно ниже, чем в контрольной ( $p < 0,05$ ) [23]. Риск тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ожирением связан с дефицитом витамина В12, фолиевой кислоты и повышением уровня гомоцистеина [5].

### Дефицит В12 и метаболизм гомоцистеина

Нарушение метаболизма гомоцистеина с развитием гипергомоцистеинемии может являться следствием дефицита В12. Аминокислота гомоцистеин обладает провоспалительными свойствами, по своей способности индуцировать воспалительную транскрипционную передачу сигналов в моноцитах он аналогичен интерферону  $\gamma$  [20, 31]. На биомолекуляр-

ном уровне гомоцистеин прочно связывается с рецептором ангиотензина 1 (AT1R) и активирует его негативные последующие сигнальные эффекты.

Публикация Т. Eden и соавт. свидетельствует, что гипергомоцистеинемия (определенная в статье как уровень более 15,5 мкмоль/л) в значительном числе случаев имела положительную корреляцию со степенью поражения легких, оцененной по компьютерной томограмме у 273 пациентов с COVID-19, что говорит о его значимости при тяжелом течении COVID-19 [32].

K.S. Batista и соавт. в феврале 2022 года показали, что вирус SARS-CoV-2 имеет неструктурный белок (nsp14), который на самом деле является вирусной метилтрансферазой (в частности, гуанидин-N7-метилтрансферазой). Этот фермент, вероятно, использует S-аденозилметионин хозяина для метилирования матричной РНК (процесс, который, как считается, необходим для репликации вируса), потенциально генерирует гомоцистеин сверх того, который происходит из собственной человеческой метилтрансферазы, и, возможно, оставляет его меньше для метилирования миелина нервной системы, особенно при дефиците В12 [20].

### Дефицит В12 и COVID-19

Вирус SARS-CoV-2 может нарушать метаболизм витамина В12, тем самым изменяя баланс микробиоты в кишечнике. Поэтому вполне вероятно, что последствия дефицита витамина В12 близки к тем сдвигам, которые происходят при новой коронавирусной инфекции, таким как повышенный окислительный стресс, гипергомоцистеинемия, активация коагуляционного каскада, вазоконстрикция, почечная и легочная васкулопатия [21, 32]. Кроме того, дефицит В12 может привести к нарушениям в дыхательной, желудочно-кишечной и центральной нервной системах [20].

Недавнее исследование показало, что добавки метилкобаламина способны уменьшить повреждение органов и симптомов, связанных с COVID-19. По результатам клинического исследования, проведенного в Сингапуре, у пациентов с COVID-19, которым давали добавки витамина В12 (500 мкг), витамина D (1000 МЕ) и магния, тяжесть симптомов COVID-19, а также потребность в кислороде и интенсивной терапии значительно уменьшались [13, 33].

## ОБОСНОВАНИЕ И ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В12 В КАЧЕСТВЕ ДОПОЛНЕНИЯ К ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Специально созданная модель оценки гипотез *in silico* направлена на поиск потенциально эффективных молекул против вируса SARS-CoV-2 путем интеграции информации о генетических последовательностях и предыдущих методах лечения вирусов SARS-CoV и MERS. Этот виртуальный скрининг основан на выявлении противовирусных соединений, витаминов, противомикробных препаратов и других системно действующих препаратов, способных действовать против двух протеаз, необходимых для процессинга и высвобождения транслируемых неструктурных белков коронавирусов, так называемых протеаз типа 3-С (M-pro) и папаиноподобной протеазы (Plpro) [22, 34]. Согласно результатам этого исследования, витамин В12 может рассматриваться как активное противовирусное соединение с четвертым уровнем докинга после препаратов-лидеров: Chromocarb, Ribavirin и Telbivudine [20, 22, 34, 35].



Концепция применения витамина В12 как дополнения к противовирусной терапии не нова, поскольку существуют данные о его активности против вируса гепатита С (ВГС), который сам по себе также склонен к мутациям одноцепочечным РНК-вирусом, против которого все еще нет вакцины [36]. ВГС нуждается во внутреннем сайте посадки рибосомы (Internal Ribosome Entry Site, IRES) для обеспечения инициации его трансляции (и, следовательно, процесса его репликации). Витамин В12 ингибирует IRES, прерывая тем самым процесс репликации вируса [34, 37]. Основываясь на этом открытии, авторы двух рандомизированных контролируемых исследований — итальянского и иранского [24, 38] — сообщили о способности витамина В12 улучшать показатели устойчивого вирусного ответа при добавлении к комбинированной терапии.

Клинические симптомы COVID-19 — лихорадка, респираторный дистресс-синдром, кашель, утомляемость и симптомы желудочно-кишечной инфекции. Клинические проявления включают широкий спектр изменений от развития острой почечной недостаточности, острой сердечной недостаточности и дисфункции печени до вторичной бактериальной инфекции и сепсиса.

Среди лабораторных маркеров тяжелого течения следует отметить персистирующий положительный ПЦР-тест, повышенные уровни ЛДГ, D-димера и ферритина; снижение количества тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов [32]. Цитокиновый шторм, обусловленный COVID-19, вызывает избыточную выработку провоспалительных цитокинов, секвестрацию нейтрофилов и макрофагов, образование легочной гиалиновой мембраны и диффузное утолщение альвеолярной стенки, увеличивает поступление железа в легкие, приводит к пневмонии и полиорганной недостаточности [11].

Некоторые симптомы COVID-19 могут сохраняться в течение недель или месяцев после появления первых признаков заболевания. Это состояние называется продолжающимся симптоматическим COVID-19 (с 4-й по 12-ю неделю) или стойкими пост-COVID-19 симптомами (длительность свыше 12 недель) [27]. Они включают желудочно-кишечные расстройства (например, диарею, тошноту и рвоту, боль в животе); неврологические проявления (нарушение концентрации внимания, симптомы тревоги и депрессии, головную боль, мигрень, деменцию, инсульт, обсессивно-компульсивное расстройство, анорексию, апатию, дефицит исполнительных функций, головокружение, потерю памяти или когнитивных функций, галлюцинации, нарушения сна, травматическое стрессовое расстройство, потерю вкуса или обоняния, нервно-мышечные расстройства) [20].

Различные симптомы дефицита витамина В12 аналогичны симптомам, обнаруживаемым у пациентов с COVID-19 и пост-COVID-19 [20]. Некоторые исследования имели целью выявить динамику симптоматического течения COVID-19 при применении препаратов витамина В12.

В двух рандомизированных контролируемых исследованиях и 5 метаанализах сообщалось о преимуществах витамина В12 в виде метилкобаламина (0,5–1 мг перорально или в виде внутримышечных инъекций в течение от 2 недель до 1 года) и цианокобаламина (2000 мг перорально или 1–1000 мг внутримышечно в течение 90 дней и 4 месяцев). Преимущества заключались в основном в снижении интенсивности болевой симптоматики и ослаблении неврологических симптомов.

В 2021 году L.L. Speakman и соавт. опубликовали метаанализ наблюдательных исследований (n = 21 837 человек в возрасте 12–90 лет), в котором выявлена значимая обратная зависи-

мость между потреблением с пищей витамина В12 и/или добавок витамина В12 и риском депрессии у женщин [17]. Наиболее часто используемыми формами витамина В12 во включенных исследованиях были метилкобаламин и цианокобаламин.

Фармакологическое лечение дефицита витамина В12 осуществляется дозами 1000–2000 мкг/сут в течение не менее 3 месяцев и может назначаться перорально или парентерально [19, 20]. Пероральные добавки могут повышать уровень витамина В12 в сыворотке крови, но содержание в них В12 недостаточно для восполнения необходимого уровня его в тканях. Кобаламин является водорастворимым витамином, поэтому избыток абсорбированного вещества затем выводится с мочой, таким образом, нет риска развития нежелательных явлений и опасности для здоровья от потребления относительно высоких доз [34].

Достаточное потребление витамина В12 необходимо и для производства антител и клональной экспансии [17, 21, 39], а его дефицит связан с более низкими концентрациями циркулирующих лимфоцитов и измененными ответами на основе антител [40].

При наличии дефицита витамина В12 новая коронавирусная инфекция (COVID-19) протекает гораздо тяжелее. Это связано со схожими механизмами воздействия коронавируса на различные органы и системы, подобными дефициту витамина В12, что потенцирует негативные процессы, вызывает серьезные иммунологические нарушения, изменения системы гемостаза, дисбаланс кишечной микробиоты, патологическую передачу провоспалительных сигналов эндотелиальными клетками.

В первую очередь это угрожает пожилым пациентам с нарушениями всасывания витамина В12 в желудочно-кишечном тракте и замедлением обменных процессов, большим СД2, длительно принимающим относительно высокие дозы препаратов, содержащих метформин, пациентам с ожирением и нарушениями обмена веществ. При сборе анамнеза следует уделять самое пристальное внимание особенностям питания пациентов, главным образом ограниченному потреблению продуктов, содержащих витамин В12.

С учетом эпидемиологической обстановки с особой ответственностью стоит отнестись к своевременному скринингу уровней витамина В12, фолиевой кислоты и гомоцистеина у больных групп высокого риска. Там, где это возможно, уровни холотранскобаламина и метилмалоновой кислоты могут быть включены в скрининг в качестве дополнительных маркеров дефицита витамина В12, поскольку определение только уровня кобаламина не всегда отражает истинный дефицит. В ряде случаев сывороточное содержание витамина В12 может быть ложно завышено из-за заболеваний печени или миелопролиферативных заболеваний.

При выявлении дефицита витамина В12 требуется назначение препаратов, обладающих достаточной биодоступностью, — витамина В12 перорально в дозе 1000 мг и/или инъекционных форм лекарственных препаратов. Длительность лечения и необходимость повторных курсов должны определяться в каждом конкретном случае с учетом индивидуальных особенностей пациента и данных клинико-лабораторного обследования. При нормальном уровне В12 дополнительный прием витамина нецелесообразен, так как его избыток тоже может негативно сказаться на иммунном ответе.

При постановке диагноза новой коронавирусной инфекции нужно определить исходный уровень витамина В12 у пациента, особенно в случае тяжелого течения заболевания и длительного периода восстановления (long COVID-19).

Кобаламин следует рассматривать как дополнительное средство лечения наряду с противовирусными препаратами, так как есть информация о том, что В12 сам по себе может мешать репликации Sars-Cov-2, и это имеет потенциальное терапевтическое значение. Коррекцию дефицита В12 целесообразно включать в программы реабилитации пациентов, перенесших острую коронавирусную инфекцию, особенно входящих в группы высокого риска.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимы дальнейшие исследования роли дефицита В12 как возможного фактора, влияющего на разрушительные последствия COVID-19 у пожилых людей и больных диабетом. Нужно установить оптимальные терапевтические дозы витамина В12 как вспомогательного средства лечения новой коронавирусной инфекции, профилактики осложнений, применяющегося и в реабилитационном периоде.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Галстян Г.Р. — концепция и дизайн статьи, редактирование и финальное утверждение рукописи; Старкова Е.Ю. — обеспечение материалов для исследования, написание черновика рукописи, анализ данных, проверка и редактирование рукописи; Мельникова Е.А. — редактирование и финальное утверждение рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Galstyan, G.R. — conceptualization and design of the article, review and editing and final approval; Starkova, E.Yu. — resources, investigation, writing original draft, formal analysis, writing review and editing; Melnikova, E.A. — review and editing and final approval.

## Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

## Финансирование / Funding source

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.  
No additional funding sources were used.

## Об авторах / About the authors

Старкова Елена Юрьевна / Starkova, E.Yu. — научный сотрудник отделения физиотерапии и реабилитации, ассистент кафедры травматологии и ортопедии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского. 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. eLIBRARY.RU SPIN: 5334-7258. <http://orcid.org/0000-0001-9371-5934>. E-mail: elena.starkova@inbox.ru

Галстян Гагик Радикович / Galstyan, G.R. — д. м. н., профессор, заведующий отделением диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; заведующий отделением эндокринологии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского. 117292, Россия, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. eLIBRARY.RU SPIN: 9815-7509. <http://orcid.org/0000-0001-6581-4521>. Email: galstyangagik964@gmail.com

Мельникова Екатерина Александровна / Melnikova, E.A. — д. м. н., руководитель отделения физиотерапии и реабилитации, профессор курса реабилитации и физиотерапии при кафедре травматологии и ортопедии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского. 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. eLIBRARY.RU SPIN: 8558-0908. <http://orcid.org/0000-0002-7498-1871>. E-mail: melkaterina3@yandex.ru

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Li X., Xu S., Yu M., Wang K. et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;146(1):110–18. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
- Blik-Bueno K., Mucherino S., Poblador-Plou B., González-Rubio F. et al. Baseline drug treatments as indicators of increased risk of COVID-19 mortality in Spain and Italy. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021;18(22):11786. DOI: 10.3390/ijerph182211786
- Angelidi A.M., Belanger M.J., Mantzoros C.S. Commentary: COVID-19 and diabetes mellitus: what we know, how our patients should be treated now, and what should happen next. *Metabolism.* 2020;107:154245. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154245
- Clemente-Suárez V.J., Ramos-Campo D.J., Mielgo-Ayuso J., Dalamitros A.A. et al. Nutrition in the actual COVID-19 pandemic. A narrative review. *Nutrients.* 2021;13(6):1924. DOI: 10.3390/nu13061924
- Tamara A., Tahapary D.L. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: a systematic review. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020;14(4):655–9. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.05.020
- Gupta R., Hussain A., Misra A. Diabetes and COVID-19: evidence, current status and unanswered research questions. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020;74(6):864–70. DOI: 10.1038/s41430-020-0652-1
- Cariou B., Hadjadj S., Wargny M., Pichelin M. et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020;63(8):1500–15. DOI: 10.1007/s00125-020-05180-x. Erratum in: *Diabetologia.* 2020 Jul 2.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Muniyappa R., Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2020;318(5):E736–41. DOI: 10.1152/ajpendo.00124.2020
- Kumar A., Arora A., Sharma P., Anikhindi S.A. et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020;14(4):535–45. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.044
- Zhang C., Wu Z., Li J.W., Zhao H. et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020;55(5):105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
- Nimer R.M., Khabour O.F., Swedan S.F., Kofahi H.M. The impact of vitamin and mineral supplements usage prior to COVID-19 infection on disease severity and hospitalization. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2022;22(5):826–32. DOI: 10.17305/bjbm.2021.7009
- Beigmohammadi M.T., Bitarafan S., Abdollahi A., Amoozadeh L. et al. The association between serum levels of micronutrients and the severity of disease in patients with COVID-19. *Nutrition.* 2021;91–92:111400. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111400
- Asad D., Shuja S.H. Role of folate, cobalamin, and probiotics in COVID-19 disease management [letter]. *Drug Des. Devel. Ther.* 2021;15:3709–10. DOI: 10.2147/DDDT.S333295
- Shakeri H., Azimian A., Ghasemzadeh-Moghaddam H., Safdari M. et al. Evaluation of the relationship between serum levels of zinc, vitamin B12, vitamin D, and clinical outcomes in patients with COVID-19. *J. Med. Virol.* 2022;94(1):141–6. DOI: 10.1002/jmv.27277
- Akbari A., Koolivand Z., Mohamadi M.B., Zahedi A. et al. Determination of B vitamins by double-vortex-ultrasonic assisted dispersive liquid-liquid microextraction and evaluation of their possible roles in susceptibility to COVID-19 infection: hybrid box-behnken design and genetic algorithm. *J. Chromatogr. Sci.* 2022;60(9):897–906. DOI: 10.1093/chromsci/bmab124
- Speakman L.L., Michienzi S.M., Badowski M.E. Vitamins, supplements and COVID-19: a review of currently available evidence. *Drugs Context.* 2021;10:2021-6-2. DOI: 10.7573/dic.2021-6-2

18. Zhang L., Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *J. Med. Virol.* 2020;92(5):479–90. DOI: 10.1002/jmv.25707.
19. Барановский А.Ю., ред. Диетология. СПб.: Питер; 2017. 1104 с. Baranovsky A.Yu., ed. *Dietology. SPb.: Piter; 2017. 1104 p. (in Russian)*
20. Batista K.S., Cintra V.M., Lucena P.A.F., Manhães-de-Castro R. et al. The role of vitamin B12 in viral infections: a comprehensive review of its relationship with the muscle-gut-brain axis and implications for SARS-CoV-2 infection. *Nutr. Rev.* 2022;80(3):561–78. DOI: 10.1093/nutrit/nuab092
21. Sabry W., Elemetry M., Burnouf T., Seghatchian J. et al. Vitamin B12 deficiency and metabolism-mediated thrombotic microangiopathy (MM-TMA). *Transfus. Apher. Sci.* 2020;59(1):102717. DOI: 10.1016/j.transci.2019.102717
22. Galmés S., Serra F., Palou A. Current state of evidence: influence of nutritional and nutrigenetic factors on immunity in the COVID-19 pandemic framework. *Nutrients.* 2020;12(9):2738. DOI: 10.3390/nu12092738
23. Wee A.K.H. COVID-19's toll on the elderly and those with diabetes mellitus — is vitamin B12 deficiency an accomplice? *Med. Hypotheses.* 2021;146:110374. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110374
24. Muhktar M., Sherry D., Keaver L., McHugh C.M. Metformin-induced B12 deficiency: still relevant today. *Ir. J. Med. Sci.* 2020;189(1): 409–10. DOI: 10.1007/s11845-019-02070-z
25. Luo P., Qiu L., Liu Y., Liu X.L. et al. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2020;103(1):69–72. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0375
26. Sharma S., Ray A., Sadasivam B. Metformin in COVID-19: a possible role beyond diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020;164:108183. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108183
27. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й вып. Сахарный диабет. 2021;24(15):1–148. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds. *Standards of specialized diabetes care. 10th edition. Diabetes Mellitus. 2021;24(15):1–148. (in Russian).* DOI: 10.14341/DM12802
28. Gombart A.F., Pierre A., Maggini S. A review of micronutrients and the immune system-working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients.* 2020;12(1):236. DOI: 10.3390/nu12010236
29. Tamura J., Kubota K., Murakami H., Sawamura M. et al. Immunomodulation by vitamin B12: augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment. *Clin. Exp. Immunol.* 1999;116(1):28–32. DOI: 10.1046/j.1365-2249.1999.00870.x
30. Dhar D., Mohanty A. Gut microbiota and COVID-19 — possible link and implications. *Virus Res.* 2020;285:198018. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198018
31. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y., Yeoh Y.K. et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology.* 2020;159(3):944–55.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048
32. Eden T., McAuliffe S., Crocombe D., Neville J. et al. Nutritional parameters and outcomes in patients admitted to intensive care with COVID-19: a retrospective single-centre service evaluation. *BMJ Nutr. Prev. Health.* 2021;4(2):416–24. DOI: 10.1136/bmjnph-2021-000270
33. Koklesova L., Mazurakova A., Samec M., Biringer K. et al. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person. *EPMA J.* 2021;12(4):477–505. DOI: 10.1007/s13167-021-00263-0
34. Takhar A. Pernicious anaemia: switch to oral B12 supplementation to reduce risk of COVID-19 transmission. *BMJ.* 2020;369:m2383. DOI: 10.1136/bmj.m2383
35. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
36. Tan C.W., Ho L.P., Kalimuddin S., Chong B.P.Z. et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition.* 2020;79–80:111017. DOI: 10.1016/j.nut.2020.111017
37. Narayanan N., Nair D.T. Vitamin B12 may inhibit RNA-dependent-RNA polymerase activity of nsp12 from the SARS-CoV-2 virus. *IUBMB Life.* 2020;72(10):2112–20. DOI: 10.1002/iub.2359
38. Kandeel M., Al-Nazawi M. Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease. *Life Sci.* 2020;251:117627. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117627
39. Rocco A., Compare D., Coccoli P., Esposito C. et al. Vitamin B12 supplementation improves rates of sustained viral response in patients chronically infected with hepatitis C virus. *Gut.* 2013;62(5):766–73. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302344
40. Jimenez-Guardeño J.M., Ortega-Prieto A.M., Moreno B.M., Maguire T.J.A. et al. Drug repurposing based on a quantum-inspired method versus classical fingerprintin uncovers potential antivirals against SARS-CoV-2. *PLoS Comput. Biol.* 2022;18(7):e1010330. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1010330

Поступила / Received: 13.06.2023

Принята к публикации / Accepted: 21.10.2023

# «Арбузный» желудок — редкая причина хронической железодефицитной анемии

И.А. Оганезова, В.Н. Бубякина, В.В. Петренко, Т.С. Филь, И.Г. Бакулин, И.В. Лапинский

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи.** Демонстрация редко встречающейся в общей врачебной практике причины железодефицитной анемии (ЖДА) у пациентки с острой и хронической кровопотерей из ангиозктазий слизистой оболочки желудка.

**Основные положения.** ЖДА — одно из самых распространенных заболеваний в мире. Наиболее частой причиной развития анемии в гастроэнтерологической практике являются хронические или острые кровопотери. Эктазия вен антрального отдела желудка, или GAVE-синдром (Gastric Antral Vascular Ectasia), становится причиной примерно 4% неварикозных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Диагностика заболевания требует тщательного эндоскопического и гистологического исследования, чтобы дифференцировать GAVE от похожих изменений (например, портальной гастропатии) и выбрать верную тактику лечения. Представленный клинический случай демонстрирует сложности диагностики заболевания у полиморбидной пациентки, рефрактерность к эндоскопическим методам лечения.

**Заключение.** GAVE-синдром — редкая, но клинически значимая причина кровотечений из верхних отделов ЖКТ. GAVE-синдром может протекать бессимптомно или сопровождаться клинической картиной анемии или явного кровотечения. Эндоскопическое лечение с использованием аргоноплазменной коагуляции считается терапией первой линии у пациентов с GAVE-синдромом, однако большинство авторов подтверждают высокую частоту рецидивов желудочно-кишечных кровотечений после выполнения процедуры. Приведенный клинический случай наглядно демонстрирует сложный путь к диагнозу GAVE-синдрома, который был окончательно верифицирован спустя 7 лет наблюдения за пациенткой с тяжелой, рефрактерной к терапии ЖДА, только когда сформировалась типичная эндоскопическая картина ангиозктазий в антральном отделе желудка, организованных в радиальные полосы, — «арбузный» желудок. При этом даже применение современных эндоскопических методов лечения оказалось неэффективным.

**Ключевые слова:** железодефицитная анемия, желудочно-кишечное кровотечение, «арбузный» желудок, GAVE-синдром.

**Для цитирования:** Оганезова И.А., Бубякина В.Н., Петренко В.В., Филь Т.С., Бакулин И.Г., Лапинский И.В. «Арбузный» желудок — редкая причина хронической железодефицитной анемии. Доктор.Ру. 2024;23(1):68–72. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-68-72

## “Watermelon” Stomach: a Rare Cause of Chronic Iron Deficiency Anemia

I.A. Oganezova, V.N. Bubyakina, V.V. Petrenko, T.S. Fil, I.G. Bakulin, I.V. Lapinskii

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41 Kirochnaya Str., Saint Petersburg, Russian Federation 191015

## ABSTRACT

**Aim.** Demonstration of the rare in general medical practice cause of iron deficiency anemia in a patient with acute and chronic blood loss from vascular ectasias of the gastric mucosa.

**Key points.** Iron deficiency anemia is one of the most common diseases in the world. The most common cause of anemia in gastroenterological practice is chronic or acute blood loss. Gastric antral vascular ectasia, or GAVE syndrome, is the cause of 4% nonvariceal bleeding from the upper gastrointestinal tract. Diagnosis of the disease requires careful endoscopic and histological examination to differentiate GAVE from similar changes (e.g. portal hypertensive gastropathy) and to choose the correct treatment ways. The presented clinical case demonstrates the difficulties of diagnosing the disease in a polymorbid patient, refractory to endoscopic treatments.

**Conclusion.** GAVE syndrome is a rare but clinically significant cause of bleeding from the upper gastrointestinal tract. GAVE syndrome may be asymptomatic or accompanied by a clinical picture of anemia or obvious bleeding. Endoscopic treatment using argon plasma coagulation is considered first-line therapy in patients with GAVE syndrome, but most authors confirm the high rate of recurrence of gastrointestinal bleeding after the procedure. The presented clinical case clearly demonstrates a difficult path to the diagnosis of GAVE syndrome, which was finally verified after 7 years of follow-up of a patient with severe, refractory to the therapy iron deficiency anemia, only when a typical endoscopic picture of vascular ectasias in the antrum of the stomach organized in radial bands — the “watermelon” stomach was formed. At the same time, even the use of modern endoscopic treatment methods was not effective.

**Keywords:** iron deficiency anemia, gastrointestinal bleeding, “watermelon” stomach, GAVE syndrome.

**For citation:** Oganezova I.A., Bubyakina V.N., Petrenko V.V., Fil T.S., Bakulin I.G., Lapinskii I.V. “Watermelon” stomach: a rare cause of chronic iron deficiency anemia. Doctor.Ru. 2024;23(1):68–72. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-68-72

**Ж**елезодефицитная анемия (ЖДА) — хроническое полиэтиологичное заболевание, развитие которого обусловлено дефицитом железа в организме вследствие нарушения поступления, усвоения или повышенных потерь этого микроэлемента. По данным Всемирной организации здравоохранения, ЖДА имеется более чем у 2 млрд человек по всему миру, большинство из которых — женщины и дети. Согласно опубликованному масштабному

исследованию глобального бремени болезней за период с 1990 по 2016 г., ЖДА является одной из пяти основных причин сокращения продолжительности активной жизни, а у женщин — первой причиной [1].

По данным Росстата, в Российской Федерации наблюдается высокая распространенность анемии: в 2020 г. заболевание было зарегистрировано у 1406,8 тыс. человек, впервые диагноз анемии установлен у 438,9 тыс. человек [2].

Лапинский Игорь Вадимович / Lapinskii, I.V. — E-mail: lapinsky85@yandex.ru



Среди регионов Российской Федерации наибольшая распространенность анемии на 100 тыс. населения в 2020 г. зафиксирована в Приволжском (1207,3), Сибирском (1089,1) и Уральском (1057,4) федеральных округах [2].

Наиболее часто с проблемой ЖДА в амбулаторной практике сталкиваются терапевты, врачи общей практики, гематологи и акушеры-гинекологи женских консультаций. Среди женщин с завершившейся беременностью анемией, по данным 2020 г., страдали 35,5% [2]. Нередко ЖДА встречается и в практике врачей-гастроэнтерологов, поскольку практически любое эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) может стать причиной хронической кровопотери и привести к развитию анемического синдрома [3].

Верификация этиологии хронических анемий нередко представляет значительную сложность, а значит, трудности возникают и при постановке верного диагноза и выборе эффективной терапии. В первую очередь это относится к пациентам, имеющим одно или несколько заболеваний, объясняющих наличие анемии [4]. В таких ситуациях можно упустить еще одну, более редкую причину ЖДА, например острую или хроническую кровопотерю из ангиоэктазий слизистой оболочки желудка.

Эктазия вен антрального отдела желудка (Gastric Antral Vascular Ectasia), или GAVE-синдром, впервые описана J.A. Rider и соавт. в 1953 г. как «эрозивный тип гастрита с выраженной вено-капиллярной эктазией» [5]. Заболевание также часто называют «арбузным» желудком (“watermelon” stomach) из-за характерной эндоскопической картины. Современное описание «арбузного» желудка сделано М. Jabbari и соавт. в 1984 г. на примере трех пациентов с тяжелой, резистентной к терапии ЖДА, у которых при эндоскопическом исследовании выявили в антральном отделе желудка продольно расположенные «колонны» сосудов в слизистой оболочке [6]. Типичной локализацией ангиоэктазий считается антральный отдел желудка, однако в настоящее время описаны аналогичные изменения и в других отделах ЖКТ — в кардиальном отделе желудка, двенадцатиперстной, тощей и прямой кишке [7].

GAVE-синдром считается редким заболеванием, этиология и патогенез которого не до конца ясны. Обращает на себя внимание частая ассоциация GAVE-синдрома с системными заболеваниями соединительной ткани (системной склеродермией, синдромом Рейно), циррозом печени, хроническими болезнями почек, семейной средиземноморской лихорадкой [8]. В настоящее время основными механизмами формирования GAVE считают нарушения двигательной активности антрального отдела желудка, которые приводят к хронической травматизации слизистой и индуцируют последующую фибромышечную гиперплазию подслизистого слоя и дилатацию капилляров слизистой оболочки [9].

Основные клинические проявления GAVE-синдрома — хроническая ЖДА или манифестное желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК). Считается, что GAVE становится причиной примерно 4% неварикозных кровотечений из верхних отделов ЖКТ [10]. Некоторые авторы отмечают, что GAVE является значимой причиной тяжелых кровопотерь у пожилых пациентов (преимущественно у женщин — до 71%) [11]. В то же время истинная частота ЖКК, обусловленных GAVE, может быть выше. Недиагностированный GAVE-синдром как причину ЖКК можно найти в разделах «другие причины» (2–7%), «неустановленные причины» (до 25%) или среди сочетанных причин острых кровотечений (16–20% от всех случаев) [12].

Диагностика GAVE основана на данных эндоскопии, подтвержденных результатами гистологического исследования. Эндоскопическая картина характеризуется патогномичным рисунком, представленным красными пятнами, которые организованы в полосы, радиально распространяющиеся от пилорического жома, — «арбузный» желудок, реже встречается диффузное поражение («сотовый» желудок, “honeycomb” stomach) [13].

Гистологическая картина GAVE характеризуется эктазией капиллярных сосудов слизистой оболочки, фокальным тромбозом, пролиферацией веретенообразных клеток (гиперплазией гладкомышечных клеток и миофибробластов) и фиброгиалинозом. Еще в 1989 г. J.H. Gilliam и соавт. предложили балльную систему гистологической диагностики GAVE, включающую два критерия: сосудистую эктазию и/или фибриновые тромбы в сочетании с пролиферацией веретенообразных клеток (Gilliam's score). Дополненная впоследствии третьим параметром — фиброгиалинозом, — она получила название GAVE score [7, 8, 13, 14].

Шкала GAVE с точностью до 80% позволяет решать одну из наиболее важных диагностических задач — дифференцировать GAVE и портальную гастропатию, что особенно актуально для пациентов с циррозом печени. По данным некоторых авторов, частота ассоциации GAVE с циррозом печени может достигать 30%. Вместе с тем необходимость четкой идентификации этих состояний обусловлена различиями в терапевтических подходах [8, 10, 15].

Лечение GAVE-синдрома включает медикаментозную терапию, различные виды эндоскопического воздействия и хирургические вмешательства. Лекарственная терапия основана на применении октреотида, талидомида, транексамовой кислоты, эстроген-прогестероновых препаратов. Работы по изучению различных медикаментозных подходов продемонстрировали определенный эффект у отдельных категорий пациентов, но проводились на небольших выборках и не показали достаточную надежность и безопасность [16, 17].

Хирургическое лечение в виде резекции антрального отдела желудка в настоящее время не находит широкого применения в клинической практике. Хирургические методы используют только в случаях рефрактерности к другим способам лечения, так как они сопряжены с высокими показателями осложнений и летальности [18].

Основа современного подхода к лечению GAVE — методы эндоскопического воздействия. Обсуждаются возможности и преимущества и недостатки лазерной коагуляции, криотерапии, аргоноплазменной коагуляции (АПК), радиочастотной абляции, склеротерапии, лигирования резиновыми кольцами, баллонной остановки кровотечений [19–22]. Показаны высокие эффективность и безопасность эндоскопического лечения с помощью АПК, что позволяет использовать ее в качестве терапии первой линии у пациентов с GAVE-синдромом, осложненным кровотечением. Однако, по данным ряда авторов, повторные ЖКК после процедуры наблюдаются в 35–78,9% случаев [19, 20, 23].

В качестве иллюстрации вышеизложенного представляем описание клинического случая.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

*Пациентка К., 55 лет, поступила в отделение гастроэнтерологии клиники им. Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России в июне 2019 г. с диагнозом хронической ЖДА для проведения углубленного обследования и уточнения этиологии анемического синдрома.*

Из анамнеза известно, что снижение уровня гемоглобина до 80 г/л у нее впервые зафиксировано в 2012 г. При обследовании в 2013 г. выявлена язва луковицы двенадцатиперстной кишки и предположена связь анемии с рецидивирующими субклиническими кровотечениями язвенного генеза. После проведенного лечения язва зажила с исходом в рубцевание. На фоне терапии препаратами железа уровень гемоглобина был скорректирован до 100–110 г/л.

В последующие 1,5 года при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) неоднократно находили эрозии желудка, которые расценивались как поражение, индуцированное приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) по поводу болевого синдрома, обусловленного двусторонним коксартрозом. В этот же период у пациентки обнаруживали положительную реакцию в кале на скрытую кровь (вне приема препаратов железа), однако клинически выраженные признаки кровотечения ни разу не зарегистрированы.

Уровень гемоглобина варьировал в пределах 80–100 г/л. Для уточнения причины рецидивирующей анемии в 2014 г. в плановом порядке выполнена видеоколоноскопия — патологических изменений не было.

У пациентки в 2014 г. также впервые обнаружено повышение концентрации креатинина сыворотки крови до 159 мкмоль/л, снизилась эффективность терапии препаратами железа — уровень гемоглобина не повышался более 90 г/л, сохранялся дефицит сывороточного железа. В 2015 г. пациентку обследовали в нефрологическом отделении, по результатам обследования установлен диагноз: *Интерстициальный нефрит, НПВП-индуцированный*. После подтверждения низкой концентрации эритропоэтина на пациентка в течение нескольких лет получала препараты эритропоэтина с положительным эффектом (уровень гемоглобина повышался до 115 г/л).

В течение 2016 г. пациентка дважды была госпитализирована в стационар с прогрессирующей слабостью, ограничением физической активности, снижением работоспособности. Диагностирована анемия тяжелой степени с уровнем гемоглобина до 64–67 г/л, выполнялись гемотрансфузии, парентерально вводились препараты железа. В последующие 3 года продолжались плановая терапия эритропоэтином, курсовой прием препаратов железа, ингибиторов протонной помпы.

В 2019 г. из-за прогрессирующего снижения толерантности к физической нагрузке больная обратилась в приемное отделение стационара и после осмотра была госпитализирована в отделение гастроэнтерологии.

На момент поступления предъявляла жалобы на одышку при бытовой физической нагрузке, общую слабость, быструю утомляемость, головокружение при резком изменении положения тела. При объективном обследовании состояние средней тяжести, сознание ясное, положение активное. Кожные покровы бледные, обычной влажности, тургор снижен. Периферических отеков нет. Границы относительной и абсолютной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца ритмичные, приглушенные, на верхушке сердца выслушивался функциональный систолический шум. Частота сердечных сокращений — 84 удара в минуту, артериальное давление — 105/65 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, побочные дыхательные шумы не выслушивались.

Живот симметрично участвовал в акте дыхания, мягкий, безболезненный, патологические образования не пальпировались. Печень перкуторно не увеличена, край расположен на уровне реберной дуги. Селезенка не пальпировалась.

При лабораторном обследовании получены следующие результаты: снижение уровня гемоглобина до 70 г/л (цветовой показатель — 0,63, гематокрит — 0,23 л/л), концентрация креатинина — 234 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — 20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, содержание железа — 3,7 мкмоль/л. В анализе кала — положительная реакция на скрытую кровь (иммунохроматографическое исследование).

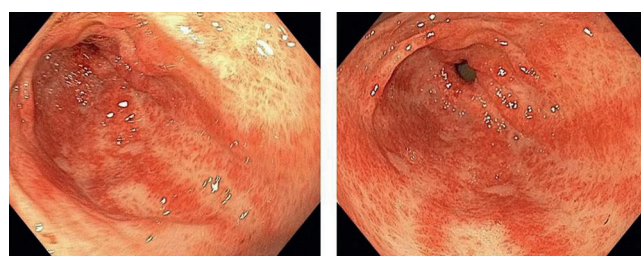
При ЭГДС слизистая в антральном отделе желудка ярко очагово гиперемирована, отечна, контактно ранима, в данной зоне определялись эктазированные сосуды, организованные в радиальные полосы, распространявшиеся от привратника в антральный отдел (рис. 1). Пациентку перевели в хирургическое отделение стационара, где выполнена АПК ангиодисплазий антрального отдела желудка. На рисунке 2 представлена эндоскопическая картина антрального отдела желудка после выполнения процедуры.

В течение последующих 3 лет пациентка трижды госпитализировалась в клинику им. Петра Великого с анемическим синдромом тяжелой степени, рецидивами ЖКК (январь 2020 г., июль 2022 г., февраль 2023 г.), выполнялись АПК и эндоскопическая остановка кровотечения, проводилась консервативная терапия GAVE транексамовой кислотой, повторные гемотрансфузии.

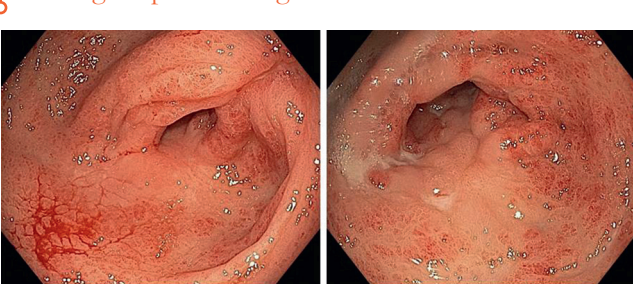
В марте 2023 г. больная госпитализирована с нарастающими клиническими проявлениями анемического синдрома (одышкой, слабостью, головокружением). В анализе крови анемия тяжелой степени без признаков микроцитоза: уровень гемоглобина — 44 г/л, эритроциты —  $1,36 \times 10^9$ , гематокрит — 0,13 л/л, MCV — 95,2 фл, MCH — 32,8 пг.

**Рис. 1.** Эндоскопическая картина антрального отдела желудка пациентки К. при первичном обследовании. Здесь и далее в статье иллюстрации авторов

**Fig. 1.** Patient's K. endoscopic picture of the antral stomach at the initial examination. All photos in the paper courtesy of the authors



**Рис. 2.** Эндоскопическая картина у пациентки К. после аргонплазменной коагуляции



В период с 14 по 28 марта 2023 г., несмотря на проводимую терапию, в т. ч. гемотрансфузии, сохранялась анемия тяжелой степени. Было принято решение о проведении оперативного вмешательства, и 29.03.2023 г. выполнена операция — дистальная резекция 2/3 желудка по Бильрот II в модификации Гофмейстера — Финстерера. В операционном материале в середине резецированного фрагмента — язвенный дефект 1,5 × 0,9 см с неровными краями, со свертками крови, глубиной до подслизистой основы, в 3 см от язвы слизистая с точечными кровоизлияниями на площади 4,0 × 2,5 см. Гистологическое исследование показало фиброзно-мышечную гипертрофию, полнокровные сосуды капиллярного типа с гиалинозом, хроническую язву желудка.

В послеоперационном периоде состояние пациентки оставалось тяжелым, возникли рецидивы ЖКК, в том числе кишечное кровотечение (стул со сгустками крови). При видеокOLONоскопии сосудистый рисунок левой половины толстой кишки изменен, местами с расширенными сосудами, с множественными внутрислизистыми геморрагиями, слизистая ранима, отечна, с единичными белыми рубцами (рис. 3), согласно гистологическому исследованию, фиброз стромы, умеренная лимфоплазмоцитарная инфильтрация.

В дальнейшем на фоне общего тяжелого состояния появились и стали нарастать признаки системного воспаления, синдрома диссеминированного сосудистого свертывания, почечного поражения (снижение СКФ до 18 мл/мин), дыхательной недостаточности (на фоне двусторонней гиповентиляционной пневмонии), что привело к летальному исходу, несмотря на проводимую терапию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эктазия вен антрального отдела желудка (GAVE-синдром) — редкая, но клинически значимая причина ЖКК из верхних отделов ЖКТ. GAVE-синдром может протекать бессимптомно или сопровождаться клинической картиной анемии или явного кровотечения.

В отношении ЖДА в реальной клинической практике в силу разных причин не учитываются возможные «подводные камни, рифы и мели», недооценка которых может привести определенные сложности в процесс дифференциальной диагностики и лечения.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Оганезова И.А., Бубякина В.Н., Петренко В.В., Филь Т.С., Лапинский И.В. — обследование и лечение пациентки, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Бакулин И.Г. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Oganezova, I.A., Bubyakina, V.N., Petrenko, V.V., Fil, T.S., Lapinskii, I.V. — examination and treatment of the patient, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript; Bakulin, I.G. — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, checking critical content, approving the manuscript for publication.

## Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

## Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентки.  
The study was conducted with the informed consent of the patient.

## Об авторах / About the authors

Оганезова Инна Андреевна / Oganezova, I.A. — профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рыса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, д. м. н., профессор. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY.RU SPIN: 4981-9153. <https://orcid.org/0000-0003-0844-4469>. E-mail: oganezova@rambler.ru

**Рис. 3.** ВидеокOLONоскопия пациентки К. Ангиоэктазии слизистой сигмовидной кишки  
**Fig. 3.** Colonoscopy of patient K. Angioectasia of sigmoid intestine mucosa



Приведенный клинический случай наглядно демонстрирует сложный путь к диагнозу GAVE-синдрома, который был окончательно верифицирован спустя 7 лет наблюдения за пациенткой с тяжелой, рефрактерной к терапии ЖДА, только когда сформировалась типичная эндоскопическая картина ангиоэктазий в антральном отделе желудка, организованных в радиальные полосы, — «арбузный» желудок.

Итак, процесс установления правильного диагноза длителен, а выбор оптимальной тактики лечения остается сложной задачей. Эндоскопическое лечение с использованием АПК считается терапией первой линии у пациентов с GAVE-синдромом, однако большинство авторов подтверждают высокую частоту рецидивов ЖКК после выполнения процедуры. У нашей пациентки мы наблюдали рецидивирующие ЖКК, несмотря на повторные эндоскопические вмешательства. Вероятно, подобная рефрактерность может быть обусловлена выраженной фиброзно-мышечной гипертрофией и гиалинозом сосудов слизистой оболочки.



Бубякина Валерия Николаевна / Bubyakina, V.N. — к. м. н., врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения клиники имени Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY.RU SPIN: 3921-0602. E-mail: Valeriya.Bubyakina@szgmu.ru


Петренко Валентин Валерьевич / Petrenko, V.V. — к. м. н., врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения клиники имени Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY.RU SPIN: 5462-4229. E-mail: Valentin.Petrenko@szgmu.ru

Филь Татьяна Сергеевна / Fil, T.S. — к. м. н., заведующий гастроэнтерологическим отделением клиники имени Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY.RU SPIN: 8040-8116. <https://orcid.org/0000-0002-2859-4942>. E-mail: Tatyana.Fil@szgmu.ru

Бакулин Игорь Геннадьевич / Bakulin, I.G. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY.RU SPIN: 5283-2032. <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>. E-mail: igbakulin@yandex.ru

Лапинский Игорь Вадимович / Lapinskii, I.V. — к. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY.RU SPIN: 4531-2349. <https://orcid.org/0000-0002-1998-4084>. E-mail: lapinsky85@yandex.ru

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–59. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
- Драпкина О.М., Авалуева Е.Б., Бакулин И.Г., Виноградова М.А. и др. Ведение пациентов с железодефицитной анемией на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи: практическое руководство. М.; 2022. 88 с. Drapkina O.M., Avalueva E.B., Bakulin I.G., Vinogradova M.A. et al. Management of patients with iron deficiency anemia at the stage of primary health care: a practical guide. М.; 2022. 88 p. (in Russian). DOI: 10.15829/ROPNIZ-zda-2022
- Трухан Д.И., Деговцов Е.Н., Никоненко В.А., Самойлов Д.В. Железодефицитная анемия в практике гастроэнтеролога и хирурга: актуальные аспекты диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):71–7. Trukhan D.I., Degovtsov E.N., Nikonenko V.A., Samoilov D.V. Iron deficiency anemia in the practice of a gastroenterologist and surgeon: current aspects of diagnostics and treatment. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):71–7. (in Russian). DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200357
- Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133(1):30–9. DOI: 10.1182/blood-2018-05-815944
- Rider J.A., Klotz A.P., Kirsner J.B. Gastritis with veno-capillary ectasia as a source of massive gastric hemorrhage. *Gastroenterology*. 1953;24(1):118–23. DOI: 10.1016/S0016-5085(53)80070-3
- Jabbari M., Cherry R., Lough J.O., Daly D.S. et al. Gastric antral vascular ectasia: the watermelon stomach. *Gastroenterology*. 1984;87(5):1165–70.
- Alkhormi A.M., Memon M.Y., Alqarawi A. Gastric antral vascular ectasia: a case report and literature review. *J. Transl. Int. Med*. 2018;6(1):47–51. DOI: 10.2478/jtim-2018-0010
- Fortuna L., Bottari A., Bisogni D., Coratti F. et al. Gastric antral vascular ectasia (GAVE) a case report, review of the literature and update of techniques. *Int. J. Surg. Case Rep*. 2022;98:107474. DOI: 10.1016/j.ijscr.2022.107474
- Hsu W.H., Wang Y.K., Hsieh M.S., Kuo F.C. et al. Insights into the management of gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach). *Ther. Adv. Gastroenterol*. 2018;11. DOI: 10.1177/1756283X17747471
- Aryan M., Jariwala R., Alkurd B., Peter S. et al. The misclassification of gastric antral vascular ectasia. *J. Clin. Transl. Res*. 2022;8(3): 218–23. DOI: 10.18053/jctres.08.202203.008
- Nguyen H., Le C., Nguyen H. Gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) — an enigmatic and often-overlooked cause of gastrointestinal bleeding in the elderly. *Perm. J*. 2009;13(4): 46–9. DOI: 10.7812/tpp/09-055
- Gralnek I.M., Dumonceau J.M., Kuipers E.J., Lanas A. et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(10):a1–46. DOI: 10.1055/s-0034-1393172
- Fuccio L., Mussetto A., Laterza L., Eusebi L.H. et al. Diagnosis and management of gastric antral vascular ectasia. *World J. Gastrointest. Endosc*. 2013;5(1):6–13. DOI: 10.4253/wjge.v5.i1.6
- Gilliam J.H. 3rd, Geisinger K.R., Wu W.C., Weidner N. et al. Endoscopic biopsy is diagnostic in gastric antral vascular ectasia. The “watermelon stomach”. *Dig. Dis. Sci*. 1989;34(6):885–8. DOI: 10.1007/BF01540274
- Олевская Е.Р., Тарасов А.Н. Эктазия вен антрального отдела желудка. Клиническая медицина. 2016;94(9):693–6. Olevskaya E.R., Tarasov A.N. Venous ectasia of gastric antrum. *Clinical Medicine*. 2016;94(9):693–6. (in Russian). DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-9-693-696
- Peng M., Guo X., Yi F., Romeiro F.G. et al. Pharmacotherapy for the treatment of gastric antral vascular ectasia: a narrative review. *Adv. Ther*. 2021;38(10):5065–77. DOI: 10.1007/s12325-021-01912-6
- Aveiro M., Rodrigues T., Rabadão T., Ferreira F. et al. The use of thalidomide in severe refractory anaemia due to gastric antral vascular ectasia (GAVE) in cirrhosis? *Eur. J. Case Rep. Intern. Med*. 2020;7(12):002099. DOI: 10.12890/2020\_002099
- Kichloo A., Solanki D., Singh J., Dahiya D.S. et al. Gastric antral vascular ectasia: trends of hospitalizations, biodemographic characteristics, and outcomes with watermelon stomach. *Gastroenterology Res*. 2021;14(2):104–11. DOI: 10.14740/gr1380
- Олевская Е.Р., Тарасов А.Н. Использование различных эндоскопических технологий в лечении GAVE-синдрома. Эндоскопическая хирургия. 2016;2:42–44. Olevskaya E.R., Tarasov A.N. Application of various endoscopic techniques in the treatment of GAVE-syndrome. *Endoscopic Surgery*. 2016;2:42–4. (in Russian). DOI: 10.17116/endoskop201622242-44
- Zepeda-Gómez S. Endoscopic treatment for gastric antral vascular ectasia: current options. *GE Port. J. Gastroenterol*. 2017;24(4): 176–82. DOI: 10.1159/000453271
- Tantau M., Crisan D. Is endoscopic band ligation the gold standard for gastric antral vascular ectasia? *Endosc. Int. Open*. 2019;7(12):E1630–1. DOI: 10.1055/a-1006-2763
- Senzolo M., Realdon S., Zanetto A., Simoncin B. et al. Endoscopic radiofrequency ablation for the treatment of severe gastric antral vascular ectasia in patients with cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2021;33(11):1414–19. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001889
- Kwon H.J., Lee S.H., Cho J.H. Influences of etiology and endoscopic appearance on the long-term outcomes of gastric antral vascular ectasia. *World J. Clin. Cases*. 2022;10(18):6050–9. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i18.6050 

Поступила / Received: 05.12.2023

Принята к публикации / Accepted: 05.02.2024



# Сочетание синдрома Жильбера и гемохроматоза у пациентки с цитоллизом и гипербилирубинемией

Е.С. Бодрягина<sup>1</sup> ✉, Д.Р. Акберова<sup>1</sup>, А.М. Нигматуллина<sup>1</sup>, У.Ф. Искандерзаде<sup>1</sup>, Д.И. Габелко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Казань

<sup>2</sup> ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, г. Казань

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи.** Ознакомить читателей с клиническим случаем сочетания синдрома Жильбера с первичным гемохроматозом.

**Основные положения.** В статье приводится клинический пример, демонстрирующий сложность диагностики заболеваний, обусловленных генетическим полиморфизмом. Обследование пациентки выявило нарушение функции печени, повышение содержания гемоглобина, сывороточного железа, коэффициента насыщения трансферрина железом, что позволило заподозрить наличие синдрома Жильбера и первичного гемохроматоза. Эти диагнозы были подтверждены генетическими исследованиями.

**Заключение.** Диагностика причин поражения печени требует в первую очередь исключения наиболее вероятных из них, однако следует иметь в виду возможность продолжения поиска причин заболевания с применением специфических методов исследования.

**Ключевые слова:** синдром Жильбера, наследственный гемохроматоз, цитоллиз, гипербилирубинемия, гепатит.

**Для цитирования:** Бодрягина Е.С., Акберова Д.Р., Нигматуллина А.М., Искандерзаде У.Ф., Габелко Д.И. Сочетание синдрома Жильбера и гемохроматоза у пациентки с цитоллизом и гипербилирубинемией. Доктор.Ру. 2024;23(1):73–76. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-73-76

## Gilbert's Syndrome and Hemochromatosis in a Patient with Cytolysis and Hyperbilirubinemia

E.S. Bodryagina<sup>1</sup> ✉, D.R. Akberova<sup>1</sup>, A.M. Nigmatullina<sup>1</sup>, U.F. Iskanderzade<sup>1</sup>, D.I. Gabelko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University; 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation 420012

<sup>2</sup> Kazan Federal University; 2 N. Ershov Str., Kazan, Russian Federation 420061

## ABSTRACT

**Aim.** To present a clinical case of the combination of Gilbert's syndrome and primary hemochromatosis.

**Key points.** The article presents a clinical example demonstrating the complexity of diagnosing diseases caused by genetic polymorphism. Examination of the patient revealed impaired liver function, elevated levels of hemoglobin, serum iron, and transferrin saturation with iron, which led to suspicion of Gilbert's syndrome and primary hemochromatosis. These diagnoses were confirmed by genetic testing.

**Conclusion.** Diagnosis of the causes of liver damage requires first and foremost exclusion of the most likely ones, but it is important to keep in mind the possibility of continuing the search for the causes of the disease using specific diagnostic methods.

**Keywords:** Gilbert's syndrome, hereditary hemochromatosis, cytolysis, hyperbilirubinemia, hepatitis.

**For citation:** Bodryagina E.S., Akberova D.R., Nigmatullina A.M., Iskanderzade U.F., Gabelko D.I. Gilbert's syndrome and hemochromatosis in a patient with cytolysis and hyperbilirubinemia. Doctor.Ru. 2024;23(1):73–76. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-73-76

## ВВЕДЕНИЕ

Поражение печени чаще всего проявляется комплексом клинических и лабораторных симптомов: желтухой, гипербилирубинемией, цитоллизом, холестазом, гипопроteinемией, гепатомегалией. Вариабельность и выраженность имеющихся у пациентов изменений обуславливают необходимость проведения тщательного диагностического поиска.

Среди врожденных состояний, характеризующихся нарушением захвата билирубина, наиболее часто встречается синдром Жильбера (СЖ) — распространенная патология с аутомно-рецессивным типом наследования. Это доброкачественное наследственное заболевание, сопровождающееся изолированным повышением уровня неконъюгированного билирубина в крови [1].

В настоящее время известны биохимические и генетические механизмы появления СЖ [2]. Ген *UGT1A1* локализуется в длинном плече 2-й хромосомы в позиции 37.1 (2q37.1) [3]. При СЖ обнаруживается инсерция дополнительного динуклеотида с различным числом тимидин-аденин повто-

ров (ТА) в промоторной области гена. В здоровой популяции встречается 6 tandemных повторов, в большинстве случаев СЖ их число увеличивается до 7 повторов. Гомозиготное носительство данной аллели (более 50%) приводит к снижению активности уридинфосфат-глюкуронозил-трансферазы (УДФ-ГТ), чьей функцией является глюкуронирование свободной фракции билирубина гепатоцитами с превращением его в конъюгированный [4, 5].

Данный синдром встречается примерно у 10% населения, обычно в возрасте 20–30 лет и у подростков, среди лиц европеоидной расы распространенность составляет около 2–10% [1], несколько чаще — у мужчин [6, 7], что, вероятно, связано с возможным ингибирующим действием тестостерона на фермент УДФ-ГТ1, расщепляющий билирубин [8].

Клиническая симптоматика достаточно разнообразна: иктеричность склер, кожи и слизистых оболочек различной степени выраженности (частичное поражение стоп, ладоней, подмышечных впадин и носогубного треугольника), ксантелазмы век, диспептические явления, астеновегетативный

✉ Бодрягина Евгения Сергеевна / Bodryagina, E.S. — E-mail: snezenka@rambler.ru

синдром [6, 9]. Эпизоды желтухи могут провоцироваться тяжелой физической нагрузкой, голоданием, бессонницей, приемом алкоголя, обезвоживанием, хирургическими вмешательствами и сопутствующими заболеваниями [1, 6].

Неспецифическим маркером служит повышение концентрации общего билирубина до 34,2–85,5 мкмоль/л за счет его непрямой фракции. Остальные показатели печеночных ферментов и синтетической функции печени, как правило, находятся в пределах нормы [10], однако возможны наличие диспротеинемии и повышение концентрации общего белка.

«Золотым стандартом» диагностики СЖ является молекулярно-генетическое исследование промоторной области гена *UGT1A1* с определением числа ТА-повторов в гене *UGT1A1* методом полимеразной цепной реакции [4], для чего используется геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови [5]. В качестве дополнительных методов обследования могут использоваться тест с голоданием, никотиновый тест, тест с фенобарбиталом. Можно применять и тонкослойную хроматографию, которая выявляет значительно бóльшую частоту повышения уровня неконъюгированного билирубина у пациентов с СЖ, чем у больных, страдающих хроническим гепатитом или гемолитическими желтухами [11].

Поскольку СЖ, как правило, не влияет на продолжительность жизни, основной подход к терапии данного состояния — это обучение пациента избегать факторов риска, способствующих усилению гипербилирубинемии и желтухи, с целью снижения беспокойства и повышения качества его жизни [12].

Следующим распространенным симптомом поражения печени является цитоллиз, который может встречаться при различных патологиях, одна из которых — гемохроматоз.

Первичный гемохроматоз — болезнь накопления гемосидерина, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу и связанная с дефектом ферментов тонкой кишки, приводящая к патологическому отложению гемосидерина в печени, поджелудочной железе и других органах [13]. Существует несколько типов первичного гемохроматоза, самый распространенный — 1-й тип, связанный с мутацией *HFE*-гена, расположенного на коротком плече 6-й хромосомы (около 85% всех случаев гемохроматоза) [14].

В развитии наследственного гемохроматоза выделяют несколько стадий: латентная характеризуется наличием генетического дефекта и отсутствием синдрома перегрузки железом; бессимптомная стадия — изменения лабораторных показателей, свидетельствующие о наличии синдрома перегрузки железом; малосимптомная стадия протекает с первыми клиническими проявлениями синдрома перегрузки железом и астеническим синдромом; на клинически манифестной стадии появляются симптомы поражения органов-мишеней [15].

Чаще всего диагноз выставляется на развернутой стадии заболевания, когда наблюдается классическая триада: пигментация кожи (грифельно-серый цвет с коричневым оттенком), цирроз печени и сахарный диабет. У трети пациентов возможны клинические проявления поражения сердца — кардиомиопатии. В терминальной стадии гемохроматоза наблюдаются признаки декомпенсации органов и систем в виде портальной гипертензии, печеночно-клеточной, сердечной недостаточности, диабетической комы [16].

Лабораторные критерии перегрузки железом включают стойкое повышение содержания сывороточного ферритина выше 1000 мкг/л, коэффициента насыщения трансферрина

железом более 60%, экскреции железа с мочой и снижение содержания трансферрина и общей железосвязывающей способности сыворотки [17]. В настоящее время для диагностики наследственного гемохроматоза используется метод молекулярно-генетического тестирования на наличие мутаций C282Y и H63D гена *HFE*: если обследуемый является гомозиготным носителем мутантного гена C282Y или смешанным гетерозиготным носителем C282Y/H63D, то диагноз гемохроматоза можно считать установленным [15].

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

*Пациентка Н.*, 50 лет, обратилась к гастроэнтерологу амбулаторного приема в частную клинику осенью 2022 г. с жалобами на периодическую желтуху, постоянную слабость, ощущение тяжести в правом подреберье, не связанное с приемом пищи.

Из анамнеза стало известно, что данные симптомы пациентка отмечала в течение года, однако при анализе медицинской документации выяснилось, что уже в течение последних шести лет у нее наблюдалось периодическое повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), уровня общего билирубина; при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости выявлены увеличение размеров печени, признаки диффузного стеатоза, сладж желчного пузыря.

В связи с этим пациентка периодически обращалась к врачам, ей назначали симптоматическое лечение, на фоне которого наступало улучшение состояния и нормализовались лабораторные показатели. У больной в анамнезе отсутствовали сахарный диабет, оперативные вмешательства, длительный прием высоких доз лекарственных препаратов, аутоиммунные заболевания.

При объективном осмотре состояние пациентки было удовлетворительным, сознание — ясным; рост — 169 см, масса — 75 кг, индекс массы тела — 26,3 кг/м<sup>2</sup> (избыточная масса тела). Кожные покровы на момент осмотра — физиологической окраски, наблюдалась субиктеричность склер. Пальпация живота безболезненная, не выявлены увеличение размеров печени и селезенки, признаки асцита, отеки. Артериальное давление — 136/83 мм рт. ст., пульс — 78 уд/мин.

С учетом найденных изменений начат диагностический поиск причины поражения печени. Исключены маркеры хронических вирусных гепатитов В и С методом полимеразной цепной реакции. На основании данных анамнеза и лабораторно-инструментальных исследований, физикального осмотра алкогольное поражение печени также исключено. В липидограмме — повышение уровня общего холестерина до 7,07 мкмоль/л за счет липопротеинов низкой плотности, индекс атерогенности составил 3,6, уровень триглицеридов был в пределах нормы, на основании чего диагностирована дислипидемия типа 2а. Концентрация глюкозы в крови — 5,5 мкмоль/л, инсулина — 9 мкЕд/мл.

Из хронических заболеваний у пациентки имелась гипертоническая болезнь 2-й стадии и умеренного риска, в связи с этим она постоянно принимала лизиноприл и телмисартан.

УЗИ показало признаки стеатоза печени и умеренной гепатомегалии, эластометрия не проводилась.

У пациентки предположили наличие неалкогольной жировой болезни печени в стадии гепатита, назначена терапия урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) в дозе 10 мг/кг на протяжении двух месяцев. На фоне терапии цитоллиз сохранялся, а затем и усилился: АЛТ — 197 Е/л (5N), АСТ — 110 Е/л (3N). Кроме того, выявлены гипербилирубинемия (содержание общего билирубина — 24,5 мкмоль/л, неконъюгированного

билирубина — 19 мкмоль/л), синдром холестаза ( $\gamma$ -глутамилтранспептидаза — 3N, щелочная фосфатаза — 2N).

В связи с сохранявшимися клинико-лабораторными изменениями больной назначена комбинированная терапия УДХК и адеметионином, однако данное лечение не привело к положительной динамике.

Поскольку лабораторные изменения сохранялись, был возобновлен диагностический поиск этиологии заболевания. Исключены аутоиммунные поражения печени: антимитохондриальные, антинуклеарные антитела, антитела к гладкой мускулатуре, микросомам печени и почек, цитоплазме нейтрофилов оказались отрицательными. Уровень церулоплазмينا также находился в пределах нормы.

Между тем общий анализ крови показал достаточно высокий уровень гемоглобина — 145 г/л, эритроциты —  $4,66 \times 10^{12}$ /л, что наряду с длительной гипербилирубинемией натолкнуло на мысль о возможном наличии у пациентки СЖ. Однако с учетом отсутствия эффекта от монотерапии УДХК, а в последующем комбинации УДХК с адеметионином высказано предположение о наличии второго этиологического фактора поражения печени.

Дополнительное обследование выявило повышенный уровень сывороточного железа — 37 мкмоль/л, а также увеличение коэффициента насыщения трансферрина железом до 56,6%, что могло быть симптомом гемохроматоза, при этом вторичные причины перегрузки железом были исключены.

В связи с имевшимися изменениями больной назначили генетическое исследование на СЖ и гемохроматоз. Найдены аллели с семью ТА-повторами гена *UGT1A1* (7N/6N), что указывало на наличие СЖ. Обнаружен и полиморфизм гена *HFE* по генотипу C:G, что свидетельствовало о носительстве мутации гемохроматоза (легкая форма болезни).

После совместной консультации с генетиками выставлен клинический диагноз: *Наследственный гемохроматоз 1-го типа, носительство, с поражением печени. Синдром Жильбера.*

Так как клинические проявления СЖ были невыраженными и значительное повышение уровня билирубина отсутствовало, патогенетическое лечение СЖ не проводилось, пациентка получала гепатопротективную терапию. Для назначения лечения гемохроматоза пациентке рекомендована консультация гематолога для решения вопроса о необходимости хелатирования с последующим мониторингом показателей, отражающих степень перегрузки железом. На данный момент пациентка находится в процессе принятия этого решения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Патология печени характеризуется достаточно широким набором клинических и лабораторных изменений, среди которых наиболее часто встречаются гипербилирубинемия и синдром цитолиза.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Бодрягина Е.С. — обследование и лечение пациентки, разработка дизайна статьи, написание текста рукописи; Акберова Д.Р. — разработка дизайна статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Нигматуллина А.М., Искандерзаде У.Ф. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Габелко Д.И. — обследование пациентки, проверка критически важного содержания.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Bodyragina, E.S. — examination and treatment of the patient, development of article design, writing of manuscript text; Akberova, D.R. — development of article design, processing, analysis and interpretation of data, writing of manuscript text, approval of manuscript for publication; Nigmatullina, A.M., Iskanderzade, U.F. — review of publications on the topic of the article, writing of manuscript text; Gabelko, D.I. — examination of the patient, checking of critical content.

Существует несколько патогенетических механизмов развития гипербилирубинемии, как то избыточная продукция билирубина, нарушение переноса, захвата, конъюгации билирубина, снижение экскреции билирубина с желчью. Данные механизмы могут быть обусловлены и генетическими дефектами, и различными приобретенными заболеваниями. Поэтому следует помнить не только о поражении печени различной этиологии, но и о других состояниях [16, 18].

В описанном клиническом случае был проведен этиологический поиск: исключены вирусные гепатиты, алкогольное и аутоиммунное поражения печени. С учетом возраста пациентки, скудной клинической симптоматики, отсутствия ответа на проводимую гепатопротективную терапию, наличия синдромов цитолиза, холестаза, изменений показателей обмена железа проведена специфическая генетическая диагностика, которая позволила диагностировать СЖ и гемохроматоз.

По данным литературы, сочетание СЖ и первичного гемохроматоза встречается достаточно редко и, возможно, в ряде случаев остается недиагностированным, т. к. неспецифическая терапия одного из установленных генетических заболеваний может привести к положительной клинико-лабораторной динамике, что останавливает диагностический поиск [19].

Данное клиническое наблюдение демонстрирует сложность диагностического поиска причин поражения печени из-за неспецифичных клинико-лабораторных изменений, возраста пациентки, женского пола, отсутствия проявлений заболеваний в молодом возрасте, коморбидности.

При ведении таких больных основной целью врачей амбулаторного звена является подтверждение диагноза в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями, что на данный момент не представляет сложности, в частности благодаря широким возможностям генетической диагностики. В большинстве случаев СЖ не требуется проведение какой-либо специфической терапии, и основное лечение — это соблюдение пациентом рекомендаций по избеганию факторов, ухудшающих состояние. В случае с гемохроматозом терапией выбора является проведение хелатирования [17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исключение основных этиологических факторов при наличии признаков поражения печени должно быть первым шагом дифференциальной диагностики, особенно у коморбидных пациентов. Отсутствие убедительных данных об этиологии поражения печени служит основанием для поиска более редких причин имеющейся патологии с использованием не только рутинных методов исследования, но и специфических (в т. ч. генетических) анализов с целью ранней диагностики и назначения своевременного лечения.

## Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

## Информированное согласие / Informed consent

Пациентка подписала информированное согласие на публикацию данных.  
The patient signed informed consent for publication of data.

## Об авторах / About the authors

Бодрягина Евгения Сергеевна / Vodyagina, E.S. — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 7518-7885. <https://orcid.org/0000-0002-9120-3588>. E-mail: snezenka@rambler.ru


Акберова Диляра Рашатовна / Akberova, D.R. — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 7740-4376. <https://orcid.org/0000-0002-0109-0509>. E-mail: dile4ek@mail.ru

Нигматуллина Алия Марселевна / Nigmatullina, A.M. — студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. 420012 Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

Искандерзаде Улькер Фамил кызы / Iskanderzade, U.F. — студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

Габелко Денис Игоревич / Gabelko, D.I. — врач-генетик Медико-санитарной части ФГАУ ВО КФУ. 420061, Россия, г. Казань, ул. Н. Ершова, д. 2. <https://orcid.org/0000-0002-0806-1305>. E-mail: freeden777@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- King D., Armstrong M.J. Overview of Gilbert's syndrome. *Drug Therapeut. Bull.* 2019;57(2):27–31. DOI: 10.1136/dtb.2018.000028
- Wagner K.-H., Shiels R.G., Lang C.A., Seyed Khoei N. et al. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2018;55(2):129–39. DOI: 10.1080/10408363.2018.1428526
- Xiang G.Q., Sun F.R., Wang B.Y. Gilbert's syndrome: hyperbilirubinemia enemy or friend. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2021;29(10):1024–7. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200212-00041
- Мельникова Л.И., Ильченко Л.Ю., Дунаева Е.А., Козицына М.В. и др. Выявление синдрома Жильбера методом пиросеквенирования у пациентов в реальной клинической практике. Архив внутренней медицины. 2019;9(6):475–82. Melnikova L.I., Ilchenko L.Yu., Dunaeva E.A., Kozitsyna M.V. et al. Diagnosis of Gilbert's syndrome via pyrosequencing in clinical practice. *Russian Archives of Internal Medicine.* 2019. 2019;9(6):475–82. (in Russian). DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-475-482
- Сидоренко Д.В., Назаров В.Д., Волникова Е.Г., Кондрашева Е.А. и др. Зависимость биохимических показателей крови от различных генотипов гена UGT1A1, ассоциированного с синдромом Жильбера. Клиническая лабораторная диагностика. 2022;67(2):69–75. Sidorenko D.V., Nazarov V.D., Volnikova E.G., Kondrasheva E.A. et al. Dependence of blood biochemical parameters on various genotypes of the UGT1A1 gene associated with gilbert's syndrome. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2022;67(2):69–75. (in Russian). DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-2-69-75
- Асфандиярова Н.С., Якубовская А.Г. Доброкачественная гипербилирубинемия типа Жильбера. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2022;10(1):75–80. Asfandiayrova N.S., Yakubovskaya A.G. Benign hyperbilirubinemia of Gilbert type. *Science of the Young (Eruditio Juvenium).* 2022;10(1):75–80. (in Russian). DOI: 10.23888/НМЖ202210175-80
- Бодрягина Е.С., Акберова Д.Р., Мухаметова Д.Д., Абдулганиева Д.И. и др. Гендерные различия и клинические особенности заболеваний печени и желчевыводящих путей. Практическая медицина. 2021;19(4):93–8. Vodyagina E.S., Akberova D.R., Mukhametova D.D., Abdulganieva D.I. et al. Gender differences and clinical features of liver and biliary tract diseases. *Practical Medicine.* 2021;19(4):93–8. (in Russian). DOI: 10.32000/2072-1757-2021-4-93-98
- Степченков Р.П. Насколько опасным является синдром Жильбера. Справочник врача общей практики. 2021;10:8–12. Stepchenkov R.P. How dangerous Gilbert's syndrome is. *Journal of Family Medicine.* 2021;10:8–12. (in Russian). DOI: 10.33920/med-10-2110-01
- Бодрягина Е.С., Мухаметова Д.Д. Социо-демографические особенности пациентов с заболеваниями печени и желчевыводящих путей. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017;4:17–18. Vodyagina E.S., Mukhametova D.D. Socio-demographic features of patients with diseases of the liver and biliary tract. *Gastroenterology of St. Petersburg.* 2017;4:17–18. (in Russian)
- Kamal S., Abdelhakam S., Ghoraba D., Massoud Y. et al. The frequency, clinical course, and health related quality of life in adults with Gilbert's syndrome: a longitudinal study. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):22. DOI: 10.1186/s12876-019-0931-2
- Вовк Я.Р. Синдром Жильбера. Особенности клиники и диагностики. Авиценна. 2018;20:28–9. Vovk Ya.R. Gilbert's syndrome. Features of clinic and diagnostics. *Avicenna.* 2018;20:28–9. (in Russian)
- Düzenli T., Maden Ö., Tanoğlu A., Kaplan M. et al. Associations between Gilbert's syndrome and personality characteristics. *Trends Psychiatry Psychother.* 2021;43(2):151–8. DOI: 10.47626/2237-6089-2020-0003
- Katsarou M.S., Papasavva M., Latsi R., Drakoulis N. Hemochromatosis: hereditary hemochromatosis and HFE gene. *Vitam. Horm.* 2019;110:201–22. DOI: 10.1016/bs.vh.2019.01.010
- Комарова М.В., Ушакова О.В. Гемохроматоз: сложность диагностики. Клинические случаи из практики врача-терапевта. Здоровоохранение Дальнего Востока. 2019;3(81):43–5. Komarova M.V., Ushakova O.V. Hemochromatosis: the complexity of diagnosis. *Clinical cases from the practice of a general practitioner. Public Health of the Far East.* 2019;3(81):43–5. (in Russian). DOI: 10.33454/1728-1261-2019-3-43-45
- Циммерман Я.С. Первичный (наследственный) гемохроматоз. Клиническая медицина. 2017;95(6):513–18. Tsimmerman Ya.S. Primary (hereditary) hemochromatosis. *Clinical Medicine.* 2017;95(6):513–18. (in Russian). DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-6-513-518
- Голованова Е.В., Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Шапошникова Н.А. Наследственный гемохроматоз (клинические наблюдения). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;7(131):129–34. Golovanova E.V., Lazebnik L.B., Konev V.Yu., Shaposhnikova N.A. Hereditary hemochromatosis (clinical observations). *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2016;7(131):129–34. (in Russian)
- Савченко В.Г., Лукина Е.А., Сметанина Н.С., Цветаева Н.В. и др. Перегрузка железом: диагностика и лечение. Национальные клинические рекомендации. 2018. 14 с. Savchenko V.G., Lukina E.A., Smetanina N.S., Cvetaeva N.V. et al. Iron overload: diagnosis and treatment. *National Clinical Guidelines.* 2018. 14 p. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3759
- Абдулганиева Д.И., Акберова Д.Р. Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного гепатита. Доктор.Ру. 2019;3(158):27–32. Abdulganieva D.I., Akberova D.R. Clinical picture, diagnostics and treatment of autoimmune hepatitis. *Doctor.Ru.* 2019;3(158):27–32. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-27-32
- Wang X., Liu Y., Chang Y., Liu H. et al. Diagnosis and treatment of a 16-year-old Chinese patient with concurrent hereditary hemochromatosis and Gilbert's syndrome. *Eur. J. Med. Res.* 2014;19(1):51. DOI: 10.1186/s40001-014-0051-y 

Поступила / Received: 11.01.2023

Принята к публикации / Accepted: 26.04.2023



# AL-амилоидоз у пациентки с коморбидной патологией: сложности диагностики

А.Н. Максудова<sup>1</sup>, Т.Н. Халфина<sup>1</sup>✉, Г.И. Нуруллина<sup>1</sup>, Хидиятова А.Ф.<sup>1</sup>, Левина С.М.<sup>1</sup>, Г.М. Исламова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Казань

<sup>2</sup> ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; Россия, г. Казань

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи.** Рассмотреть сложности диагностики первичного AL-амилоидоза на примере клинического случая, проанализировать основные этапы диагностического поиска системного амилоидоза у пациентки с коморбидной патологией.

**Основные положения.** У пожилой пациентки с жалобами на генерализованные отеки, одышку, артериальную гипертензию на раннем этапе диагностического поиска предположили сердечный характер отеков и застойную сердечную недостаточность. С учетом наличия мочевого синдрома, азотемии, гипопропротеинемии, обнаруженных при первичном обследовании в районной больнице, пациентка была направлена в нефрологическое отделение Республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан, где в результате комплексного ступенчатого дообследования был верифицирован диагноз AL-амилоидоза с поражением почек, печени, сердца.

**Заключение.** Продемонстрирована сложность своевременной диагностики системного амилоидоза на примере установления его диагноза у пожилой пациентки с коморбидной патологией.

**Ключевые слова:** AL-амилоидоз, пожилой возраст, нефротический синдром.

**Для цитирования:** Максудова А.Н., Халфина Т.Н., Нуруллина Г.И., Хидиятова А.Ф., Левина С.М., Исламова Г.М. AL-амилоидоз у пациентки с коморбидной патологией: сложности диагностики. Доктор.Ру. 2024;23(1):77–81. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-77-81

## AL-amyloidosis in a Female Patient with a Comorbide Pathology: Challenges with Diagnosis

A.N. Maksudova<sup>1</sup>, T.N. Khalфина<sup>1</sup>✉, G.I. Nurullina<sup>1</sup>, A.F. Khidiyatova<sup>1</sup>, S.M. Levina<sup>1</sup>, G.M. Islamova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University; 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation 420012

<sup>2</sup> Republican Clinical Hospital; 138 Orenburgsky Highway, Kazan, Russian Federation 420064

## ABSTRACT

**Aim.** To discuss challenges with diagnosis of primary AL-amyloidosis as exemplified by a case study; to analyse the key steps of diagnostic search of systemic amyloidosis in a female patient with a comorbidity.

**Key points.** In an elderly woman complaining of generalised oedema, shortness of breath, arterial hypertension, at an early stage of diagnostic search, assumptions were made that her oedema was caused by cardiac disorders and that she had congestive heart failure. Given urinary syndrome, azotemia, hypoproteinaemia diagnosed during an initial examination in a district hospital, the patient was referred to the Nephrology Department of the Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, where a comprehensive staged follow-up examination confirmed AL-amyloidosis with kidney, liver, heart involvement.

**Conclusion.** We have demonstrated challenges with timely diagnosis of systemic amyloidosis as exemplified by a case study in an elderly patient with a comorbidity.

**Keywords:** AL-amyloidosis, elderly age, nephrotic syndrome.

**For citation:** Maksudova A.N., Khalфина T.N., Nurullina G.I., Khidiyatova A.F., Levina S.M., Islamova G.M. AL-amyloidosis in a female patient with a comorbide pathology: challenges with diagnosis. Doctor.Ru. 2024;23(1):77–81. (In Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-77-81

## ВВЕДЕНИЕ

Амилоидоз относится к гетерогенной группе заболеваний, в основе которых лежит патологическое образование, накопление и отложение аномальных фибриллярных белков в органах и тканях, что характеризуется системностью проявлений и многообразием клинической картины<sup>1</sup>.

Наиболее распространенной формой амилоидоза является AL-амилоидоз (AL-A), развивающийся вследствие плазмоклеточной дискразии, при которой плазматические клетки (реже В-лимфоциты) продуцируют моноклональные свободные лег-

кие цепи иммуноглобулинов, откладывающиеся в составе амилоида в различных органах [1]<sup>2</sup>. Заболеваемость AL-A на территории Российской Федерации составляет 5,1–12,8 случая на 1 млн населения в год, однако по результатам аутопсий этот показатель может быть выше [2].

Решающее значение имеют своевременная диагностика амилоидоза и выявление его причины для начала соответствующей терапии и предотвращения необратимой органной недостаточности. Амилоидоз может быть заподозрен у пациентов с одним или несколькими из следующих

✉ Халфина Тамил Ниловна / Khalфина, T.N. — E-mail: tamila\_khalфина@mail.ru

<sup>1</sup> Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В., Благова О.В. и др. 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

<sup>2</sup> Там же.

состояний/заболеваний: необъяснимая протеинурия недиабетического нефротического спектра; рестриктивная кардиомиопатия или иначе не объяснимая застойная сердечная недостаточность (СН); повышенный уровень NT-proBNP при отсутствии известных первичных заболеваний сердца; необъяснимый отечный синдром, гепатоспленомегалия или синдром запястного канала; необъяснимая пурпура лица или шеи; макроглоссия<sup>3</sup>.

Клиническая картина AL-A многообразна и определяется преимущественным вовлечением в патологический процесс тех или иных органов. Клинические проявления, как правило, неспецифичны и зависят от степени поражения органов-мишеней. Одним из самых тяжелых проявлений является поражение сердца, которое на ранних стадиях протекает бессимптомно, проявляясь лишь утолщением стенки левого желудочка (ЛЖ) на ЭхоКГ, далее постепенно развивается рестриктивная кардиомиопатия с прогрессирующей СН, нарушениями ритма и проводимости [3]<sup>4</sup>. ЭхоКГ выявляет концентрическое утолщение стенок желудочков, утолщение межжелудочковой перегородки более 1,98 см, уменьшение объема полостей сердца, непропорционально большой размер предсердий в сравнении с размером желудочков, диастолическую дисфункцию миокарда ЛЖ, возможен выпот в полости перикарда.

Амилоидная нефропатия манифестирует протеинурией (как правило, изолированной) и характеризуется неуклонно прогрессирующим течением, вплоть до развития тяжелого нефротического синдрома. Амилоидоз печени сопровождается гепатомегалией и повышением активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Печень плотная, безболезненная, с ровным краем, нередко гигантская. Возможно поражение селезенки, сопровождающееся спленомегалией и гиперспленизмом [2].

Иммуноэлектрофорез и простой белковый электрофорез недостаточно эффективны, поэтому в настоящее время для исследования применяется метод иммунофиксирующего электрофореза сыворотки крови или мочи, где выявляется содержание каппа- и лямбда-цепей иммуноглобулинов и оценивается их соотношение (κ/λ). Значение κ/λ менее 0,3 может указывать на наличие AL-A. Современным, но менее доступным методом типирования является масс-спектрометрия [3]<sup>5</sup>. Возможно применение метода сцинтиграфии с меченым йодом сывороточным Р-компонентом. При подозрении на AL-A рекомендуется также производить трепанобиопсию костного мозга с подсчетом плазматических клеток и окраской пунктата на амилоид<sup>6</sup>.

Анализ клинической картины, серологические, радиологические методы имеют вспомогательное значение при диагностике амилоидоза и не могут заменить патогистологического исследования. Биопсия пораженного органа — сердца, печени, почек и др. — является «золотым стандартом» и предполагает 100-процентную чувствительность и специфичность [1]<sup>7</sup>.

Однако биопсия пораженного органа зачастую связана с техническими сложностями и имеет клинические ограничения: амилоидные белки могут откладываться в стенках

сосудов, в результате чего стенки становятся хрупкими и повышается риск кровоизлияния во время биопсии [4]. Это приводит к полному отказу от данного метода и/или к биопсии вовлеченных органов на поздних стадиях заболевания, когда лечение может быть неэффективным. В качестве первого шага рекомендуется биопсия периферических тканей; согласно российским рекомендациям, для верификации системного амилоидоза информативна биопсия прямой или двенадцатиперстной кишки с захватом подслизистого слоя<sup>8</sup>. Чувствительность биопсий ЖКТ колеблется от 70 до 90%; в частности, чувствительность ректальной биопсии высока для AL-A (в этом случае она может достигать 85%, однако важно, что отложение амилоида в прямой кишке чаще всего происходит в мышечном и подслизистом слое и может быть пропущено, если биопсия содержит только слизистую ткань [5]) и при наследственной форме транстретинового амилоидоза (ATTRv) (81%), но низка для транстретинового амилоидоза «дикого» типа (ATTRwt) (50%) [6]. По некоторым данным, результаты биопсии малой слюнной железы, которую также относят к скрининговым биопсиям, обладают высокой чувствительностью для диагностики AA-амилоидоза и AL-A (до 86%) и семейной амилоидной полинейропатии (до 91%) [5].

В целом для диагностики системного амилоидоза рекомендуются биопсии малой слюнной железы, подкожного жира. В исследованиях показано, что чувствительность биопсии подкожного жира составляет 70–90% в диагностике AL-A и 67% при ATTRv; в отношении ATTRwt ее диагностическая специфичность и чувствительность были высокими (99% и 91% соответственно). Достоверность тестов повышается при их комбинированном применении: комбинация биопсии кожи / подкожного жира живота с биопсией слизистой кишечника повышает их чувствительность до 98–100% и снижает вероятность исключения амилоидоза при отрицательном результате одного из тестов [7]. Имеет значение и объем взятых тканей: достоверность значительно возрастает при взятии образца жира размером более 9 × 8 × 8 мм [8, 9].

Таким образом, при диагностике амилоидоза очень важна совокупность клинической картины, лабораторных, инструментальных и гистопатологических данных.

**Цель статьи:** рассмотреть сложности диагностики первичного AL-амилоидоза на примере клинического случая, проанализировать основные этапы диагностического поиска системного амилоидоза у пациентки с коморбидной патологией.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Женщина 75 лет поступила в отделение нефрологии Республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан (ГАУЗ «РКБ МЗ РТ») в апреле 2022 г. с жалобами на выраженную одышку смешанного характера при незначительной физической нагрузке, выраженные симметричные отеки в нижней трети бедра и нижней части спины, общую слабость, головокружение, периодическое повышение артериального давления (АД) до 160/100 мм рт. ст.

<sup>3</sup> Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В., Благова О.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза.

<sup>4</sup> Там же.

<sup>5</sup> Gillmore J.D., Wechalekar A., Bird J., Cavenagh J. et al.; BCSH Committee. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *Br. J. Haematol.* 2015;168(2):207–18. *Epub.* 2014 Oct. 14. DOI: 10.1111/bjh.13156

<sup>6</sup> Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В., Благова О.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза.

<sup>7</sup> Там же.

<sup>8</sup> Там же.

Из анамнеза заболевания: в декабре 2021 г. появились отеки на ногах, с этого времени стала отмечать одышку при повседневной физической нагрузке. В январе 2022 г. на приеме у терапевта впервые зафиксировано повышение АД, субъективно повышение давления не ощущает. Постепенно прогрессировали отеки и одышка, в связи с чем в марте 2022 г. пациентка была госпитализирована в кардиологическое отделение районной ЦРБ. Диагноз при госпитализации: «Застойная сердечная недостаточность, декомпенсация. Двухсторонний гидроторакс. Артериальная гипертензия 3 стадии, риск 4-й». В ходе обследования выявлены увеличение показателей мочевины до 10,3 ммоль/л и креатинина до 165 мкмоль/л, снижение уровня общего белка до 35,6 г/л и наличие мочевого синдрома (ОАМ: белок — 3,7 г/л, эритроциты — 10–12 в п/зр, лейкоциты — 15 в п/зр). Выставлен диагноз вероятного хронического гломерулонефрита. В связи с неэффективностью проведенной терапии (преимущественно диуретической) и ухудшением состояния пациентка была переведена в нефрологическое отделение ГАУЗ «РКБ МЗ РТ».

При физикальном обследовании: выраженная слабость, апатия, генерализованные отеки вплоть до анасарки, асцит. ИМТ — 32 кг/м<sup>2</sup>. Незначительное набухание вен шеи. Притупление перкуторного звука над легкими, увеличение левой границы сердца на 1,5 см. Печень выступает на 1,5 см из-под края реберной дуги.

В клиническом и биохимическом анализе крови: гипохромная анемия легкой степени тяжести (гемоглобин — 94 г/л, эритроциты —  $3,27 \times 10^{12}$ /л), гипопропротеинемия (общий белок — 39,4 г/л, альбумин — 22,0 г/л), азотемия (мочевина — 13,3 ммоль/л, креатинин — 200 мкмоль/л), снижение СКФ по клиренсу креатинина — 20,4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, дислипидемия (общий холестерин — 10,81 ммоль/л, триглицериды — 4,73 ммоль/л, ЛПВП — 0,34 ммоль/л, ЛПНП — 8,30 ммоль/л), глюкоза — 6,7 ммоль/л, незначительное увеличение концентрации АЛТ — 45 Ед/л, повышение уровня СРБ — 7,9 мг/л, высокие показатели фибриногена — 7,09 г/л — и D-димера — 1,14 мг/л.

В анализах мочи: гематурия, лейкоцитурия (анализ по Нечипоренко: лейкоциты — более 50 000, эритроциты — более 9500), тяжелая протеинурия (9,6 г/сут).

ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 63 уд/мин, отклонение ЭОС влево (–30°). Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса.

Эхо-КС: фракция выброса по Симпсону — 61%. На момент осмотра жидкости в полости перикарда не определяется. Уплотнение стенок аорты, кальциноз створки аортального клапана. Концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ — 142,5 г/м<sup>2</sup>) с умеренным утолщением базальных отделов межжелудочковой перегородки (11,5 мм). Нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ 1 типа. Увеличение полости левого предсердия. Митральная регургитация 2 степени. Трикуспидальная регургитация 1 степени. Регургитация на клапане легочной артерии 1 степени. Аневризма межпредсердной перегородки.

УЗИ: увеличение размеров и эхопризнаки перипортальных фиброзных изменений печени, диффузные изменения паренхимы почек. Размеры левой почки — 100 × 53 мм, паренхима — 15 мм; правой почки — 108 × 50 мм, паренхима — 16 мм. По данным эластографии печени, повышение жесткости паренхимы (F2–3 по шкале Метавир).

Очевидно, что у пациентки присутствовали все признаки нефротического синдрома с тяжелой протеинурией. С учетом возраста пациентки дифференциальная диагностика в первую очередь была направлена на исключение

паранеопластического синдрома, амилоидоза и диабетической нефропатии.

В рамках онкопоиска проведены лучевые и эндоскопические исследования — данных, указывающих на онкопроцесс, не выявлено. Подтвержден метаболический синдром, и обнаружена нарушенная толерантность к глюкозе (гликированный гемоглобин — 6,5%). Принимая во внимание сочетание нефротического синдрома с гематурией и лейкоцитурией, следовало исключить вторичный характер гломерулонефрита на фоне системных ревматических заболеваний. Пациентке были проведены дополнительные исследования: волчаночный антикоагулянт, циркулирующие иммунные комплексы, антиядерные антитела, антитела к двупочечной ДНК IgG, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, суммарные антитела к кардиолипину (IgA, IgM, IgG) — отрицательные. Обнаружено повышение уровня ревматоидного фактора — 256 МЕ/л.

С целью исключения системного амилоидоза исследованы каппа- и лямбда-цепи иммуноглобулинов в крови и моче (белок Бенс-Джонса) — результат отрицательный. Биопсия слизистой прямой кишки, выполненная в апреле 2022 г., данных, указывающих на амилоидоз, не выявила.

Таким образом, в ходе обследования по данным ЭхоКГ у пациентки не было выявлено выраженных изменений миокарда, сохранялась фракция выброса ЛЖ, что позволило опровергнуть направительный диагноз застойной СН. Не обнаружено причин паранеопластического синдрома, клинических и лабораторных проявлений системных ревматических заболеваний, не верифицирован амилоидоз: отсутствовали парапротеины в крови и моче, почки имели нормальные размеры, не было предшествовавших хронических воспалительных заболеваний, результат биопсии прямой кишки был отрицательным.

Дальнейший диагностический поиск в рамках дифференциальной диагностики нефротического синдрома предполагал проведение нефробиопсии, от которой пациентка отказалась.

На основании клинической картины, данных анамнеза, результатов обследований был выставлен диагноз: *Хронический гломерулонефрит, впервые выявленный. Нефротический синдром. Паранеопластическая нефропатия? Хроническая болезнь почек С4, А3. Артериальная гипертензия 3 стадии, риск 4-й. Концентрическая гипертрофия левого желудочка, умеренное утолщение межжелудочковой перегородки. Нарушение диастолической функции левого желудочка 1 типа. Увеличение полости левого предсердия. Хроническая сердечная недостаточность 1 стадии, 2 функционального класса. Метаболический синдром, нарушенная толерантность к глюкозе. Ожирение 1 степени (ИМТ — 32 кг/м<sup>2</sup>). Анемия легкой степени тяжести смешанного генеза. Неалкогольный стеатогепатит (F2–3 по эластометрии).*

В отделении нефрологии пациентке проводилась диетотерапия, симптоматическая терапия нефротического синдрома, нефропротективная терапия; отмечено улучшение состояния, проявлявшееся в уменьшении отеков, одышки, снижении протеинурии (до 4,5 г/сут). Начата терапия глюкокортикостероидами (преднизолон в дозе 40 мг/день). Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с назначением плановой регоспитализации на май 2022 г. для оценки эффективности лечения.

После выписки состояние пациентки ухудшилось, постепенно вновь стали нарастать отеки на нижних конечностях с обеих сторон. При повторной госпитализации обращало

на себя внимание нарастание нефротического синдрома: увеличилась отеки, протеинурия составляла 13,50 г/сут, отношение белок/креатинин — 1,085, общий белок в сыворотке крови — 41,90 г/л, альбумин — 19,80 г/л, общий холестерин — 15,52 ммоль/л, ЛПНП — 12,47 ммоль/л. По данным протеинограммы выявлены изменения во всех фракциях белка: альбумин — 50,3%,  $\alpha_1$ -глобулины — 6,4%,  $\alpha_2$ -глобулины — 26,8%,  $\beta_1$ -глобулины — 8,3%,  $\beta_2$ -глобулины — 3,0%,  $\gamma$ -глобулины — 5,2%, альбумин-глобулиновый коэффициент — 1,01.

В клиническом и биохимическом анализах крови сохранялись нормохромная нормоцитарная анемия (гемоглобин — 95,0 г/л, эритроциты —  $3,32 \times 10^{12}$  / л, MCV — 84,9 фл, MCH — 28,6 пг), азотемия (мочевина — 23,40 ммоль/л, креатинин — 178 мкмоль/л, СКФ по клиренсу креатинина — 22,1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, калий — 3,40 ммоль/л).

Ввиду отсутствия ответа на предшествующую патогенетическую терапию принято решение пересмотреть диагноз и провести дообследование для исключения миеломной болезни и системного амилоидоза.

В миелограмме признаков миеломной болезни не обнаружено, плазматические клетки составили 0,2% (0,1–1,8).

Пациентке проведена биопсия тонкого кишечника. По результатам гистологического исследования выявлено отложение амилоида в стенках капилляров.

С учетом полученных данных был выставлен клинический диагноз: *AL-амилоидоз с поражением почек, печени, сердца. Нефротический синдром тяжелой степени. Хроническая болезнь почек С4, А3. Артериальная гипертензия 3 стадии, риск 4-й. Концентрическая гипертрофия левого желудочка, умеренное утолщение межжелудочковой перегородки. Нарушение диастолической функции левого желудочка 1 типа. Увеличение полости левого предсердия. Хроническая сердечная недостаточность 1 стадии, 2 функционального класса. Метаболический синдром, нарушенная толерантность к глюкозе. Ожирение 1 степени (ИМТ — 32 кг/м<sup>2</sup>). Анемия легкой степени тяжести смешанного генеза. Неалкогольный стеатогепатит (F2–3 по эластометрии).*

Начата терапия по схеме лечения первичного амилоидоза (циклофосфамид, дексаметазон и бортезомиб). Терапия переносилась хорошо. На фоне лечения отмечалось значительное уменьшение отеков, снижение протеинурии (2,5 г/сут).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Современная диагностика амилоидоза является ступенчатой. Анализируя представленный клинический случай выявления этого заболевания у пациентки пожилого возраста с коморбидной патологией, следует обратить особое внимание на этапы диагностического поиска.

### Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Максудова А.Н., Халфина Т.Н. — консультирование, курирование пациентки, анализ клинических данных, работа с литературными источниками, написание текста, утверждение рукописи для публикации; Нуруллина Г.И. — курирование пациентки, анализ клинических данных, работа с литературными источниками, написание текста; Хидиятова А.Ф., Левина С.М. — сбор клинических данных, беседа с пациентом, анализ данных, участие в написании текста статьи; Исламова Г.М. — лечение пациентки.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Maksudova, A.N., Khalфина, T.N. — advising, patient management, clinical data analysis, analysis of references, text of the article, approval of the manuscript for publication; Nurullina, G.I. — patient management, clinical data analysis, analysis of references, text of the article; Khidiyatova, A.F., Levina, S.M. — collection of clinical data, conversation with the patient, data analysis, participation in writing the text of the article; Islamova, G.M. — patient management.

### Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interest.

У врачей первичного звена наличие одышки и отеков вызвало предположение о застойной СН у пациентки с артериальной гипертензией. Учитывая наличие мочевого синдрома, азотемии и гипопроteinемии, пациентку направили для дообследования и уточнения диагноза в нефрологическое отделение ГАУЗ «РКБ МЗ РТ».

Обследование, проведенное в отделении нефрологии при первой госпитализации, выявило нефротический синдром, анемию и позволило исключить застойную СН. Лабораторно-инструментальные исследования показали отсутствие вторичного гломерулонефрита и паранеопластического синдрома. Вместе с тем у пациентки с высокой вероятностью системного амилоидоза (пожилой возраст, нефротический синдром, недиабетическое поражение почек, признаки гепатомегалии, концентрическая гипертрофия ЛЖ с утолщением базальных отделов межжелудочковой перегородки, диастолическая дисфункция ЛЖ [3]) примененные методы обследования, включавшие в себя исследование парапротеинов в крови и моче, биопсию слизистой прямой кишки, не позволили верифицировать амилоидоз. Наличие коморбидной патологии в виде метаболического синдрома (артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, ожирение), неалкогольного стеатогепатита, гипертрофии ЛЖ на фоне артериальной гипертензии, хронической СН привело к снижению настороженности в отношении амилоидоза.

Однако отсутствие ответа на проводившуюся симптоматическую и глюкокортикостероидную терапию, прогрессирование патологического процесса (увеличение протеинурии, признаки гаммапатии ренального значения) потребовали продолжения диагностического поиска, в том числе в направлении системного амилоидоза. Это позволило подтвердить амилоидоз при повторной госпитализации, определить его тип и начать терапию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует сложность своевременной диагностики системного амилоидоза и подтверждает, что принятые методы диагностики амилоидоза — биопсия слизистой кишечника, определение содержания легких цепей иммуноглобулинов, патологических протеинов — не являются абсолютно достоверными. Все методы, кроме биопсии пораженного органа, имеют недостаточную чувствительность, что может привести к ложноотрицательным результатам исследования.

Наличие характерных клинических признаков амилоидоза, а также возникновение новых проявлений этого заболевания требуют проведения дополнительных исследований и, при необходимости, ревизии предыдущего диагноза.



**Финансирование / Funding source**

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при написании статьи.  
This article was not supported by any external sources of funding.

**Этическое утверждение / Ethics approval**

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентки.  
The study was conducted with the informed consent of the patient.

**Об авторах / About the authors**

Максудова Аделя Наилевна / Maksudova, A.N. — профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, д. м. н., профессор. 420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 2424-7033. <https://orcid.org/0000-0003-4237-4695>. E-mail: [adelyamaksudova@gmail.ru](mailto:adelyamaksudova@gmail.ru)

Халфина Тамилла Ниловна / Khalфина, T.N. — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. 420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 5849-5688. <https://orcid.org/0000-0003-4537-5730>. E-mail: [tamil\\_khalфина@mail.ru](mailto:tamil_khalфина@mail.ru)


Нуруллина Гузель Ильшатовна / Nurullina, G.I. — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. 420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 7152-7241. <https://orcid.org/0000-0002-7697-187X>. E-mail: [nurguzel@yandex.ru](mailto:nurguzel@yandex.ru)

Хидиятова Алия Фархатовна / Khidiyatova, A.F. — ординатор ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. 420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. <https://orcid.org/0000-0001-5506-3541>. E-mail: [tazieva.alila@mail.ru](mailto:tazieva.alila@mail.ru)

Левина Софья Михайловна / Levina, S.M. — ординатор ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. 420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. <https://orcid.org/0000-0001-5550-4319>. E-mail: [Soflevina@yandex.ru](mailto:Soflevina@yandex.ru)

Исламова Гузель Мусалиховна / Islamova, G.M. — врач нефрологического отделения ГАУЗ «РКБ МЗ РТ». 420064, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138. <https://orcid.org/0000-0002-7741-4071>. E-mail: [G184823@yandex.ru](mailto:G184823@yandex.ru)

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Dima D., Mazzoni S., Anwer F., Khouri J. et al. Diagnostic and treatment strategies for AL amyloidosis in an era of therapeutic innovation. *JCO Oncol. Pract.* 2023;19(5):265–75. DOI: 10.1200/OP.22.00396
2. Бакулина Н.В., Некрасова А.С., Гудкова А.Я., Латария Э.Л. и др. Системный амилоидоз: клинические проявления и диагностика. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(24):68–76. Bakulina N.V., Nekrasova A.S., Gudkova A.Ya., Latariya E.L. et al. Systemic amyloidosis: clinical manifestations and diagnosis. *Effective Pharmacotherapy.* 2020;16(24):68–76. (in Russian). DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-24-68-76
3. Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Степанова Е.А., Устюжанин Д.В. и др. Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и кардиолога. Архивъ внутренней медицины. 2020;10(6):430–57. Reznik E.V., Nguyen T.L., Stepanova E.A., Ustyuzhanin D.V. et al. Cardiac amyloidosis: internist and cardiologist insight. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020;10(6):430–57. (in Russian). DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457
4. Quarta C.C., Gonzalez-Lopez E., Gilbertson J.A., Botcher N. et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur. Heart J.* 2017;38(24):1905–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx047
5. Wisniewski B., Wechalekar A. Confirming the diagnosis of amyloidosis. *Acta Haematol.* 2020;143(4):312–21. DOI: 10.1159/000508022
6. Riefolo M., Conti M., Longhi S., Fabbrizio B. et al. Amyloidosis: what does pathology offer? The evolving field of tissue biopsy. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:1081098. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1081098
7. Hummel K., Meawad H., Gunning W.I., Gohara A.F. Negative fat pad biopsy in systemic AL: a case report analyzing the preferred amyloidosis screening test. *Diseases.* 2021;9(2):40. DOI: 10.3390/diseases9020040
8. Garcia Y., Collins A.B., Stone J.R. Abdominal fat pad excisional biopsy for the diagnosis and typing of systemic amyloidosis. *Hum. Pathol.* 2018;72:71–9. Epub. 2017 Nov. 11. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.11.001
9. Al Hamed R., Bazarbachi A.H., Bazarbachi A., Malard F. et al. Comprehensive review of AL amyloidosis: some practical recommendations. *Blood Cancer J.* 2021;11(5):97. DOI: 10.1038/s41408-021-00486-4 

Поступила / Received: 12.01.2023

Принята к публикации / Accepted: 23.03.2023

# Селективный дефицит иммуноглобулина А в сочетании с селективным дефицитом иммуноглобулина G4 у взрослого пациента

О.В. Москалец

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи.** Продемонстрировать возможность развития первичного иммунодефицита с нарушением синтеза антител у взрослого пациента и обсудить алгоритм лабораторной диагностики и тактику лечения.

**Основные положения.** Первичные иммунодефициты — группа заболеваний, связанных с моногенными мутациями. У них нет типичной клинической картины. Представлено клиническое наблюдение, когда у пациента с хронической бронхолегочной патологией был выявлен селективный дефицит иммуноглобулина А в сочетании с селективным дефицитом субкласса иммуноглобулина G. Обсуждаются клинико-лабораторные критерии постановки диагноза, тактика лечения.

**Заключение.** Первичные иммунодефициты часто скрываются под инфекционными масками. Необходимо исследование сывороточных иммуноглобулинов, при их нормальных уровнях или селективном дефиците иммуноглобулина А дополнительно следует определять содержание субклассов иммуноглобулина G.

**Ключевые слова:** первичный иммунодефицит, селективный дефицит иммуноглобулина А, субклассы иммуноглобулина G.

**Для цитирования:** Москалец О.В. Селективный дефицит иммуноглобулина А в сочетании с селективным дефицитом иммуноглобулина G4 у взрослого пациента. Доктор.Ру. 2024;23(1):82–85. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-82-85

## Selective Immunoglobulin A Deficiency Associated with Immunoglobulin G4 Deficiency in Adult Patient

O.V. Moskalets

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Schepkina Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 129110

## ABSTRACT

**Aim.** To demonstrate the possibility of developing primary immunodeficiency with impaired antibody synthesis in an adult patient and discuss the algorithm for laboratory diagnostics and treatment tactics to demonstrate the possibility of developing primary hypogammaglobulinemia after a course of immunosuppressive therapy.

**Key points.** Primary immunodeficiencies are a group of diseases associated with monogenic mutations. They do not have a typical clinical picture. A clinical observation is presented, when a selective deficiency of immunoglobulin A in combination with a selective deficiency of the subclass of immunoglobulin G was detected in a patient with chronic bronchopulmonary pathology. Clinical and laboratory criteria for diagnosis and treatment tactics are discussed.

**Conclusion.** Primary immunodeficiencies are often hidden by infectious masks. It is necessary to study serum immunoglobulins, with their normal levels or selective deficiency of immunoglobulin A, to additionally investigate the content of subclasses of immunoglobulin G.

**Keywords:** primary immunodeficiency, selective immunoglobulin A deficiency, immunoglobulin G subclass deficiency.

**For citation:** Moskalets O.V. Selective immunoglobulin A deficiency associated with immunoglobulin G4 deficiency in adult patient. Doctor.Ru. 2024;23(1):82–85. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-82-85

## ВВЕДЕНИЕ

Первичные иммунодефициты, или врожденные ошибки иммунитета, представляют собой гетерогенную группу заболеваний, которые связаны с моногенными мутациями, приводящими к отсутствию экспрессии кодируемых ими белков либо к утрате или усилению функции данных белков. Это сопровождается нарушениями иммунных реакций, в которых они играют ключевую роль, а клинически проявляется предрасположенностью к инфекционным заболеваниям (нередко с тяжелым течением), аутоиммунной, аутовоспалительной, аллергической патологией и неоплазиям [1]. В классификации Международного союза иммунологических сообществ 2019 г. насчитывается 406 вариантов первичных иммунодефицитов, описаны 430 генетических мутаций. В то же время в ряде случаев конкретный генетический дефект так и остается неизвестным, и диагноз устанавливают только на основании клинико-лабораторных критериев [2].

В структуре первичных иммунодефицитов преобладают варианты с преимущественным нарушением синтеза антител (до 60%) [2–4]. При этом может отмечаться как дефицит всех классов иммуноглобулинов (X-сцепленная агаммаглобулинемия, общая варибельная иммунная недостаточность — ОВИН), так и нарушения синтеза отдельных классов и субклассов, дефицит продукции специфических антител (например, к пневмококку, столбнячному токсину), а также сюда относят транзиторную младенческую гипогаммаглобулинемию и отдельные генетические дефекты (дефицит TAC1, V $\alpha$ 1-рецептора, NF- $\kappa$ B и др.).

Клинические проявления сильно зависят от степени нарушения продукции антител. Для ОВИН характерны хроническая инфекционная патология бронхолегочной системы и лор-органов (70–80%), аутоиммунные заболевания (20–30%), а также инфекционная или неинфекционная диарея, лимфомы, интерстициальные заболевания легких,

✉ Москалец Оксана Владимировна / Moskalets, O.V. — E-mail: 6816000@mail.ru

патологическая лимфопролиферация (лимфаденопатия различных групп лимфоузлов, спленомегалия, реже — гепатомегалия). Согласно данным эпидемиологических исследований, ОВИН встречается с частотой 1 : 10 000–1 : 70 000 [2, 3, 5, 6].

Селективный дефицит иммуноглобулина А (СД IgA) считается самым распространенным первичным иммунодефицитом: по данным литературы, в Европе и Латинской Америке его частота колеблется от 1 : 163 до 1 : 965, в Азии он встречается реже [7]. Эта нозология интересна тем, что примерно в 70% случаев протекает бессимптомно и может оказаться случайной лабораторной находкой, например при обследовании доноров крови. У остальных больных отмечаются рецидивирующие вирусно-бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, повторные средние отиты, лямблиоз, но в целом инфекционный синдром менее тяжелый, чем при ОВИН. Кроме того, для него характерны аутоиммунные заболевания, реже — аллергическая патология. У таких пациентов выше риск развития неоплазий [7, 8].

Лабораторным критерием СД IgA является уровень IgA в сыворотке крови менее 7 мг/дл при двукратном определении у лиц старше 4 лет при нормальных уровнях IgM и IgG и нормальном ответе на вакцинацию при исключении Т-клеточных первичных иммунодефицитов и других причин снижения концентрации IgA (например, приема противовирусных, нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, терапии моноклональными антителами, иммунодепрессантами и, возможно, длительного приема антибиотиков широкого спектра действия) [2, 7].

Существует четыре субкласса иммуноглобулина G (IgG), которые различаются по строению своей шарнирной области и некоторым биологическим свойствам (в частности, способностью активировать комплемент). IgG1 составляет большую часть всего пула иммуноглобулинов (70%), и его дефицит ассоциируется с рецидивирующими тяжелыми бактериальными инфекциями. Как правило, он связан с гипогаммаглобулинемией или ОВИН.

При СД IgG2 и IgG3 отмечается повышенная склонность к инфекциям, вызванным инкапсулированными микроорганизмами (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*), нередко — сниженный ответ на вакцинацию полисахаридной пневмококковой вакциной (чаще при дефиците IgG2), кроме того, СД IgG3 ассоциируется с рецидивирующими вирусными инфекциями верхних отделов респираторного тракта, инфицированием *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*.

Для дефицита IgG2 типичны такие заболевания, как средний отит, синусит, хронический бронхит, в более тяжелых случаях — пневмонии, менингококцемия. Он выявлен у 10% больных с бронхоэктазами.

Дефицит IgG3 связан с хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой, рецидивирующими пневмониями, инфекционной патологией желудочно-кишечного тракта, герпетической инфекцией.

На долю IgG4 приходится не более 4% от общего количества иммуноглобулинов этого класса, его дефицит, вероятно, широко распространен в популяции, но выявляется редко, т. к. часто протекает бессимптомно, поствакцинальный иммунитет не нарушен. Однако если он сочетается с дефицитами других классов и субклассов, течение бронхолегочной патологии — более тяжелое, чаще возникают осложнения в виде бронхоэктазов, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы [9–13].

До последнего времени считалось, что при СД субклассов Ig неинфекционные проявления наблюдаются редко, но недавно появились данные, что частота системных ревматических заболеваний и интерстициальной болезни легких сопоставима с таковой ОВИН [9, 14]. Лабораторными критериями являются снижение уровня одного или нескольких субклассов IgG на два и более стандартных отклонения от средних значений, также при двукратном определении [9, 10]. Возможны различные сочетания дефицитов субклассов IgG, а популяционная частота этого первичного иммунодефицита составляет 1 : 10 000 [15].

В классификации Европейского общества по иммунодефицитам 2019 г. сочетания СД IgA с СД одного или более субклассов IgG выделены в особую нозологическую форму. Этот вариант первичного иммунодефицита, как правило, ассоциируется с более частыми эпизодами острых и/или более тяжелым течением хронических респираторных инфекций, нередко больным требуется госпитализация [9, 13].

Ниже приводится клиническое наблюдение, когда у взрослого пациента с хронической бронхолегочной патологией был выявлен СД IgA в сочетании с СД IgG4.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

*Пациент О., 36 лет, направлен пульмонологом на консультацию аллерголога-иммунолога в консультативно-диагностическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в 2019 г. для исключения иммунодефицитного состояния.*

*Жалобы:* небольшой малопродуктивный кашель.

*Анамнез заболевания.* В детстве до 14 лет болел острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) до 6–8 раз в год, без осложнений. До 25 лет болел редко, в дальнейшем его стал часто беспокоить кашель, иногда со светлой мокротой. Был установлен диагноз хронического бронхита. В последние несколько лет обострения 3–4 раза в год, в течение последнего года дважды перенес пневмонию (рентгенологически подтвержденную), получал цефтриаксон, амброксол, карбоцистеин с положительным эффектом.

*Анамнез жизни.* Рос и развивался нормально, привит по возрасту. Курит около 20 лет. Аллергоанамнез не отягощен.

*Осмотр.* Состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Периферические лимфоузлы не пальпировались. В легких дыхание с жестким оттенком, единичные сухие хрипы на форсированном выдохе. Частота дыхательных движений — 16 в мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений — 72 в мин. Язык чистый. Живот мягкий, безболезненный. Нижняя граница печени — по краю реберной дуги. Селезенка не пальпировалась. Физиологические отправления в норме.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки: слева в S9 определялся участок деформации легочного рисунка по типу «матового стекла» как результат поствоспалительных изменений, легочный рисунок в прикорневой зоне обогащен.

Функция внешнего дыхания: бронхиальная обструкция легкой степени.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости патологию не выявило.

По заключению после консультации пульмонолога, у больного диагностированы внебольничная левосторонняя нижнедолевая пневмония в фазе разрешения, хронический обструктивный бронхит.

*Лабораторные исследования.* Общие анализы крови и мочи в пределах нормы. Иммунологические исследования

субпопуляции лимфоцитов: CD3+ — 80% (норма — 55–85%), CD3+CD4+ — 50,1% (норма — 31–49%), CD3+CD8+ — 31,8% (норма — 19–37%), CD3-CD16/56+ — 6,1% (норма — 6–20%), CD19+ — 11% (норма — 5–19%). IgG — 13,5 г/л (норма — 7,5–18,0 г/л), IgM — 0,32 г/л (норма — 0,5–2,5 г/л), IgA — 0 г/л (норма — 0,7–3,5 г/л).

При повторном определении (через 3 недели) IgG — 14,3 г/л, IgM — 0,56 г/л, IgA — 0 г/л. Субклассы IgG: IgG1 — 9,4 г/л (норма — 4,2–12,9 г/л), IgG2 — 3,8 г/л (норма — 1,2–7,5 г/л), IgG3 — 0,7 г/л (норма — 0,4–1,3 г/л), IgG4 — 0,016 г/л (норма — 0,03–2,0 г/л).

В результате был установлен диагноз первичного иммунодефицита: СД IgA в сочетании с дефицитом IgG4.

Пациенту рекомендована заместительная терапия иммуноглобулином человека нормальным (ЗТИГ) в дозе 0,4 г/кг ежемесячно. Назначены также общеукрепляющая терапия (витаминно-минеральный комплекс, адаптогены) и короткие профилактические курсы азоксимера бромида перорально в соответствии с инструкцией к препарату в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ. При обострении очагов хронической инфекции — антибактериальная терапия с учетом чувствительности микрофлоры, увеличение ее продолжительности в 1,5–2 раза по сравнению с таковой стандартного курса. Рекомендованы ежегодный мониторинг содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови, КТ органов грудной клетки, вакцинация против пневмококка, ежегодная вакцинация от гриппа, наблюдение пульмонолога и терапевта по месту жительства.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе идет активное обсуждение того, что истинная распространенность первичных иммунодефицитов в популяции выше, чем показано в различных эпидемиологических исследованиях, и может достигать 1% [15]. В первую очередь это связывают с гиподиагностикой, особенно у взрослых, т. к. у них нередко встречаются бессимптомные (как при СД IgA) или малосимптомные формы, и такие больные длительное время наблюдаются у терапевтов, врачей общей практики или узких специалистов. Задержка от начала манифестации первичного иммунодефицита до установки диагноза может достигать 10 и более лет для ОВИН [16, 17] и 7–11 лет для СД субклассов IgG, особенно если первые симптомы появились в зрелом возрасте [11].

У некоторых больных с СД IgA, СД отдельных субклассов IgG или их сочетанием в дальнейшем может развиваться более тяжелый вариант первичного иммунодефицита — ОВИН [7, 13], что требует назначения ЗТИГ, а также, в зависимости от клинической картины, других препаратов (колониестимулирующих факторов, гормональной терапии и др.). Как уже говорилось выше, эти пациенты находятся в группе риска по развитию онкологических заболеваний.

В данном клиническом примере у пациента в анамнезе отмечались частые обострения хронического бронхита, дважды были пневмонии, что клинически больше соответствует диагнозу ОВИН, а не СД IgA. В этом случае, а также

при нормальных результатах определения иммуноглобулинов в сыворотке крови рекомендуется дополнительно исследовать содержание субклассов IgG [10, 13].

Вопрос о тактике ведения больных с таким сочетанным дефицитом продукции антител остается дискуссионным. При СД субклассов IgG предлагается длительное профилактическое назначение антибактериальных препаратов (ко-тримоксазола, азитромицина) или ЗТИГ. Особенно ЗТИГ показана при дефиците субклассов IgG2 и IgG4 [9, 18, 19]. Тем не менее однозначных рекомендаций по ЗТИГ (назначать ли ее сразу или при отсутствии эффекта профилактической антибактериальной терапии, в каких дозах и с какой продолжительностью) на сегодняшний день нет, подход должен быть индивидуальным.

При СД IgA, за исключением единичных случаев, ЗТИГ не показана. Более того, у небольшого количества больных со временем вырабатываются анти-IgA антитела, которые могут спровоцировать неблагоприятные реакции при переливании крови или плазмы вплоть до анафилаксии, частота которой, по данным литературы, составляет 1 : 20 000–1 : 47 000 гемотрансфузий [7].

Отрицательной стороной назначения антибактериальной терапии с профилактической целью, особенно длительных (год и более) курсов, является угроза антибиотикорезистентности.

С учетом тяжести инфекционного синдрома (частых обострений хронического бронхита, двух эпизодов пневмонии в течение года) было принято решение начать ЗТИГ. Препаратами выбора в данном случае должны быть лекарственные средства с минимальным содержанием IgA. Пациент также был предупрежден о риске гемотрансфузионных реакций. Динамическое наблюдение показало, что лечение переносится удовлетворительно, в течение года обострений хронического бронхита и пневмоний не было.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичные иммунодефициты с нарушением продукции антител являются наиболее частыми формами врожденных ошибок иммунитета. Они могут манифестировать не только в раннем детском возрасте, но и у взрослых. В большинстве случаев диагноз устанавливается спустя годы и даже десятилетия, т. к. данная патология протекает под разными клиническими масками: хронические инфекции респираторного тракта и лор-органов, аутоиммунные заболевания, лимфопролиферативный синдром и т. д. При СД IgA часто встречаются бессимптомные формы, а инфекционный синдром обычно протекает легче, чем при других формах дефицита антител.

Основным лабораторным критерием является исследование содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови. Однако следует помнить, что при их нормальных уровнях или наличии СД IgA достаточно тяжелое течение инфекций, особенно нижних отделов респираторного тракта, может быть обусловлено дефицитом одного или нескольких субклассов IgG, поэтому в таких случаях рекомендуется их определение в качестве лабораторного теста второй линии.

### Конфликт интересов / Disclosure

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов. The author declares no conflict of interests.

### Информированное согласие / Informed consent


Пациент подписал информированное согласие на публикацию данных. The patient signed informed consent for publication of data.



## Об авторе / About the author

Москалец Оксана Владимировна / Moskalets, O.V. — к. м. н., ведущий научный сотрудник ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, кор. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4708-7552. E-mail: 6816000@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., Al-Herz W. et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J. Clin. Immunol.* 2020;40(1):66–81. DOI: 10.1007/s10875-020-00758-x
2. Seidel M.G., Kindle G., Gathmann B., Quinti I. 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. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.004
3. Кузьменко Н.Б., Щербина А.Ю. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2017;4(3): 51–7. Kuzmenko N.B., Shcherbina A.Yu. Classification of primary immunodeficiencies as a reflection of modern ideas about their pathogenesis and therapeutic approaches. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2017;4(3):51–7. (in Russian). DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57
4. Gupta A. Primary immunodeficiency disorders: where do we stand? *Indian J. Pediatr.* 2019;86(10):873–4. DOI: 10.1007/s12098-019-03031-1
5. Васильева М.М., Сай И.А. Первичные иммунодефициты с преимущественным нарушением синтеза антител. *Здравоохранение Дальнего Востока.* 2021;4:24–32. Vasilyeva M.M., Sai I.A. Primary immunodeficiencies with predominant impairment of antibody synthesis. *Public Health of the Far East.* 2021;4:24–32. (in Russian). DOI: 10.33454/1728-1261-2021-4-24-32
6. Ягудина Л.А., Хакимова Д.М. Общая переменная иммунная недостаточность в клинической практике. *Казанский медицинский журнал.* 2015;96(2):249–52. Yagudina L.A., Khakimova D.M. Common variable immune deficiency in clinical practice. *Kazan Medical Journal.* 2015;96(2):249–52. (in Russian). DOI: 10.17750/KMJ2015-249
7. Swain S., Selmi C., Gershwin M.E., Teuber S.S. The clinical implications of selective IgA deficiency. *J. Transl. Autoimmun.* 2019;2:10025. DOI: 10.1016/j.jtaut.2019.100025
8. Москалец О.В. Случай селективного дефицита иммуноглобулина А, ассоциированного с аутоиммунным гастритом. *Альманах клинической медицины.* 2016;44(6):790–5. Moskalets O.V. A case of selective immunoglobulin A deficiency associated with autoimmune gastritis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016;44(6):790–5. (in Russian). DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-790-795
9. Чучалин А.Г. Болезни, ассоциированные с иммуноглобулином G. *Пульмонология.* 2017;27(3):311–19. Chuchalin A.G. IgG-related diseases. *Pulmonologiya.* 2017;27(3):311–19. (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-311-319
10. Parker A.R., Shold M., Ramsden D.B., Ocejo-Vinyals J.G. et al. The clinical utility of measuring IgG subclass immunoglobulins during immunological investigation for suspected primary antibody deficiencies. *Lab. Medicine.* 2017;48(4):314–25. DOI: 10.1093/labmed/lmx058
11. Barton J., Barton C., Bertoli L. Duration of frequent or severe respiratory tract infection in adults before diagnosis of IgG subclass deficiency. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216940. DOI: 10.1371/journal.pone.026940
12. Lee S-H., Ban G-Y., Kim S-C., Chung C-G. et al. Association between primary immunodeficiency and asthma exacerbation in adult asthmatics. *Korean J. Intern. Med.* 2020;35(2):449–46. DOI: 10.3904/kjm.2018.413
13. Kim J-H., Jang J-H., Lee S-Y., Yang E-M., Jang S.H. et al. Specific antibody deficiency in adult patients with IgG or IgG subclass deficiency. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2021;13(2):271–83. DOI: 10.4168/aaar.2021.13.2.271
14. Shin J.J., Liauw D., Siddiqui S., Lee J. et al. Immunological and clinical phenotyping in primary antibody deficiencies: a growing disease spectrum. *J. Clin. Immunol.* 2020;40(4):592–601. DOI: 10.1007/s10875-020-00773-y
15. Barton J.C., Barton J.C., Bertoli L.F., Acton R.T. Characterization of adult patients with IgG subclass deficiency and subnormal IgG2. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240522. DOI: 10.1371/journal.pone.0240522
16. Modell V., Orange J.S., Quinn J., Modell F. Global report of primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Model Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities and physician reported outcomes. *Immunol. Res.* 2018;66(3):367–80. DOI: 10.1017/s12026-018-8996-5
17. Dong J., Liao H., Wen D., Wang J. Adult common immunodeficiency. *Am. J. Med. Sci.* 2016;351(3):239–43. DOI: 10.1016/j.amjms.2015.12.010
18. Abrahamian J., Agrawal S., Gupta S. Immunological and clinical profile of adult patients with selective immunoglobulin subclass deficiency: response to intravenous immunoglobulin therapy. *Clin. Exp. Immunol.* 2010;159(3):344–50. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.04062-x
19. Smith B.M., Buddle I.K., deVries E., Berge I.J.M. et al. Immunoglobulin replacement therapy versus antibiotic prophylaxis as treatment for incomplete primary antibody deficiency. *J. Clin. Immunol.* 2021;41(2):382–92. DOI: 10.1007/s108575-020-00841-3 

Поступила / Received: 19.12.2023

Принята к публикации / Accepted: 02.02.2024

## ТРЕБОВАНИЯ

### к рукописям, представляемым к публикации в научно-практическом медицинском рецензируемом журнале «Доктор.Ру»

1. К публикации могут быть представлены только рукописи, которые ранее не публиковались, а также не были направлены для размещения в других (в том числе электронных) изданиях. От одного автора не может быть принято к публикации более двух статей в выпуск. Все материалы проходят проверку программой AntiPlagiarism.NET.

#### 2. К РУКОПИСИ ДОЛЖНЫ ПРИЛАГАТЬСЯ СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ:

- направление от учреждения (сопроводительное письмо) за подписью руководителя либо его заместителя (сканированная копия);
- согласие на публикацию, заверенное личными подписями всех авторов и содержащее:
  - название рукописи;
  - сведения о каждом авторе: ФИО (полностью), членство в РАН, РАО, ученая степень, ученое звание, должность, место работы (организационно-правовая форма учреждения или организации и краткое название), индекс, адрес места работы, Elibrary.ru SPIN, ORCID (при наличии), электронный адрес;
  - номер телефона автора, ответственного за контакты с редакцией;
  - сведения об источниках финансирования (при их наличии);
  - вклад каждого автора в подготовку рукописи;
  - информацию о конфликте интересов;
  - информацию об использовании чат-ботов ChatGPT, DALL-E 2, Image и подобных программ при подготовке статьи.

Предоставляя рукопись и сопроводительные документы, автор дает согласие на обработку персональных данных (подробнее здесь).

#### 3. МАКСИМАЛЬНЫЙ ОБЪЕМ РУКОПИСИ:

- для описания клинического наблюдения — 25 тыс. зн. с пробелами;
- для исследования — 35 тыс. зн. с пробелами;
- для обзорной работы — 45 тыс. зн. с пробелами.

Рукописи принимаются в формате документа Microsoft Word или RTF, шрифт — Times New Roman, кегль — 14, межстрочный интервал — 1,5 пт.

*Примечание.* Объем статьи учитывается без информации об авторах, таблиц, графиков, рисунков, дополнительной информации (вклада авторов, конфликта интересов, финансирования, разрешения этического комитета, благодарностей), списка литературы.

#### 4. НАЗВАНИЕ РУКОПИСИ И ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

На первой странице приводится название рукописи (не более 100 зн. с пробелами). Инициалы и фамилии всех авторов (авторский коллектив не должен превышать 6 человек, за исключением случаев многоцентровых исследований), учреждения, в которых работают авторы (полные названия и города местонахождения), с дублированием на английском языке.

Далее сведения о каждом авторе: ФИО (полностью), членство в РАН, РАО, ученая степень, ученое звание, должность, место работы (организационно-правовая форма учреждения или организации и краткое название), индекс, адрес места работы, Elibrary.ru SPIN, ORCID (при наличии), электронный адрес, контактный номер телефона. Обязательно указывается автор, ответственный за контакты с редакцией.

*Примечание.* Авторы несут полную ответственность за точность предоставленных сведений.

#### 5. ВКЛАД АВТОРОВ

Необходимо указать степень участия каждого автора в подготовке рукописи.

ICMJE (International committee of medical journal editors) рекомендует, чтобы авторство основывалось на следующих 4 критериях:

- существенное участие в разработке концепции, планировании научной работы, получении, анализе или интерпретации данных;
- существенное участие в подготовке текста рукописи и редактировании;
- утверждение публикуемой версии рукописи;
- согласие принять на себя ответственность за все аспекты работы и гарантия того, что все вопросы, связанные с точностью и достоверностью любой части работы, могут быть надлежащим образом исследованы и урегулированы.

Автор рукописи должен соответствовать всем 4 критериям. Лица, оказавшие помощь в написании статьи, перечисляются в разделе «Благодарности». Студенты последних курсов включаются в состав авторов в исключительных случаях; необходимо предоставить обоснование значимости вклада, по решению редакции студенты могут быть включены в состав авторов, в противном случае они указываются в разделе «Благодарности». Рекомендуем ознакомиться с критериями авторства подробнее на сайте ICMJE. Чат-боты не соответствуют требованиям к авторству, они не могут брать на себя ответственность за статью, поэтому они не должны включаться в качестве авторов.

*Пример указания вклада автора:*

*ФИО автора — отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи;*

*ФИО автора 2 — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи;*

*ФИО автора 3 — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.*

#### 6. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Необходимо указать финансовые или другие явные или потенциальные конфликты интересов, которые могут быть восприняты как оказавшие влияние на представленные в работе результаты или выводы всех авторов.

*Примеры потенциальных конфликтов интересов:*

- автор или учреждение, в котором автор работает, получили платежи или услуги от третьей стороны (правительственных, коммерческих, частных фондов, и др.), для любого аспекта направленной в журнал статьи (включая гранты, дизайн исследования, мониторинг данных, подготовку рукописи, статистический анализ и др.);
  - финансовая поддержка, не связанная с направленной в журнал статьей, но существенная для раскрытия (работа по договору, консультирование, наличие акционерной собственности, получение гонораров, предоставление экспертных заключений);
  - патентная заявка или зарегистрированный патент на результаты исследования (авторское право и др.);
  - другая деятельность или связи, которые, по мнению читателей, могут повлиять на направленную в журнал статью.
- Конфликт интересов оформляется на русском и английском языке.

#### 7. ФИНАНСИРОВАНИЕ

Необходимо указать краткий перечень источников финансирования, которые использовались для получения результатов, представленных в статье, а также самого процесса публикации (например, коммерческая организация, фонд или правительственный грант, государственное задание и т.д.).

- при отсутствии финансирования важно указывать, что никакого внешнего финансирования не было;  
*Пример: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.*
- в случае наличия гранта важно прописать официальное название грантовой организации и указывать номер гранта;
- если фармацевтическая компания частично финансировала отдельный этап, то нужно указать, какой именно (например, перевод на английский язык).

Информация о финансировании оформляется на русском и английском языке.

#### 8. ЭТИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ И ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Для исследований и клинических наблюдений необходимо указывать информацию об одобрении этическим комитетом учреждения и информированном согласии пациентов на публикацию своих данных и изображений:

- предпочтительно полное однозначное указание этического комитета и реквизиты одобряющего документа (номер и дата);
- раздел требуется обязательно, если медицинские вмешательства расходятся со стандартным протоколом;
- раздел обязателен, даже если он не релевантен. В таком случае пишется: Не применимо;

- для клинического наблюдения указывается, что участники исследования были проинформированы о целях и методологии исследования и предоставили письменное согласие на свое участие и публикацию данных.

Информация об этическом комитете оформляется на русском и английском языке.

### 9. РЕЗЮМЕ И КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Выделяются следующие разделы.

#### Для исследования:

- Цель исследования;
- Дизайн (рандомизированное, сравнительное, когортное и т.д.);
- Материалы и методы;
- Результаты (с указанием конкретных данных и их статистической значимости);
- Заключение.

#### Для обзора/описания клинического наблюдения:

- Цель статьи;
- Основные положения;
- Заключение.

После резюме приводятся ключевые слова.

Общий объем резюме и ключевых слов не менее 3 тыс. зн. с пробелами для исследований и 2,5 тыс. зн. с пробелами для других статей.

В резюме расшифровываются все сокращения.

Структура рукописи должна соответствовать типу научной работы.

#### Для исследования.

- Введение, которое должно отвечать на три вопроса:
  - 1) что известно о проблеме;
  - 2) что неизвестно;
  - 3) в чем состоит вопрос для изучения в данной работе.
- Цель исследования.
- Дизайн.
- Материалы и методы.
- Результаты (только собственные данные).
- Обсуждение (сравнение полученных результатов с результатами других исследований).
- Заключение.

#### Для описания клинического наблюдения или обмена опытом.

- Введение.
- Описательная часть: краткий анамнез, объективные исследования, лабораторные и инструментальные обследования, проведенное лечение, результаты и прогноз.
- Обсуждение.
- Заключение.

Для написания исследований используются рекомендации по представлению результатов конкретных видов исследований, размещенные в сети EQUATOR Network:

Рандомизированные испытания — CONSORT;  
 Диагностические и прогностические исследования — STARD и TRIPOD;  
 Обсервационные исследования — STROBE;  
 Систематические обзоры и метаанализы — стандарты PRISMA;  
 Клинические наблюдения — CARE.

#### Для обзора.

Обзорные статьи не имеют жестких правил оформления разделов, но в них обязательно должно быть Заключение.

### 10. ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ ТЕРМИНОВ

- для лекарственных средств указываются МНН. Торговое название в тексте статьи может встречаться не более одного раза, в заголовке, резюме, ключевых словах его упоминание запрещено;

### ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1. Рукописи и сопроводительные документы следует направлять на электронный адрес [redactor@journaldoctor.ru](mailto:redactor@journaldoctor.ru). Телефоны редакции: +7 (968) 873-70-27; +7 (495) 580-09-96.

Плата с авторов за публикацию материалов не взимается.

2. Рукописи, поступившие в редакцию, подлежат обязательному рецензированию, после получения положительной рецензии рукописи проходят научное и литературное редактирование.

3. Автор гарантирует, что исключительное право на статью принадлежит ему на законных основаниях и что он не связан какими-либо обязательствами с третьими лицами в отношении исключительного права на использование статьи.

Подавая статью в журнал, автор соглашается с тем, что в случае, если она будет принята к публикации, Издателю (ООО «Центр содействия образованию врачей и фармацевтов» — учредителю журнала) будет предоставлена исключительная лицензия на использование статьи (подробная информация на сайте <https://journaldoctor.ru>)

- названия генов, в отличие от белков, выделяются курсивом;
- сокращения расшифровываются при первом упоминании, употребление сокращений должно быть оправданным.

### 11. ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ ИЛЛЮСТРАЦИЙ

- таблицы и рисунки не должны содержать одинаковую информацию или дублировать данные, приведенные в тексте;
- все таблицы и рисунки должны быть озаглавлены и пронумерованы, в тексте рукописи должны присутствовать ссылки на них;
- для авторских фотоматериалов необходимо указать ФИО автора или добавить примечание: «Иллюстрация авторов»;
- таблицы, рисунки, фотоматериалы, не являющиеся авторскими, должны иметь ссылки на источники, которые надо привести в списке литературы;
- в таблицах все строки и столбцы должны быть четко разграничены и озаглавлены; цифровые показатели приводятся с указанием единиц измерения; все ячейки должны быть заполнены (в случае отсутствия сведений ставится прочерк). Таблицы и рисунки необходимо предоставлять также в редактируемом формате XLSX или PPTX;
- в графиках необходимо указать показатели и единицы измерения по осям X и Y;
- отсканированные или представляемые в цифровом варианте рисунки, фотоматериалы должны быть хорошего качества и иметь следующие параметры: формат — JPEG или TIFF; разрешение — 300 dpi; размер не менее 8 × 8 см.

### 12. ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СПИСКА ЛИТЕРАТУРЫ

Авторы несут ответственность за правильность и полноту данных, приведенных в списке литературы.

- список к исследовательским статьям должен включать не более 30 литературных источников (далее — источники), к обзорным — не более 50 источников с превалированием работ последних 5 лет; с образцами оформления можно ознакомиться на сайте журнала (<https://journaldoctor.ru>);
- желательно, чтобы не менее 50% источников составляли актуальные зарубежные работы по проблеме;
- допускается не более 2–3 самоцитирований;
- везде, где у статьи есть DOI, он должен быть указан;
- не допускается использование инструкций по применению в качестве литературных источников, желательно ограничить использование диссертаций и авторефератов диссертаций;
- список формируется по порядку цитирования источников в рукописи;
- ссылки на источники, не имеющие автора, и различные отчеты, приказы, клинические рекомендации оформляются в виде подстрочных примечаний в тексте;
- необходимо минимизировать цитирование учебников, учебных пособий, справочников, словарей, сборников статей, диссертаций, других малотиражных изданий;
- при цитировании интернет-ресурса необходимо указать последнюю дату обращения к нему автора;
- все русскоязычные источники должны быть дублированы на английском языке и без сокращений названия журнала; у статей нередко уже есть переводы на английский язык, опубликованные в eLIBRARY или на сайтах журналов, в этих случаях необходимо использовать именно эти переводы.

*Примечание. Не менее 70% источников должны быть изданы в течение последних пяти лет. Включение в список литературы работ, изданных более пяти лет назад, допускается только в случае, если это редкие или высокоинформативные материалы.*