



18+

ISSN 1727-2378 (Print)
ISSN 2713-2994 (Online)
journaldoctor.ru



DOCTOR.RU
INTERNAL MEDICINE

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 21, No. 2 (2022)

D.A. SYCHEV

For an interview with
an associate member of
the Russian Academy of
Sciences, Rector of the Russian
Medical Academy of Continuous
Professional Education
see pages 4–5

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Интервью с членом-
корреспондентом РАН,
ректором Российской
медицинской академии
непрерывного
профессионального
образования
читайте на с. 4–5

Доктор.Ру

ТЕРАПИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 21, № 2 (2022)

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Терапия.
Том 21, № 2 (2022)

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 2020 — 0,652

Главный редактор выпуска
«Доктор.Ру» Терапия. Том 21, № 2 (2022)
Карпов Ю.А., д. м. н., профессор

Научные редакторы

Абдулганиева Д.И., д. м. н., профессор
Барбараш О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор

Болотова Е.В., д. м. н.

Боровкова Н.Ю., д. м. н., доцент

Джулай Т.Е., к. м. н.

Калягин А.Н., д. м. н., профессор

Маркова Т.Н., д. м. н.

Савельева М.И., д. м. н.

Халимов Ю.Ш., д. м. н., профессор

Цуканов В.В., д. м. н., профессор

Четина Е.В., д. б. н.

Главный редактор журнала «Доктор.Ру»
Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор журнала

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

Ответственный секретарь

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

Литературный редактор

Куртик Е.Г.

Реклама

sales@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция

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

Фото

на первой обложке, с. 4 — © «Доктор.Ру»

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

Контакты редакции

107078, г. Москва, ул. Новая Басманная,

д. 23, стр. 1а.

Тел.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: Некоммерческое партнерство содействия развитию системы здравоохранения и медицины «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г., перерегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия (ПИ № ФС77-31946 от 23 апреля 2008 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. Каждой статье присвоен DOI

Подписной индекс журнала в Объединенном каталоге «ПРЕССА РОССИИ»:

на полугодие — 18413;

на год — 80366.

Цена свободная

Дата выхода в свет: 04.05.2022

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».

Адрес типографии: 603022, г. Нижний Новгород, ул. Окский съезд, д. 2

Периодичность: 8 номеров в год.

Тираж Print-версии: 5 000 экз.

Digital-распространение: ~ 21 000 адр.

Доктор.Ру

ТЕРАПИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 21, № 2 (2022)

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–5 **Член-корреспондент РАН Сычёв Д.А.:** «Отличительные особенности наших программ повышения квалификации — ориентация на практику и междисциплинарность»

ПОСЛЕДИПЛОМНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

- 6–9 **Периодическая аккредитация врачей в вопросах и ответах**
Мошетова Л.К., Мельникова Л.В.
- 10–14 **Обеспечение эффективности и качества современных программ повышения квалификации медицинских работников: опыт Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования**
Романенко Г.Х., Стремоухов А.А.
- 15–17 **Значение Кокрейн Россия для принятия клинических решений врачом**
Нурхаметова Д.Ф., Юдина Е.В., Зиганшина Л.Е., Сычёв Д.А.

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

- 18–22 **Клиническая характеристика и частота фиброза печени у больных с хроническим вирусным гепатитом С или с инвазией *Opisthorchis felineus***
Цуканов В.В., Черепнин М.А., Горчилова Е.Г., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Савченко А.А., Борисов А.Г.
- 23–29 **Механизмы и клиническое значение печеночного фиброгенеза при перегрузке железом**
Гарбузенко Д.В.
- 30–33 **Показатели клеточного обновления эпителиоцитов желудка у коренных и пришлых жителей Республики Тыва с атрофическим гастритом**
Цуканов В.В., Перетягко О.В., Васютин А.В., Каспаров Э.В., Тонких Ю.Л.
- 34–39 **Современные представления о механизмах развития и предикторах тяжести язвенного колита**
Болотова Е.В., Юмукян К.А., Дудникова А.В.

ТЕРАПИЯ

- 40–45 **Клинические аспекты новой коронавирусной инфекции**
Елисеева Л.Ю., Боровкова Н.Ю., Зубеев П.С., Зубеева Г.Н.
- 46–50 **Экономические аспекты лечения вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2**
Вечорко В.И., Сычёв Д.А., Кицун И.С., Чеботарёва Т.А.
- 51–55 **Прогностические модели риска развития интрадиализной гипертензии: роль параметров артериальной ригидности**
Токарева А.С., Боровкова Н.Ю., Линёва Н.Ю., Полякова И.В.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- 56–58 **Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема современного мира**
Аметов А.С., Саямов Ю.Н.
- 59–66 **Ожирение и COVID-19: инсайты двух пандемий**
Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., Киреева Е.Б., Орлов Ю.В.

РЕВМАТОЛОГИЯ

- 67–71 **Ксантиноксидаза лимфоцитов: зависимость активности от внесуставных проявлений при ревматоидном артрите**
Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Трофименко А.С., Спицина С.С., Мамус М.А., Зборовская И.А.
- 72–79 **Частота и структура поражения сердца при системной красной волчанке**
Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Кондратьева Л.В.
- 80–83 **Нимесулид: преимущества, перспективы применения во время эпидемии коронавирусной инфекции**
Елисеев М.С.

Doctor.Ru

INTERNAL MEDICINE

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 21, No. 2 (2022)

INTERVIEW

- 4–5 **Associate member of the Russian Academy of Sciences D.A. Sychev:** "Our advanced training programs stand out of the crowd because they are practice-oriented and interdisciplinary"

POSTGRADUATE TRAINING

- 6–9 **Periodic Accreditation of Doctors in Questions and Answers**
L.K. Moshetova, L.V. Melnikova
- 10–14 **Ensuring the Effectiveness and Quality of Modern Professional Development Programs for Medical Workers: the Experience of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education**
G.H. Romanenko, A.A. Stremoukhov
- 15–17 **The Role of Cochrane Russia in Clinical Decision Making by Physician**
D.F. Nurkhametova, E.V. Yudina, L.E. Ziganshina, D.A. Sychev

GASTROENTEROLOGY

- 18–22 **Clinical Profile and Prevalence of Hepatic Fibrosis in Patients with Chronic Virus Hepatitis C or with *Opisthorchis felinus* Invasion**
V.V. Tsukanov, M.A. Cherepnin, E.G. Gorchilova, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh, A.A. Savchenko, A.G. Borisov
- 23–29 **Mechanisms and Clinical Significance of Hepatic Fibrogenesis in Iron Overload**
D.V. Garbuzenko
- 30–33 **Indicators of Cellular Renewal of Gastric Epitheliocytes in Indigenous and Alien Inhabitants of the Republic of Tyva with Atrophic Gastritis**
V.V. Tsukanov, O.V. Peretyat'ko, A.V. Vasyutin, E.V. Kasparov, Yu.L. Tonkikh
- 34–39 **Modern Idea of the Mechanisms of Development and Predictors of Ulcerative Colitis Severity**
E.V. Bolotova, K.A. Yumukyan, A.V. Dudnikova

INTERNAL MEDICINE

- 40–45 **Clinical aspects of a new coronavirus infection**
L.Yu. Eliseeva, N.Yu. Borovkova, P.S. Zubeev, G.N. Zubeeva
- 46–50 **Economic Aspects of the Management of SARS-CoV-2-caused Viral Pneumonia**
V.I. Vechorko, D.A. Sychev, I.S. Kitsul, T.A. Chebotareva
- 51–55 **Prediction Models of Intradialytic Hypertension: The Role of Arterial Stiffness Parameters**
A.S. Tokareva, N.Yu. Borovkova, N.Yu. Lineva, I.V. Polyakova

ENDOCRINOLOGY

- 56–58 **Bioethics of Diabetes Mellitus as a Global Problem of the Modern World**
A.S. Ametov, Yu.N. Sayamov
- 59–66 **Obesity and COVID-19: Insights from Two Pandemics**
Yu.Sh. Khalimov, P.V. Agafonov, E.B. Kireeva, Yu.V. Orlov

RHEUMATOLOGY

- 67–71 **Lymphocyte Xanthine Oxidoreductase: Activity vs Extraarticular Manifestations in Rheumatoid Arthritis**
S.A. Bedina, E.E. Mozgovaya, A.S. Trofimenko, S.S. Spitsina, M.A. Mamus, I.A. Zborovskaya
- 72–79 **Frequency and Structure of Heart Damage in Systemic Lupus Erythematosus**
T.A. Panafidina, T.V. Popkova, L.V. Kondratieva
- 80–83 **Nimesulide: Advantages, Perspective Use During the Coronavirus Pandemic**
M.S. Eliseev

A Peer-Reviewed Journal of Research
and Clinical Medicine
Doctor.Ru Internal Medicine.
Vol. 21, No. 2 (2022)

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 (2020): 0.652

Editor-in-Chief

Doctor.Ru Internal Medicine. Vol. 21, No. 2 (2022)
Yu.A. Karpov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors:

D.I. Abdulganieva, Professor, Doctor of Medical Sciences
O.L. Barbarash, Professor, Doctor of Medical Sciences,
Corresponding Member of the Russian Academy of
Sciences

E.V. Bolotova, Doctor of Medical Sciences
N.Yu. Borovkova, Associate Professor, Doctor of Medical
Sciences

G.S. Dzhulay, Candidate of Medical Sciences
A.N. Kalyagin, Professor, Doctor of Medical Sciences
T.N. Markova, Doctor of Medical Sciences
M.I. Savelyeva, Doctor of Medical Sciences
Yu.Sh. Khalimov, Professor, Doctor of Medical Sciences
V.V. Tsukanov, Professor, Doctor of Medical Sciences
E.V. Chetina, Doctor of Biological Sciences

Editor-in-chief

Doctor.Ru

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

Journal Director

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

Executive Editor

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

Literary Editor

E.G. Kurtik

For advertising inquiries please contact us at:
sales@journaldoctor.ru

Journal layout and color scheme

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

Photos

Front cover and page 4: © Doctor.Ru

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:

23 Novaya Basmannay St., Bld. 1a, Moscow, 107078

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

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems

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 FS77-31946 issued April 23, 2008)

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. A digital object identifier (DOI) is assigned to every article in the Journal

Subscription codes in the United Catalogue

"The Russian Press":

18413 (6-month subscription)

80366 (12-month subscription)

Open price

Imprint date: 04.05.2022

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 2 Oksky Syezd St.,

Nizhny Novgorod 603022

Frequency: 8 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 21,000 emails

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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., член-корреспондент 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
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
Гепле Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Горелов А.В., член-корреспондент 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. Смоленск, 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
Малывин А.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мартьянов 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
Оганян М.Р., к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
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

Рассулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Савельева Г.М., академик РАН, 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
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

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
Avdeev, S.N., Associate Member of 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
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
Fatkullin, I.F., MD, Kazan, Russia
Fitze Ingo, MD, Prof., Berlin, Germany
Geppe, N.A., MD, Moscow, Russia
Gorelov, A.V., Associate Member of 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
Karpova, 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
Malyavin, 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
Podchernyayeva, 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
Revyakina, V.A., MD, Moscow, Russia
Savelieva, G.M., Academician at the RAS, 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
Sizyakina, 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
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

«Отличительные особенности наших программ повышения квалификации — ориентация на практику и междисциплинарность»



Сычёв Дмитрий Алексеевич — член-корреспондент РАН, профессор РАН, д. м. н., профессор, ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Автор более 1 000 научных работ, автор и редактор учебника «Клиническая фармакология», 15 учебно-методических пособий, 3 монографий, 10 образовательных программ, 5 образовательных интерактивных модулей по клинической фармакологии. Под его руководством защищены 36 кандидатские и 4 докторские диссертации.

Президент Общества фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии, член правления Ассоциации клинических фармакологов, Президиума Национальной медицинской палаты. Экспертный руководитель Информационного центра по вопросам фармакотерапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 «ФармаCOVID» на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО.

Лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, премии им. Н.П. Кравкова РАМН за лучшую научную работу по фармакологии и токсикологии.

— **Уважаемый Дмитрий Алексеевич, Вы возглавляете Российскую медицинскую академию непрерывного профессионального образования с 2019 года. Расскажите, пожалуйста, о главных достижениях учреждения за это время.**

— Уникальность Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования в том, что это единственное учреждение, подведомственное Минздраву, основным профилем которого является дополнительное профессиональное образование врачей. Академия на базе более 200 кафедр в Москве и в четырех филиалах реализует программы повышения квалификации и профессиональной переподготовки практически по всем направлениям медицины.

Конечно, наше достояние — профессорско-преподавательский состав. Преподаватели Академии имеют огромный опыт в области повышения квалификации врачей, но кроме того, они практикующие специалисты. Только практик может научить врача, расширить его компетенции.

Отличительные особенности программ повышения квалификации в Академии — ориентация на практику и междисциплинарность. Практическая подготовка наших врачей в рамках повышения квалификации проводится на

клинических базах. В частности, в состав Академии входит Клиника им. проф. Ю.Н. Касаткина, в которой применяются новейшие методы ядерной медицины для лучевой диагностики и лечения.

Все наши программы повышения квалификации входят в систему непрерывного медицинского образования. Курсанты формируют собственное портфолио для периодической аккредитации, состоящее в том числе из программ и образовательных мероприятий, которые реализует наша Академия.

Минздрав принял решение об организации Федерального аккредитационного центра на базе РМАНПО. Центр занимается обеспечением технического сопровождения процесса периодической аккредитации. Центральная аккредитационная комиссия тоже работает на базе нашей Академии. Кроме того, в РМАНПО функционирует центральная аттестационная комиссия, которая занимается присвоением категорий для врачей.

— **Каковы приоритетные направления научной деятельности РМАНПО?**

— Академия в последние годы стала центром компетенций в области персонализации фармакотерапии на основе омиксных технологий (геномных и транскриптомных, фармакогеномики, фармакогенетики, фармакотранскриптомики), мультиомиксного подхода.

Цель — создание биомаркеров, которые могли бы предсказать эффективность и безопасность тех или иных медицинских вмешательств и помочь врачу персонализировать выбор лекарств, режима дозирования. Нам с участием филиала РМАНПО в Пензе (ПИУВ) удалось выстроить целую методологию таких исследований, которую мы назвали «фабрикой» биомаркеров фармакогенетических тестов.

Сейчас мы работаем над созданием модели прогнозирования побочных реакций противовирусных антиковидных препаратов.

Академия также является центром компетенций в области фармакогеномных исследований. Мы организовали при поддержке Минздрава России и РАН Первый Российский конгресс по клинической фармакогеномике. А до него в течение 5 лет проводили Школу по фармакогеномике, которая сформировала целый пул молодых ученых и врачей, занимающихся этой областью медицины и внедряющих биомаркеры, в том числе фармакогенетические биомаркеры персонализированной медицины, в реальную клиническую практику. Прикладные исследования крайне важны, особенно во время эпидемии COVID-19, когда необходимо увеличивать эффективность и безопасность существующих методов терапии.

Следует отметить, что данные направления получили свое дальнейшее развитие в совместной работе Академии с филиалами. В Новокузнецком филиале приоритетным является изучение воздействия на внутренние органы угольно-породной пыли у шахтеров и металлургов Кузбасса. Социально значимым заболеванием, а именно туберкулезу, ассоциированному с ВИЧ-инфекцией и парентеральными вирусными гепатитами, посвящена серия научных исследований в Иркутском филиале. Научные исследования ферментативных механизмов нарушения барьерной функции кишечника при системной воспалительной реакции при онкозаболеваниях легли в основу разработок коллег из Казани.

— Каковы тенденции дальнейшего развития последипломного образования? И какие самые востребованные медицинские направления при переподготовке врачей Вы бы выделили?

— По-видимому, Вы имеете в виду непрерывное совершенствование профессиональных знаний медработников? В последнее время в тренде образовательные программы, которые направлены на обеспечение безопасности медицинской деятельности: хирургическая безопасность, лекарственная безопасность, безопасность медицинских изделий и т. д.

В профессиональной переподготовке наиболее востребованы сейчас несколько направлений: организация здравоохранения, функциональная и ультразвуковая диагностика.

Конечно же, профессиональная переподготовка требуется и по другим специальностям, и это реальный путь ликвидации дефицита некоторых специалистов, например врачей клинических фармакологов. Они занимаются консультированием сложных пациентов по вопросам фармакотерапии, полиморбидных пациентов с полипрагматией, с заболеваниями печени и почек, при которых нарушаются метаболизм, выведение лекарственных препаратов, увеличиваются риски побочных реакций, но также и организационными вопросами: мониторингом нежелательных лекарственных реакций, неблагоприятных событий, связанных с применением лекарственных препаратов, фармакоэкономическим и фармакоэпидемиологическим анализом.

Клинический фармаколог — очень дефицитный специалист. Количество мест в ординатуру по клинической

фармакологии увеличивается с каждым годом.

— Телемедицинские технологии все больше внедряются в практическое здравоохранение. Как Вы относитесь к подобной тенденции?

— Эпидемия COVID-19 показала, что данные технологии действительно работают. Но при повышении квалификации нельзя заменить полностью обучение врачей дистанционными технологиями. Ничто не заменит клинические разборы, работу у постели больного, дискуссии, ответы на вопросы. Даже когда мы проводим онлайн-семинар, я считаю, что это тоже очное обучение, поскольку всегда активно вовлекаем наших слушателей в образовательный процесс.

— Вы много внимания уделяете работе с молодежью. В Академии насчитывается более 30 школ молодых ученых. В каких научных и общественных проектах участвует молодежь Академии?

— Надо сказать, что работать в образовательных организациях с точки зрения материального обеспечения для молодежи не очень привлекательно. Однако многие молодые специалисты рассматривают и аспирантуру, и работу в образовательных научных организациях как некий необходимый этап жизни для дальнейшего развития. В Академии действительно более 30 школ молодых ученых. В них участвуют и студенты, и аспиранты, и ординаторы, и молодые врачи. Мы стараемся привлечь их в специальность через написание тезисов, статей, переводов на английский язык, участие в международных конференциях, в публикациях в высокорейтинговых журналах, в подаче заявок на гранты.

Но мы не забываем и о старших коллегам. Сейчас меняются требования к научной работе, к работе с диссертациями. У нас открывается уникальная программа повышения квалификации для научных руководителей и научных консультантов диссертационных работ, потому что диссертации, патенты, гранты, статьи — плод взаимодействия молодого ученого и научного руководителя.

— При РМАНПО открыт центр «ФармаCOVID». Когда он появился? Каковы его основные функции?

— Проект «ФармаCOVID» появился в апреле 2020 года у нас на кафедре по инициативе моих учеников — молодых клинических фармакологов.

Был создан экспертный центр, цель которого — информационная поддержка принятия решения врачами клиническими фармакологами, которые работали в ковидных госпиталях.

Было очень много вопросов по фармакотерапии пациентов, особенно в самом начале, когда отсутствовала доказательная база эффективности, но остро требовалось научное обоснование для применения препаратов, для создания локальных протоколов лечения. И тогда возникла идея — разработать определенные стандарты процедуры поиска научных доказательств, сформировать так называемые систематические мини-обзоры для врачей по конкретным препаратам, связанные с COVID-19, и выдать оперативную информацию о принятии соответствующего решения.

В инициативную группу входили всего 7 человек. Привлекали и наших коллег из-за рубежа, врачей смежных специальностей. Были обработаны более 50 запросов, сгенерированы более 50 систематических мини-обзоров. Эти обзоры обрабатывались в течение суток. Когда работа стала более систематизированной, мы начали публиковать их не только на сайте Академии и в чате, но и в журналах. Количество обращений к ним колоссальное, достигает нескольких десятков тысяч.

Вопросы поначалу были самые разные: и по гидроксихлорохину, и по разбавленной хлорке (гипохлориту натрия) для введения внутривенно больным с сепсисом, по возможности применения антикоагулянтов и их отмене, контролю безопасности, по межлекарственному взаимодействию. Действительно, данный сервис очень востребован.

При этом сотрудники не получали денег за свою работу. Трудились интенсивно и ночами, и вечерами, и по выходным.

Мы объединили опыт работы Центра и подали статью в самый цитируемый журнал в мире по клинической фармакологии British Journal Of Clinical Pharmacology, где публикацию приняли очень быстро.

Надеемся, что наш опыт будет использован для создания постоянного информационного центра для врачей по сложным вопросам лекарственной терапии. Проект «ФармаCOVID» волонтерский, эффективный, очень наукоемкий и перспективный.

Специально для *Доктор.Ру*
Васинович М.А.



Периодическая аккредитация врачей в вопросах и ответах

Л.К. Мошетова, Л.В. Мельникова

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

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: ознакомить врачей с принципами проведения периодической аккредитации, ее особенностями, а также ответить на наиболее часто задаваемые вопросы по данному направлению.

Основные положения. В статье описано, кто и как проводит периодическую аккредитацию медицинских специалистов, что необходимо для ее прохождения, как подавать документы и что делать, если врач не согласен с результатом аккредитации.

Заключение. Залогом успешного прохождения периодической аккредитации являются своевременное повышение квалификации, выполнение требований профессионального стандарта по своей специальности и внимательное соблюдение всех правил подачи документов, с которыми можно ознакомиться на официальном сайте федеральных аккредитационных центров.

Ключевые слова: аккредитация специалистов, аккредитационная комиссия, федеральный аккредитационный центр, непрерывное профессиональное образование.

Для цитирования: Мошетова Л.К., Мельникова Л.В. Периодическая аккредитация врачей в вопросах и ответах. Доктор.Ру. 2022; 21(2): 6–9. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-6-9



Periodic Accreditation of Doctors in Questions and Answers

L.K. Moshetova, L.V. Melnikova

Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1 Barrikadnaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

ABSTRACT

Objective of the Paper: The purpose of the article is to familiarize doctors with the principles of periodic accreditation, its features, as well as to answer the most frequently asked questions in this area.

Key Points. The article describes who and how conducts periodic accreditation of medical specialists, what is necessary for its passage, how to submit documents and what to do if the doctor does not agree with the result of accreditation.

Conclusion. The key to successful periodic accreditation is the timely improvement of qualifications, compliance with the requirements of the professional standard in their specialty and careful compliance with all the rules for submitting documents, which can be found on the official website of federal accreditation centers.

Keywords: accreditation of specialists, accreditation commission, federal accreditation center, continuing professional education.

For citation: Moshetova L.K., Melnikova L.V. Periodic Accreditation of Doctors in Questions and Answers. Doctor.Ru. 2022; 21(2): 6–9. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-6-9

ВВЕДЕНИЕ

Более 20 лет в Российской Федерации применялась сертификация специалистов как необходимая процедура допуска к медицинской деятельности. За это время врачи, медсестры, фармацевтические работники привыкли к определенному алгоритму действий, который подразумевал обучение на сертификационном цикле, сдачу квалификационного экзамена и получение сертификата. После этого об обучении можно было забыть на последующие 5 лет.

Такое положение дел не соответствовало современным реалиям в здравоохранении, когда технологии, методы лечения, клинические рекомендации постоянно обновляются. Мировой опыт показывает, что эпизодическое повышение квалификации и эпизодическая проверка знаний врачей непродуктивны. Более 30 стран реализуют систему непре-

рывного медицинского образования, которое направлено на постоянное совершенствование профессиональных знаний, умений и навыков, повышение профессионального уровня и расширение компетенций, необходимых для осуществления профессиональной деятельности.

С 2016 года процедуры аккредитации специалистов здравоохранения начали проводиться и в Российской Федерации.

Аккредитация представляет собой независимую, объективную и стандартизированную процедуру, которая подтверждает готовность специалиста к реализации медицинской или фармацевтической деятельности по принятым профессиональным стандартам, клиническим рекомендациям и порядкам осуществления медицинской деятельности. Первичная аккредитация проводится после завершения основных образовательных программ высшего и среднего

Мошетова Лариса Константиновна — академик РАН, д. м. н., профессор, президент ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5697-6825. <https://orcid.org/0000-0002-5899-2714>. E-mail: moshetovalk@yandex.ru
Мельникова Людмила Владимировна (автор для переписки) — д. м. н., доцент, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6907-5327. <https://orcid.org/0000-003-4688-1272>. E-mail: melnikovalv@rmapo.ru

образования, первичная специализированная — после завершения программ подготовки кадров высшей квалификации и программ профессиональной переподготовки.

Периодическая аккредитация осуществляется после прохождения образовательных программ повышения квалификации и является проверкой освоения специалистом квалификационных знаний и навыков за 5-летний цикл в течение всего трудового пути. Согласно поэтапному переходу на систему аккредитации, старт периодической аккредитации в нашей стране состоялся в 2021 году.

Как любое новое дело, периодическая аккредитация вызывает множество вопросов у специалистов здравоохранения, связанных с особенностями процедуры, формированием портфолио, подготовкой документов. Как нужно готовиться к периодической аккредитации и какую роль в этом играет накопление баллов в системе непрерывного медицинского образования, реализующейся уже несколько лет в России в качестве пилотного проекта? Все эти вопросы требуют подробного изучения врачами и кадровыми службами медицинских организаций.

Цель статьи — ознакомить врачей с принципами проведения периодической аккредитации, ее особенностями, а также ответить на наиболее часто задаваемые вопросы по данному направлению.

Кто проводит периодическую аккредитацию?

Процедура аккредитации специалиста проводится аккредитационными комиссиями, которые формируются Минздравом России с участием профессиональных некоммерческих организаций. В 2021 году сформирована центральная аккредитационная комиссия Минздрава России, в которую входят 74 наиболее компетентных специалиста по всем направлениям высшего медицинского образования, высшего и среднего фармацевтического образования, а также среднего профессионального образования — руководители профессиональных ассоциаций, обществ, главные внештатные специалисты. Председателем ее является академик РАН, президент Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Лариса Константиновна Мошетьева.

В субъектах Российской Федерации образованы региональные аккредитационные комиссии. Согласно Приказу Минздрава России № 1081н от 22 ноября 2021 года «Об утверждении Положения об аккредитации специалистов», они проводят аккредитацию специалистов, временно не работающих граждан, индивидуальных предпринимателей, руководителей медицинских и фармацевтических организаций, а также работающих специалистов, чей руководитель отказался согласовать их отчет о профессиональной деятельности и предоставил мотивированный отказ. В остальных случаях периодическая аккредитация специалистов проводится центральной аккредитационной комиссией.

Необходимо ли очное присутствие специалиста на периодической аккредитации?

Нет, периодическая аккредитация не предусматривает очного участия специалиста в процедуре и включает в себя всего один этап — оценку портфолио специалиста аккредитационной комиссией.

Как проводится периодическая аккредитация?

В течение 5-летнего периода, предшествующего периодической аккредитации, доктор совершенствует свои профессиональные знания и навыки, обучаясь на циклах повышения квалификации в образовательных учреждениях, участвуя в профессиональных конгрессах и конференциях, самостоятельно изучая индивидуальные образовательные модули, размещенные на портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования. Когда приближается срок окончания действия сертификата или свидетельства об аккредитации, врачу необходимо убедиться в том, что количество образовательных часов, набранных за последние 5 лет, соответствует необходимому.

Далее следует составить отчет о профессиональной деятельности, согласовать его с руководителем организации, собрать документы и подать их в федеральный аккредитационный центр. Федеральный аккредитационный центр в течение 20 рабочих дней проверяет документы на комплектность и достоверность удостоверений об образовании.

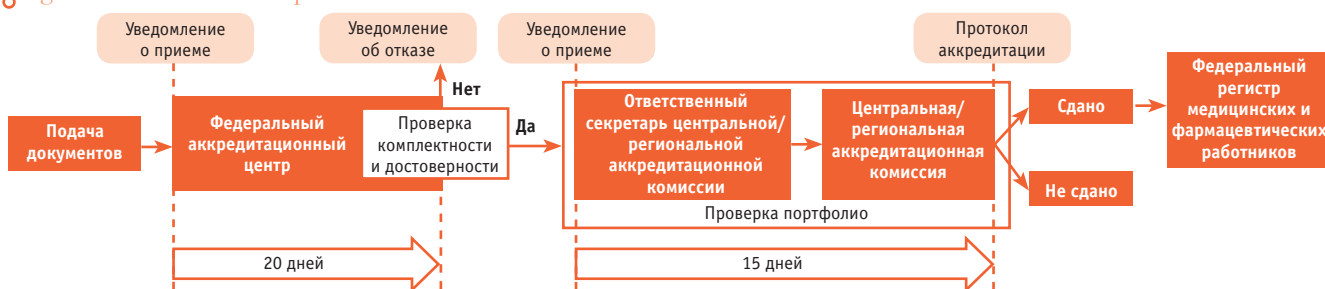
Если комплект не соответствует установленным требованиям (в 2022 году они определяются Приказом Минздрава № 1081н), аккредитуемому направляется отказ с объяснением причины. При этом специалист может повторно сформировать и отправить комплект документов, исправив ошибки или добавив недостающие документы. Количество повторных попыток не ограничивается, но желательно сразу правильно подготовить комплект, соблюдая требования Приказа и следуя рекомендациям и шаблонам, размещенным на официальном сайте федерального аккредитационного центра <https://fca-rosminzdrav.ru>.

Если комплект сформирован правильно, федеральный аккредитационный центр передает его в центральную аккредитационную комиссию или аккредитационную комиссию субъекта Российской Федерации, где проживает и работает врач. Комиссия в течение 15 рабочих дней оценивает портфолио и принимает решение о признании соискателя прошедшим или не прошедшим аккредитацию специалиста.

Протоколы с решениями комиссии размещаются на сайте федерального аккредитационного центра, где с ними может ознакомиться аккредитуемый, а сведения об аккредитации передаются в федеральный регистр медицинских и фармацевтических работников (ФРМР). С момента внесения данных в ФРМР специалист считается прошедшим аккредитацию. Процесс прохождения периодической аккредитации отражен на *рисунке*.

Рис. Процесс прохождения периодической аккредитации

Fig. Periodic accreditation process



Какое количество образовательных часов необходимо для прохождения периодической аккредитации?

С 1 марта 2022 года до 1 марта 2023 года количество образовательных часов определяется Приказом Минздрава России № 1081н. Предусмотрено два варианта: 1) не менее 144 часов обучения по программам повышения квалификации; 2) не менее 74 часов повышения квалификации плюс не менее 70 часов прохождения интерактивных образовательных модулей или участия в образовательных мероприятиях, аккредитованных на Портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования.

Как составить отчет о профессиональной деятельности?

Отчет о профессиональной деятельности аккредитуемого составляется за последние 5 лет со дня получения последнего сертификата и должен содержать результаты работы в соответствии с профессиональным стандартом по аккредитуемой специальности. Он содержит краткие сведения об организации и структурном подразделении, где аккредитуемый работает. Если специалист менял работу, то сведения указываются о всех местах трудоустройства по заявляемой специальности за отчетный период.

В разделе «Описание выполняемой работы в соответствии с трудовой функцией» перечисляются выполняемые работником трудовые функции из профессионального стандарта по специальности.

Особое внимание необходимо уделить разделу «Опыт работы». Указанные в нем данные служат основой для получения членами аккредитационной комиссии представления об опыте практической работы и профессиональных навыках, накопленных и реализуемых специалистом за аккредитуемый период. С шаблоном и образцом заполнения отчета можно ознакомиться на сайте федерального аккредитационного центра.

Составленный отчет нужно согласовать с руководителем организации, в которой доктор осуществляет профессиональную деятельность по заявляемой специальности в момент подачи заявления на периодическую аккредитацию, и заверить печатью организации. Если руководитель не готов подтвердить сведения, указанные аккредитуемым в отчете, он оформляет отдельный документ — мотивированный отказ в согласовании отчета о профессиональной деятельности, где в произвольной форме обосновывает невозможность согласования. Такая ситуация может возникнуть в том случае, например, если аккредитуемый недавно поменял место работы.

Если врач на момент подачи заявления не работает, является индивидуальным предпринимателем или руководителем медицинской или фармацевтической организации, согласовывать отчет о профессиональной деятельности не нужно.

Какие документы нужно подготовить для прохождения периодической аккредитации?

Перечень документов, представляемых для прохождения периодической аккредитации специалиста, определен Приказом Минздрава России № 1081н.

1. Заявление о допуске к периодической аккредитации специалиста. С формой и образцом заполнения заявления можно ознакомиться на сайте федерального аккредитационного центра. Рекомендуется обязательно указать адрес электронной почты, так как именно на этот адрес будут направляться уведомления о приеме документов и этапах прохождения процедуры.

2. Копия документа, удостоверяющего личность (обычно это паспорт). Если в комплекте содержатся документы об образовании на иную фамилию, имя или отчество, следует

приложить копию документа, подтверждающего факт изменения (например, свидетельство о браке).

3. Портфолио за последние 5 лет со дня получения последнего сертификата специалиста. В него входят отчет о профессиональной деятельности, сведения об освоении программ повышения квалификации и об образовании, полученном на мероприятиях, подтвержденных Порталом непрерывного медицинского и фармацевтического образования, — конгрессах, конференциях, вебинарах и т. д., оформленные в виде отдельного документа — портфолио, форма которого оговорена Приказом Минздрава России № 1081н и размещена на сайте федерального аккредитационного центра. Прикладывается также мотивированный отказ, если отчет не согласован руководителем организации.

4. Копия последнего сертификата специалиста или свидетельства об аккредитации специалиста по аккредитуемой специальности. Этот документ будет показывать аккредитационной комиссии дату, с которой отсчитывается 5-летний период, за который представлены сведения о непрерывном образовании. Важно, что отсчет начинается с даты сдачи экзамена, а не выдачи сертификата, так как выдача может произойти значительно позднее.

5. Копии документов об образовании и о квалификации — дипломов о высшем или среднем профессиональном образовании, а также интернатуры, ординатуры или профессиональной переподготовки при наличии. Приложения к дипломам включать в комплект документов не обязательно.

6. Все копии удостоверений о прохождении циклов повышения квалификации за отчетный период.

7. Копия трудовой книжки или копии других документов, подтверждающих наличие стажа по аккредитуемой специальности. Необходимо обратить внимание, чтобы в документе была отметка, является ли аккредитуемый работающим в момент подачи документов.

8. Страховой номер индивидуального лицевого счета застрахованного лица. Данная информация необходима для идентификации аккредитуемого в информационных системах, в том числе в ФРМР.

Как подать документы на периодическую аккредитацию?

Документы для прохождения периодической аккредитации подаются в федеральный аккредитационный центр высшего медицинского образования, высшего и среднего фармацевтического образования, а также иного высшего образования или в федеральный аккредитационный центр среднего медицинского образования одним из трех способов:

- 1) лично аккредитуемым или его представителем на основании официально оформленной доверенности;
- 2) почтовым отправлением;
- 3) в электронном виде через личный кабинет ФРМР.

Всю актуальную информацию по адресам подачи документов, графикам их приема, а также инструкции по подаче документов в электронном виде можно получить на официальном сайте федерального аккредитационного центра <https://fca-rosminzdrav.ru>.

Что делать, если истек срок сертификата, а документы еще не проверены?

В моменты пиковых нагрузок на центр, когда подается очень большое количество заявлений, время проверки может быть увеличено. Однако специалистам не стоит проявлять беспокойство, так как, согласно Приказу Минздрава России от 23 декабря 2021 года № 1179н «Об особенностях допуска физических лиц к осуществлению медицинской деятельности

и (или) фармацевтической деятельности без сертификата специалиста или прохождения аккредитации специалиста и (или) по специальностям, не предусмотренным сертификатом специалиста или аккредитацией специалиста», до 1 июля 2022 года они могут быть допущены к профессиональной деятельности на основании сертификата с истекшим сроком действия.

Как получить информацию о проверке документов и прохождении периодической аккредитации?

После подачи документов на периодическую аккредитацию специалист получает от федерального аккредитационного центра уведомление о регистрации комплекта документов на тот адрес электронной почты, который указан в заявлении. После этого в течение 20 рабочих дней федеральный аккредитационный центр проверяет поданные документы на комплектность и достоверность и уведомляет специалиста о результатах проверки.

Результатом проверки может быть отказ с разъяснением причины или сообщение о направлении в центральную аккредитационную или региональную аккредитационную комиссию. При поступлении документов в комиссию ее секретарь отправляет специалисту уведомление о регистрации документов в комиссии.

Далее в течение 15 рабочих дней проводится оценка портфолио и оформляется протокол аккредитационной комиссии о прохождении аккредитации, который размещается на сайте федерального аккредитационного центра.

Нужно ли получать свидетельство об аккредитации на бумажном носителе?

Нет. В Федеральный закон № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в 2021 году были внесены изменения, которые исключают обязательное наличие свидетельства об аккредитации специалиста. Допуск к медицинской и фармацевтической деятельности осуществляется на основании прохождения аккредитации специалиста, причем специалист считается прошедшим аккредитацию не с момента выдачи какого-либо бумажного документа, а с момента внесения данных об аккредитации в ФРМР.

Внесение данных в ФРМР происходит автоматически после размещения протокола заседания центральной аккредитационной комиссии или региональной аккредитационной комиссии в информационной системе Минздрава России.

Как работодатель может узнать о прохождении специалистом периодической аккредитации?

Медицинские и фармацевтические организации имеют доступ к ФРМР. Проверить наличие доступа у конкретной организации можно через единую систему управления нормативно-справочной информацией <https://nsi.rosminzdrav.ru/>. Сотрудники кадровой службы организации через ФРМР могут удостовериться в прохождении специалистом периодической аккредитации по определенной специальности.

Когда можно начинать новый пятилетний цикл непрерывного профессионального развития?

Новый 5-летний цикл начинается с момента внесения данных о признании специалиста прошедшим периодическую аккредитацию в ФРМР. Эти данные автоматически будут переданы на Портал непрерывного медицинского и фармацевтического образования, с помощью которого врач может

формировать свою индивидуальную образовательную траекторию на ближайшие годы.

Можно ли пройти периодическую аккредитацию, если не работал по специальности более 5 лет?

Нет. Согласно пункту 3 статьи 100 Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ, лица, получившие медицинское или фармацевтическое образование и не работавшие по своей специальности более 5 лет, могут быть допущены к работе по этой специальности только после прохождения профессиональной переподготовки и, соответственно, первичной специализированной аккредитации.

Можно ли в 2022 году пройти периодическую аккредитацию специалистам с высшим немедицинским образованием (биологам, медицинским психологам, медицинским физикам и др.)?

Согласно Приказу Минздрава России № 1081н, лица, завершившие освоение основных профессиональных образовательных программ иного высшего образования, проходят первичную специализированную аккредитацию. После этого через 5 лет они могут подать документы нахождение периодической аккредитации.


Что делать, если Вы не согласны с результатом периодической аккредитации?

Специалист, признанный аккредитационной комиссией не прошедшим аккредитацию, может подать апелляцию на данное решение в течение 2 дней с момента размещения протокола. Апелляция подается в центральную аккредитационную комиссию, председатель которой формирует апелляционную комиссию из числа тех членов, которые не принимали участие в проведении аккредитации по этому специалисту. Решения апелляционной комиссии могут быть обжалованы в Министерстве здравоохранения Российской Федерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прохождение специалистами периодической аккредитации становится все более привычной и понятной процедурой, не требующей отрыва от профессиональной деятельности, доступной для работников здравоохранения из всех уголков нашей страны и обеспечивающей единый государственный контроль за соблюдением всех нормативно-правовых актов и квалификационных требований при допуске к профессиональной деятельности. Гибкие условия набора образовательных часов — единый большой цикл за весь отчетный период или ежегодное повышение квалификации краткосрочными программами — позволяют каждому специалисту выбрать для себя удобную образовательную траекторию и интересующие его разделы специальности.

Единая точка входа документов для периодической аккредитации через федеральные аккредитационные центры и подача их дистанционно в электронном виде позволяют аккредитуемому не тратить время на поиск соответствующей комиссии, систематизируют процесс подачи документов и получения результатов аккредитации.

Залогом успешного прохождения периодической аккредитации являются своевременное повышение квалификации, выполнение требований профессионального стандарта по своей специальности и внимательное соблюдение всех правил подачи документов, с которыми можно ознакомиться на официальном сайте федеральных аккредитационных центров. 



Обеспечение эффективности и качества современных программ повышения квалификации медицинских работников: опыт Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Г.Х. Романенко, А.А. Стремоухов

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

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: определить критерии эффективности и качества современных образовательных программ, выбора медицинскими работниками программ повышения квалификации в рамках лично-профессионального роста при формировании индивидуальной образовательной траектории.

Основные положения. Дополнительные профессиональные программы повышения квалификации обеспечивают актуализацию профессиональных стандартов в условиях изменения целей, содержания, технологий, нормативно-правового обеспечения профессиональной деятельности в той или иной сфере, а также учитывают квалификационные требования, указанные в квалификационных справочниках по соответствующим должностям и специальностям. Образовательные программы должны отвечать строгим требованиям: быть актуальными, современными, практико-ориентированными, методически и научно обоснованными.

Заключение. Формирование образовательной траектории медицинского специалиста и выбор программ повышения квалификации должны основываться на критериях качества как отдельных образовательных программ, так и образовательного процесса в целом: соответствие федеральному государственному образовательному стандарту по специальности, профессиональному стандарту по специальности/должности, клиническим рекомендациям и их доказательной базе. Качество подготовки медицинского специалиста кратно возрастает при подкреплении контента образовательной программы профильным междисциплинарным образовательным мероприятием. Подготовка и повышение квалификации медицинских работников следует осуществлять в медицинских образовательных организациях, имеющих квалифицированный профессорско-преподавательский состав, полноценное материально-техническое и методическое обеспечение, а также собственные базы практической (клинической) подготовки.

Ключевые слова: врач, дополнительное профессиональное образование, непрерывное профессиональное развитие, программа повышения квалификации, образовательное мероприятие, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования.

Для цитирования: Романенко Г.Х., Стремоухов А.А. Обеспечение эффективности и качества современных программ повышения квалификации медицинских работников: опыт Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. Доктор.Ру. 2022; 21(2): 10–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-10-14



Ensuring the Effectiveness and Quality of Modern Professional Development Programs for Medical Workers: the Experience of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

G.H. Romanenko, A.A. Stremoukhov

Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1 Barrikadnaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

ABSTRACT

Objective of the Review: to determine the criteria for the effectiveness and quality of modern educational programs, the choice of advanced training programs by medical professionals within the framework of personal and professional growth in the formation of an individual educational trajectory.

Key Points. Additional professional training programs ensure the updating of professional standards in the context of changing goals, content, technologies, regulatory support of professional activity in a particular field, and also take into account the qualification requirements specified in the qualification reference books for the relevant positions and specialties. Educational programs must meet strict requirements: be relevant, modern, practice-oriented, methodically and scientifically sound.

Conclusion. The formation of the educational trajectory of a medical specialist and the choice of advanced training programs should be based on the quality criteria of both individual educational programs and the educational process as a whole: compliance with the federal

Романенко Гульнара Хамидуллаевна — к. м. н., доцент, заместитель директора Института методологии профессионального развития, доцент кафедры судебной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6442-0453. <https://orcid.org/0000-0003-0915-0606>. E-mail: romanenkogh@rmapo.ru

Стремоухов Анатолий Анатольевич (автор для переписки) — д. м. н., профессор, директор Института методологии профессионального развития, заведующий кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 2465-2495. <https://orcid.org/0000-0002-4393-3543>. E-mail: astremo@bk.ru

state educational standard in the specialty, professional standard in the specialty/position, clinical recommendations and their evidence base. The quality of training of a medical specialist increases many times when the content of the educational program is supported by a specialized interdisciplinary educational event. Training and advanced training of medical workers should be carried out in medical educational organizations with qualified teaching staff, full-fledged logistical and methodological support, as well as their own bases of practical (clinical) training.

Keywords: doctor, additional professional education, continuous professional development, professional development program, educational event, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education.

For citation: Romanenko G.H., Stremoukhov A.A. Ensuring the Effectiveness and Quality of Modern Professional Development Programs for Medical Workers: the Experience of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Doctor.Ru. 2022; 21(2): 10–14. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-10-14

*Знания раскрывают нам двери,
но войти в них мы должны сами.
Д.С. Лихачёв*

Современный врач (медицинский специалист, иной медицинский работник) существует в постоянно изменяющемся и очень насыщенном информационном пространстве, изобилующем весьма разнообразными данными, которые необходимы для ежедневной профессиональной деятельности. Актуальны проблемы достоверности этих данных, их структурированности, удобства восприятия и полноты усвоения. Но главным остается вопрос: позволяет ли получение этой информации с уверенностью говорить о полноценном профессиональном образовании медицинского специалиста, о поддержании им квалификации на достаточном для осуществления профессиональной деятельности уровне?

Цель обзора — определить критерии эффективности и качества современных образовательных программ, выбора медицинскими работниками программ повышения квалификации в рамках личностно-профессионального роста при формировании индивидуальной образовательной траектории.

Развитие каждого человека заключается в процессах формирования характера, физических и интеллектуальных способностей, которые реализуются в различных системах воспитания и обучения, направленных на приобретение знаний, умений, навыков и ценностных установок, а также необходимых функций, опыта деятельности и профессиональных компетенций [1, 2].

Здравоохранению современной России требуются не просто квалифицированные специалисты, но творческие личности, способные добывать и интеллектуально осмысливать нужные знания, совершенствуя имеющиеся и создавая новые методы диагностики, лечения и профилактики.

Профессиональная деятельность медицинского работника интересна и многообразна, и, конечно, медицинский специалист должен обладать знаниями для осуществления этой деятельности. Полученные знания ведут к появлению умений, умения суммируются в навыки, а многократно повторенные навыки становятся опытом. Следуя траектории «знания — умения — навыки — опыт», медицинский работник должен не только поддерживать, но и постоянно обновлять тот интеллектуальный и практический багаж, которым он обладает в данный момент, ибо медицинская наука и практическое здравоохранение не стоят на месте, а находятся в постоянном развитии. Поэтому поддержание, систематическое обновление и преумножение опыта профессиональной деятельности так нужны для совершенствования качества медицинской помощи населению.

Проведенные в конце XX века реформы в социально-экономической сфере России существенно сузили возможности и снизили стремление к самообразованию среди медицинских работников. Была недостаточно востребована единая система медицинского дополнительного образования, основанная на необходимости получения врачом унифицированного объема знаний посредством участия в образовательных мероприятиях, освоения образовательных программ, курсов повышения квалификации, а также профессиональной переподготовки [3].

Создание системы непрерывного медицинского образования, точнее, системы непрерывного профессионального развития, позволило медицинским работникам (при использовании современных информационных технологий) выстраивать индивидуальные образовательные траектории, получая адресные, т. е. нужные для осуществления и совершенствования текущей профессиональной деятельности, знания; формировать необходимые умения, навыки и компетенции. Важная роль в процессе профессионального развития (особенно в условиях введения процедуры аккредитации медицинских специалистов) отводится самообразованию, под которым следует понимать целенаправленную познавательную деятельность для приобретения системных знаний в какой-либо области медицины, науки, культуры [4]¹.

Однако процесс самообразования врачей не может идти произвольно. Как и любой организационный процесс, он должен быть управляемым, а для этого следует предусмотреть возможность формирования медицинским специалистом собственной (персональной) траектории образования как программы личностно-профессионального роста. Такая программа позволит самостоятельно овладевать новейшими знаниями, развивать новые умения на протяжении всей трудовой жизни².

Любой вид деятельности начинается с определения образовательной цели, то есть с формирования сознательно ожидаемых результатов, которых медицинский работник, врач стремится достичь с помощью системы образования в настоящее время и в ближайшем будущем (рис. 1).

При достижении сформулированной цели специалист проходит путь от идентификации способностей, личностных особенностей, текущих знаний и компетенций, подбора составляющих обучения и выбора способа достижения результата до индивидуального образовательного маршрута, оценки его эффективности и, при необходимости, корректировки.

¹ Педагогический энциклопедический словарь. Самообразование. URL: <https://slovar.cc/enc/ped/2138213.html> (дата обращения — 20.02.2022).

² Якиманская И.С. Личностно-ориентированное развивающее обучение. URL: <https://infourok.ru/lichnostno-orientirovannoe-razvivayuschee-obucheniye-yakimanskaya-2051221.html> (дата обращения — 20.02.2022).

Рис. 1. Схема определения образовательной цели и ожидаемых результатов

Fig. 1. Schematic of the definition of educational objective and expected results



Профессиональным образованием принято считать целенаправленный, осуществляемый государством и обществом процесс воспроизводства квалифицированной рабочей силы, подготовки, переподготовки и повышения квалификации специалистов. В России профессиональное образование базируется на принципах демократизма, непрерывности и преемственности, общедоступности, светскости, поликультурности, рационального соотношения государственного и общественных начал в подготовке специалистов; связи основного и дополнительного профессионального образования³.

Дополнительное профессиональное образование в Российской Федерации, в том числе для специалистов здравоохранения, законодательно закреплено на федеральном уровне (ФЗ от 29 декабря 2012 г. № 273-ФЗ (ред. от 26.07.2019 г.) «Об образовании в Российской Федерации»). Ведущая роль и ответственность, в том числе за допуск к профессиональной деятельности, возлагаются на образовательные учреждения, реализующие программы дополнительной профессиональной подготовки. Лидирует в этом процессе Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАНПО). Обратимся к опыту РМАНПО по организации и осуществлению качественного и непрерывного образовательного процесса.

Профессиональное развитие невозможно без освоения дополнительных профессиональных программ повышения квалификации, а чтобы можно было их освоить, они должны, во-первых, существовать, а во-вторых, быть доступными для медицинских работников. Такие программы, безусловно, есть. Они разнообразны, их много, в них стараются учитывать все потребности профессионального медицинского сообщества.

Многообразие программ диктует необходимость осознанного выбора лучшей из них, оптимальной для освоения и формирования индивидуальной образовательной траектории. Порядок организации и осуществления образовательной деятельности по дополнительным профессиональным программам регламентирован Приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 1 июля 2013 г. № 499 «Об утверждении Порядка организации и осуществления образовательной деятельности по дополнительным профессиональным программам». Формы обучения и сроки освоения дополнительной профессиональной программы определяются образовательной организацией, этот срок должен обеспечивать возможность достижения планируемых результатов и получение новой компетенции (квали-

фикации), заявленных в программе; минимально допустимый срок освоения программ повышения квалификации не может быть менее 16 часов, а срок освоения программ профессиональной переподготовки — менее 250 часов.

РМАНПО оказывает всестороннюю поддержку и помощь в реализации индивидуального плана обучения врачей всех специальностей. Гарантом этого процесса выступает высококвалифицированный профессорско-преподавательский состав кафедр, на которых составляются современные и актуальные программы повышения квалификации, разрабатываемые совместно с Институтом методологии профессионального развития, в соответствии с требованиями Приказа Министерства образования и науки Российской Федерации от 1 июля 2013 г. № 499 и рекомендациями Министерства образования и науки Российской Федерации от 22 января 2015 г. № ДЛ-1/05вн «Методические рекомендации по разработке основных профессиональных образовательных программ и дополнительных профессиональных программ с учетом соответствующих профессиональных стандартов».

Дополнительные профессиональные программы повышения квалификации обеспечивают актуализацию профессиональных стандартов в условиях изменения целей, содержания, технологий, нормативно-правового обеспечения профессиональной деятельности в той или иной сфере, а также учитывают квалификационные требования, указанные в квалификационных справочниках по соответствующим должностям и специальностям.

Образовательная деятельность обучающихся по дополнительным профессиональным программам повышения квалификации предусматривает лекции, практические и семинарские занятия, лабораторные работы, круглые столы, мастер-классы, мастерские, деловые и ролевые игры, тренинги, семинары по обмену опытом, выездные занятия, консультации и другие виды учебных занятий и учебных работ, определенные учебным планом, в том числе с применением дистанционных образовательных технологий (вебинары, видеоконференции и т. д.). РМАНПО неукоснительно соблюдает требования к образовательным программам: актуальность, современность, методическая и научная обоснованность, обязательная ориентация на практику.

Фундаментом образовательных программ являются:

- федеральные государственные образовательные стандарты высшего образования (определяющие уровень и содержание профессиональных компетенций врача той или иной специальности);
- профессиональные стандарты по специальности/должности, в которых через обобщенные трудовые функции описаны все виды деятельности медицинского специалиста (его трудовые действия, необходимые умения и знания);
- клинические рекомендации, основанные на последней научной информации, периодически обновляемые и актуализируемые, объединяющие результаты максимально возможного количества научных работ (в том числе учебников, монографий, статей), отличающиеся краткостью и доступностью изложения информации и, что самое главное, базирующиеся на принципах доказательных медицинских знаний.

Квинтэссенцией доказательных медицинских знаний является Кокрейн Россия, а созданный при поддержке Центрального исполнительного комитета Кокрейн, Кокрейн

³ Педагогический энциклопедический словарь. Самообразование...

Дания, Кокрейн Швеция, EVIPNet-Европа (Европейское региональное бюро ВОЗ) и издательства Wiley Центр трансляции доказательных медицинских знаний — Кокрейн Россия-РМАНПО — поставщик этой информации для разрабатываемых в РМАНПО образовательных программ с обязательным включением данных Кокрейновской библиотеки (Кокрейновских систематических обзоров)⁴.

Практикоориентированность образовательных программ обеспечивается наличием собственной производственной (клинической) базы для практической подготовки медицинских специалистов и мультипрофильным аккредитационно-симуляционным центром, позволяющим врачу не только отработать мануальные навыки в рамках имеющейся специальности, но и пройти все необходимые процедуры по первичной или периодической аккредитации.

Таким образом, организационная и методическая деятельность РМАНПО дает возможность реализовать индивидуальные образовательные траектории медицинских специалистов «под ключ», обеспечивая при этом высокое качество образовательного процесса.

Программы повышения квалификации и профессиональной переподготовки, разрабатываемые квалифицированным профессорско-преподавательским составом кафедр РМАНПО, получают методическое сопровождение и проходят экспертную оценку в Институте методологии профессионального развития и только после этого поступают в Учебно-методический совет (УМС), где рассматриваются рецензентами (оценивающими актуальность, востребованность и содержательную часть программ), а затем утверждаются членами УМС из числа наиболее опытных и авторитетных специалистов и педагогов.

Следует отметить, что УМС РМАНПО входит в единую систему учебно-методического обеспечения учебного процесса. УМС координирует и контролирует учебно-методическую работу кафедр по совершенствованию учебного процесса и повышению качества подготовки обучающихся в соответствии с требованиями федеральных государственных образовательных стандартов высшего образования и профессиональных стандартов, а также взаимодействует с руководством РМАНПО, структурными подразделениями и филиалами⁵.

Информационная поддержка самостоятельного выбора врачом образовательной траектории и индивидуального плана обучения осуществляется с помощью Портала непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМФО) в информационно-коммуникационной сети Интернет. Утвержденные УМС программы повышения квалификации дополнительного профессионального образования, в том числе интерактивные образовательные модули по узким тематическим направлениям, размещаются на Портале НМФО, где каждый желающий и нуждающийся в тематическом усовершенствовании и обучении медицинский специалист может заявить свои притязания на ту или иную программу, включить ее в свой профессиональный образовательный маршрут, освоить и получить за это необходимое количество зачетных единиц. При этом надежным консультантом и помощником является Управление дополнительного профессионального образования РМАНПО, которое

организует весь процесс обучения и осуществляет контроль качества его исполнения, одновременно определяет наиболее актуальные направления для разработки программ кафедрами (рис. 2).

Требования к образованию очень четки. Образование должно быть непрерывным и профессиональным, оно должно быть комплексным, а комплексность — это образовательная программа и подкрепляющие, конкретизирующие и совершенствующие ее образовательные мероприятия. Непрерывность в медицинском образовании в течение всей трудовой деятельности врачей должна достигаться не только за счет их привлечения к аудиторным учебным занятиям, но и посредством участия в образовательных мероприятиях, проводимых медицинскими профессиональными объединениями и ассоциациями.

Следовательно, в организации, занимающейся разработкой и реализацией образовательных программ, должна осуществляться организация аккредитованных Координационным советом непрерывного профессионального образования научно-практических мероприятий, к которым относят вебинары, семинары, форумы и конференции. Задачу по организации образовательных мероприятий выполняет Центр развития академических проектов РМАНПО. Важно, что комплекс «образовательная программа — образовательное мероприятие» позволяет сформировать профессиональное портфолио, которое необходимо современному специалисту при прохождении процедуры периодической аккредитации.

Образовательная деятельность РМАНПО модернизируется, к традиционным методам очного преподавания присоединяются дистанционные образовательные технологии, интерактивные учебные курсы и тьюторство. В 2006 году в одном из выпусков издания «Высшая медицинская школа и Болонский процесс» был сделан акцент на доступность всех систем информации, баз данных по всем специальностям, доступность дистанционного обучения. Авторы отмечали: «С помощью современных информационных сетей можно обеспечить доступ ко всем системам информации, к базам данных по всем медицинским специальностям, доступность

Рис. 2. Этапы разработки образовательных программ
Fig. 2. Stages of educational programs development



⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Центр трансляции доказательных медицинских знаний. URL: <https://rmanpo.ru/sveden/struct/9817-centr-transljacii-dokazatelnyh-medicinskih-znanij.html> (дата обращения — 21.02.2022).

⁵ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Учебно-методический совет. URL: <https://rmanpo.ru/sveden/struct/250-uchebno-metodicheskogo-sovet-rmanpo.html> (дата обращения — 22.02.2022).

дистанционного обучения. Следует отметить, что система дистанционного обучения имеет дополнительные преимущества именно на послевузовском этапе подготовки специалистов. Построение системы дистанционного обучения позволит сделать послевузовское обучение и профессиональное развитие действительно непрерывными, и работники практического здравоохранения смогут получать новейшую информацию, подготовленную и структурированную в крупном учебном заведении, т. е. появится прямой канал связи «академический центр — практикующий врач...» [5].

Безусловно, цифровые технологии не являются основными в высшем и дополнительном профессиональном образовании, но их дальнейшие перспективы связаны с плавным переходом к персонализированному обучению медицинских работников из любых регионов страны; персонально или небольшими группами, в любое удобное время, начиная с любой даты.

И в настоящее время врачу при формировании личного профессионально-ориентированного плана дано право выбора программ повышения квалификации, реализуемых очно и/или с применением цифровых технологий, выбора программ, объемом суммарно не менее 144 часов (зачетных единиц) или изучаемых дискретно — 74 часа повышения квалификации и 70 часов, отводимых на образовательные модули Портала НМФО, при этом зачетные единицы отображаются в портфолио специалиста вне зависимости от варианта и формата обучения.

Портфолио содержит разделы, посвященные сведениям об освоении программ повышения квалификации, и один из разделов составляют сведения об образовании, подтвержденные на Портале НМФО. Соответствие квалификации специалиста современным требованиям определяется комиссией федерального аккредитационного центра, функционирующего на базе РМАНПО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Александрова О.А. Образование: доступность или качество — последствия выбора. *Знание. Понимание. Умение.* 2005; 2: 83–93. [Aleksandrova O.A. Education: accessibility or quality — consequences of choice. *Knowledge. Understanding. Skill.* 2005; 2: 83–93. (in Russian)]
2. Гавров С.Н., Никандров Н.Д. Образование в процессе социализации личности. *Вестник УРАО.* 2008; 5: 21–9. [Gavrov S.N., Nikandrov N.D. Education in the process of personality socialization. *Bulletin of URAO.* 2008; 5: 21–9. (in Russian)]
3. Кирюхина Т.В. Роль самообразования в профессиональном совершенствовании врача: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Саратов; 2009. 25 с. [Kiryukhina T.V. The role of self-education in the professional improvement of a doctor: Abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences. *Saratov;* 2009. 25 p. (in Russian)]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор индивидуальной образовательной траектории формируется как на основании производственной необходимости, так и по личным предпочтениям медицинского специалиста, ответственно относящегося к процессам образования и самообразования. При формировании траектории и выборе программ повышения квалификации медицинский работник обязан учитывать важнейшие критерии качества как отдельных образовательных программ, так и образовательного процесса в целом: соответствие федеральному государственному образовательному стандарту по специальности, профессиональному стандарту по специальности/должности, клиническим рекомендациям и их доказательной базе. Удовлетворение потребностей учреждения в квалифицированном медицинском персонале, как и удовлетворение потребностей медицинского специалиста в поддержании, обновлении и развитии знаний, умений и навыков основаны на наличии и качественной реализации программ повышения квалификации, способности образовательной организации донести до целевой аудитории современный научный и практический контент с учетом полимодальности медицины, ее междисциплинарности и возможности обучения (и получения знаний) не только по основной, но и по смежным специальностям.

Реальная модель непрерывного профессионального образования совершила переход от «образования на всю жизнь» к «образованию через всю жизнь» и подтверждает высказывание американского ученого М.Ш. Ноулза, крупнейшего теоретика и практика в области андрагогики, что обучение взрослых — это «производство компетентных людей — таких людей, которые были бы способны применять свои знания в изменяющихся условиях, и... чья основная компетенция заключалась бы в умении включиться в постоянное самообразование на протяжении всей своей жизни» [6].

4. Трегубов В.Н., Сизова Ж.М. Формирование индивидуальной траектории самообразования врача-специалиста в системе непрерывного медицинского образования. *Медицинское образование и профессиональное развитие.* 2014; 4(18): 91–9. [Tregubov V.N., Sizova Zh.M. The formation of the individual trajectories of self-education specialist in the system of continuing medical education. *Medical Education and Professional Development.* 2014; 4(18): 91–9. (in Russian)]
5. Пальцев М.А., Денисов И.Н., Чекнев Б.М. Высшая медицинская школа и Болонский процесс. 2006; вып. 8. 230 с. [Paltsev M.A., Denisov I.N., Cheknev B.M. Higher medical school and the Bologna process. 2006; vol. 8. 230 p. (in Russian)]
6. Змеёв С.И. Андрагогика: основы теории и технологии обучения взрослых. М.; 2003. 207 с. [Zmeev S.I. Andragogy: fundamentals of theory and technology of adult education. M.; 2003. 207 p. (in Russian)]

Поступила / Received: 04.03.2022

Принята к публикации / Accepted: 18.03.2022

Значение Кокрейн Россия для принятия клинических решений врачом

Д.Ф. Нурхаметова, Е.В. Юдина, Л.Е. Зиганшина, Д.А. Сычёв

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

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: описать цели и задачи работы Центра Кокрейн Россия.

Основные положения. Процессы принятия решений в сфере здравоохранения сложны и состоят из многих компонентов, в них вовлечены многочисленные факторы и участники на разных уровнях. В таких условиях особое значение приобретают источники и доступность информации. Одной из целей Кокрейнского сотрудничества, в частности Центра Кокрейн Россия, работающего на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО), является распространение качественной информации по вопросам здравоохранения. В ответ на вызовы, с которыми столкнулись системы здравоохранения во время пандемии COVID-19, была создана Глобальная комиссия по доказательствам, результатом работы которой стал Отчет Комиссии по доказательствам. Этот отчет, приводящий ряд рекомендаций для всех участников принятия решений на разных уровнях, переведен на русский язык усилиями сотрудников Кокрейн Россия на базе РМАНПО. Кроме того, Кокрейн Россия с целью увеличения доступности качественной информации как для врачей, так и для пациентов осуществляет переводы на русский язык резюме Кокрейнских систематических обзоров и обучающих материалов, разрабатывает и публикует информационные материалы.

Заключение. Обеспечение принятия клинических решений врачом является основной целью деятельности Кокрейн Россия в РМАНПО. Кокрейн Россия — это связующее звено и источник качественной доказательной информации для всей русскоязычной аудитории.

Ключевые слова: Кокрейн, Кокрейн Россия, РМАНПО, систематический обзор, доказательства, доказательная медицина, клинические решения.

Для цитирования: Нурхаметова Д.Ф., Юдина Е.В., Зиганшина Л.Е., Сычёв Д.А. Значение Кокрейн Россия для принятия клинических решений врачом. Доктор.Ру. 2022; 21(2): 15–17. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-15-17

The Role of Cochrane Russia in Clinical Decision Making by Physician

D.F. Nurkhametova, E.V. Yudina, L.E. Ziganshina, D.A. Sychev

Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1 Barrikadnaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

ABSTRACT

Objective of the Review: To describe the aims and objectives of the Cochrane Russia Center.

Key points. Decision-making processes in health care are complex and include various components, involving multiple factors and actors at different levels. In such circumstances, the sources and availability of information are of particular importance. One of the goals of the Cochrane Collaboration, in particular the Cochrane Russia Center, which is based in the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (RMANPO), is to disseminate quality information on health issues. In response to the challenges faced by healthcare systems during the COVID-19 pandemic, the Global Commission on Evidence was established. Its work resulted in developing the Evidence Commission Report. This report providing a number of recommendations for all participants in decision-making at different levels, was translated into Russian by the staff of Cochrane Russia based in RMANPO. In addition, to increase the availability of quality information for both physicians and patients, Cochrane Russia translates summaries of Cochrane systematic reviews and training materials into Russian, develops and publishes information materials.

Conclusion. Supporting clinical decision making by physicians is the main goal of Cochrane Russia's activities at RMANPO. Cochrane Russia is a link and source of quality evidence-based information for all Russian-speaking audiences.

Keywords: Cochrane, Cochrane Russia, RMANPO, systematic review, evidence, evidence-based medicine, clinical decisions.

For citation: Nurkhametova D.F., Yudina E.V., Ziganshina L.E., Sychev D.A. The Role of Cochrane Russia in Clinical Decision Making by Physician. Doctor.Ru. 2022; 21(2): 15–17. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-15-17

Нурхаметова Диляра Фархадовна (**автор для переписки**) — PhD, специалист Центра трансляции доказательных медицинских знаний Института методологии профессионального развития ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8221-7830. <https://orcid.org/0000-0002-6451-564X>. E-mail: d.nurkhametova@gmail.com

Юдина Екатерина Викторовна — к. м. н., координатор Центра трансляции доказательных медицинских знаний Института методологии профессионального развития ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 3053-1161. <https://orcid.org/0000-0002-1586-8000>. E-mail: ekaterina.v.yudina@mail.ru

Зиганшина Лилия Евгеньевна — д. м. н., профессор, ведущий координатор Центра трансляции доказательных медицинских знаний Института методологии профессионального развития ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6061-7223. <https://orcid.org/0000-0003-1999-0705>. E-mail: leznig@gmail.com

Сычёв Дмитрий Алексеевич — член-корреспондент РАН, профессор РАН, д. м. н., профессор, ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала, научный руководитель Центра трансляции доказательных медицинских знаний Института методологии профессионального развития ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4525-7556. <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>. E-mail: dimasychev@mail.ru



Кокрейн Россия является одной из географических групп Кокрейнского сотрудничества — международной некоммерческой организации, цели которой — разработка и внедрение систематических обзоров по медицинским вмешательствам для информированного принятия решений по вопросам здоровья и здравоохранения.

Процессы принятия решений в сфере здравоохранения длительное время остаются предметом дискуссий. Еще в 1972 году Арчи Кокрейн в своей книге «Действенность и эффективность: случайные размышления о медицинской службе» обсуждал вопросы принятия решений в здравоохранении для эффективного лечения и надлежащего использования ресурсов [1].

В процессе принятия решений в здравоохранении учитываются многочисленные факторы, а сами решения принимаются различными участниками процесса на разных уровнях. Среди таких факторов — условия и ресурсы системы здравоохранения, правовые и регуляторные процессы в конкретной стране и медицинском учреждении. Непосредственно принимают решения врачи и специалисты здравоохранения, однако в этом участвует и пациент. В подобных условиях решения главным образом зависят от доступной информации.

Для оптимального процесса принятия решений все участники должны обладать всей необходимой, качественной и доступной информацией.

Кокрейнское сотрудничество как международная организация работает над созданием систематических обзоров, которые отвечают на конкретные клинические вопросы [2].

Одной из целей Кокрейнского сотрудничества является распространение информации. Для ее достижения материалы Кокрейн, в том числе результаты систематических обзоров и образовательные материалы, переводятся на разные языки, включая русский язык.

В 2021 году в ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России решением ректора Д.А. Сычёва при поддержке Минздрава России был создан Центр трансляции доказательных медицинских знаний, на базе которого функционирует Кокрейн Россия как Ассоциированный Центр Кокрейн на основе официального соглашения между РМАНПО и Кокрейн.

Задача Кокрейн Россия как одной из географических групп Кокрейнского сотрудничества — трансляция знаний из Кокрейнских систематических обзоров для их использования в здравоохранении, то есть работа по обеспечению максимальной доступности независимой качественной информации для врачей, лиц, принимающих решения в здравоохранении, и пациентов. Кокрейнские группы по географическому принципу существуют в более чем 50 странах¹.

Во время пандемии COVID-19 существующие проблемы и сложности в процессе принятия решений обозначились особенно явно. Все системы здравоохранения во всем мире находились в условиях острой необходимости принятия важных решений в максимально короткие сроки. В таких экстремальных условиях возникла жизненная необходимость как в независимой качественной информации, так и в разработке определенных правил и регламента принятия решений по вопросам здоровья и здравоохранения.

В ответ на этот вызов была сформирована международная Глобальная комиссия по доказательствам, состоящая из государственных служащих, определяющих политику, лидеров организаций, специалистов, рядовых граждан, разработчиков и проводников доказательств. Глобальная комиссия по доказательствам созвана для поддержки всех звеньев принятия решений в сфере здравоохранения, систематизации аспектов успешного использования доказательств, устранения многочисленных недостатков их применения и внедрения структур и процессов, поддерживающих их.

Результатом работы Глобальной комиссии по доказательствам стал Отчет Комиссии по доказательствам² — подробный документ, описывающий предпосылки, текущую обстановку и приводящий ряд рекомендаций.

Двадцать четыре рекомендации, сформулированные в отчете, направлены на все звенья принятия решений в здравоохранении, включая международные организации, лиц, принимающих решения, специалистов, разработчиков и проводников доказательств, а также потребителей услуг здравоохранения — обычных граждан. Рекомендации затрагивают формулирование существующих проблем, роль многосторонних международных организаций, государств и правительств, процессы принятия решений специалистами, включая государственных служащих, врачей и научных сотрудников, создание баз данных качественных несмещенных доказательств, инструменты предоставления доказательств и их использование в повседневной жизни.

Усилиями сотрудников Кокрейн Россия документ был переведен на русский язык, чтобы увеличить доступность этой информации для русскоязычной аудитории³.

Отчет по доказательствам особенно подчеркивает важность использования качественной несмещенной информации в процессе принятия решений, описывает различные формы доказательств и способы, как отличить доказательства высокого качества от доказательств низкого качества. Авторы отчета выделяют Кокрейнские систематические обзоры и Кокрейнскую библиотеку в качестве одного из важных источников качественной информации.

Они отмечают, что Кокрейнское сотрудничество стало одной из первых организаций, применивших различные подходы к синтезу исследований на актуальные темы здравоохранения, включая синтез живых доказательств. Подчеркивается и важность доступности Кокрейнских доказательств для всех участников процесса принятия решений в здравоохранении.

Доступность информации для врачей и пациентов является важнейшим аспектом процесса принятия клинических решений. В рамках Стратегии-2020 Кокрейнского сотрудничества в качестве одной из первых трех целей обозначено «обеспечение доступности Кокрейнских доказательств и возможности их использования каждому, всем, везде, во всем мире»⁴. Одним из примеров координации усилий в этом направлении стали Кокрейнские «резюме на простом языке», которые переводятся на разные языки мира [3].

С 2013 года Кокрейн сотрудничает с Википедией, чтобы улучшить качество ее статей посредством использования

¹ Официальный сайт Кокрейн, русскоязычная версия. URL: <https://www.cochrane.org/ru/about-us/our-global-community> (дата обращения — 12.03.2022).

² Глобальная комиссия по доказательствам для решения социальных проблем. Отчет Комиссии по доказательствам: Призыв к действию и путь вперед для лиц, принимающих решения, проводников доказательств и разработчиков доказательств, ориентированных на эффективность их внедрения и результат. Гамильтон: Форум здоровья Макмастера; 2022.

³ Там же.

⁴ Стратегия 2020, Кокрейн. URL: <https://indd.adobe.com/view/f12df547-363f-41de-a3b0-1895f483253f> (дата обращения — 12.03.2022).

Кокрейновских систематических обзоров [4, 5]. С 2022 года РМАНПО сотрудничает с Большой Российской энциклопедией для совместной разработки и создания энциклопедических статей в области медицины и фармакологии, в частности предоставляет независимую качественную информацию из Кокрейновских систематических обзоров.

Одно из основных направлений деятельности Кокрейн Россия в РМАНПО — увеличение доступности качественной информации как для врачей, так и для пациентов с целью обеспечения процессов принятия клинических решений. В рамках этой работы усилиями команды Кокрейн Россия в РМАНПО и волонтеров осуществляются переводы на рус-

ский язык резюме Кокрейновских систематических обзоров [6] и обучающих материалов, разрабатываются и публикуются информационные материалы, доступные всем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Информационная поддержка доказательными медицинскими знаниями принятия клинических решений врачом является основной целью деятельности Центра Кокрейн Россия в РМАНПО, выполняющего функции связующего звена и источника качественной информации о доказательствах эффективности медицинских вмешательств для всей русскоязычной аудитории.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cochrane A.L. *Effectiveness and efficiency: random reflections on health services*. The Nuffield Provincials Hospitals Trust. 1972. 94 p.
2. Потопов А.Л. Что такое «систематический обзор» и зачем он нужен практическому врачу? Крымский терапевтический журнал. 2014; 1(22): 55–9. [Potapov A.L. What is the “systematic review” and why it is necessary for practitioner? Crimean Journal of Internal Diseases. 2014; 1(22): 55–9. (in Russian)]
3. von Elm E., Ravaud P., Macle hose H. et al. *Translating Cochrane reviews to ensure that healthcare decision-making is informed by high-quality research evidence*. PLoS Med. 2013; 10: e1001516. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001516
4. Mathew M.E., Joseph A., Heilman J.M. et al. *Cochrane and Wikipedia: the collaborative potential for a quantum leap in the dissemination and uptake of trusted evidence*. Cochrane

Database Syst. Rev. 2013; 10: ED000069. DOI: 10.1002/14651858. ED000069

5. Потопов А.С., Александрова Э.Г., Юдина Е.В. и др. Совершенствование русскоязычных статей Википедии по лекарственным средствам с использованием новых знаний Кокрейн. Казанский медицинский журнал. 2021; 102(4): 459–73. [Potapov A.S., Alexandrova E.G., Yudina E.V. et al. Improving the Russian-language Wikipedia articles on medicines using new knowledge Cochrane. Kazan Medical Journal. 2021; 102(4): 459–73. (in Russian)]. DOI: 10.17816/KMJ2021-459
6. Ziganshina L.E., Yudina E.V., Gabdrakhmanov A.I. et al. *Assessing human post-editing efforts to compare the performance of three machine translation engines for English to Russian translation of Cochrane plain language health information: results of a randomised comparison*. Informatics. 2021; 8(1): 9. DOI: 10.3390/informatics8010009

Поступила / Received: 09.03.2022

Принята к публикации / Accepted: 18.03.2022



Клиническая характеристика и частота фиброза печени у больных с хроническим вирусным гепатитом С или с инвазией *Opisthorchis felineus*

В.В. Цуканов, М.А. Черепнин, Е.Г. Горчилова, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких, А.А. Савченко, А.Г. Борисов

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 исследования: изучить клинические проявления и частоту фиброза печени у с больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) с 1-м генотипом или с инвазией *Opisthorchis felineus*.

Дизайн: одномоментное сравнительное исследование случайных групп пациентов, находившихся на стационарном или амбулаторном лечении.

Материалы и методы. Обследованы 297 больных ХВГС с 1-м генотипом вируса и 214 пациентов с хроническим описторхозом. Диагноз ХВГС устанавливали по рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени. Диагностику описторхоза проводили на основании выявления яиц или тел взрослых паразитов в дуоденальном содержимом и/или в кале пациента. Фиброз печени изучался методом сдвиговой волны транзитной эластометрии с оценкой по шкале METAVIR.

Результаты. Нами найдены различия в клинических проявлениях, заключающиеся в превалировании цитолитического синдрома (82,8% против 9,8%; $p < 0,001$), гепатомегалии (20,9% против 10,3%; $p = 0,002$) и фиброза печени F3-F4 степени по METAVIR (20,5% против 8,4%; $p < 0,001$) у пациентов с ХВГС и в большей частоте проявлений холестатического синдрома (14,5% против 0,3%; $p < 0,001$), хронического холецистита (18,2% против 8,8%; $p = 0,002$), камней в желчном пузыре (4,7% против 0,7%; $p = 0,008$) у лиц с описторхозом.

Заключение. Очень существенна достаточно частая диагностика фиброза печени F2, F3 и F4 степеней по METAVIR у больных описторхозом (20,5%). Эти данные подтверждают значимость отношения к инвазии *O. felineus* как к предрасположению к заболеванию печени. С учетом высокой распространенности инвазии *O. felineus* в ряде регионов Сибири полученные данные позволяют считать описторхоз значимой медицинской и социальной проблемой, которая требует к себе внимательного отношения.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, *Opisthorchis felineus*, фиброз печени.

Вклад авторов: Цуканов В.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, корректировка текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Черепнин М.А., Борисов А.Г. — клиническое обследование больных вирусным гепатитом С; Горчилова Е.Г., Тонких Ю.Л. — клиническое обследование пациентов с описторхозом; Васютин А.В. — математическая обработка материала, подготовка обзора литературы, участие в написании статьи; Савченко А.А. — методическое руководство лабораторными исследованиями и интерпретация лабораторных исследований.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Цуканов В.В., Черепнин М.А., Горчилова Е.Г., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Савченко А.А., Борисов А.Г. Клиническая характеристика и частота фиброза печени у больных с хроническим вирусным гепатитом С или с инвазией *Opisthorchis felineus*. Доктор.Ру. 2022; 21(2): 18–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-18-22



Clinical Profile and Prevalence of Hepatic Fibrosis in Patients with Chronic Virus Hepatitis C or with *Opisthorchis felineus* Invasion

V.V. Tsukanov, M.A. Cherepnin, E.G. Gorchilova, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh, A.A. Savchenko, A.G. Borisov

Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre "Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science"; 3-g Partisan Zheleznyakov Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

ABSTRACT

Study Objective: To study the clinical symptoms and prevalence of hepatic fibrosis in patients with chronic virus hepatitis C (CVHC), genotype 1, or *Opisthorchis felineus* invasion.

Study Design: Cross-sectional comparative study of random groups of inpatient or outpatient patients.

Material and Methods. We examined 297 patients with CVHC, genotype 1, and 214 patients with chronic opisthorchiasis. CVHC was diagnosed in accordance with the guidelines of the European Association for the Study of the Liver. Opisthorchiasis was diagnosed when eggs or mature parasites were found in duodenal content and/or faeces of the patient. Hepatic fibrosis was assessed with shear wave elastography using the METAVIR scale.

Цуканов Владислав Владимирович (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 2529-9513. <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>. E-mail: gastro@imprn.ru

Черепнин Михаил Александрович — младший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. E-mail: mikhail.cherepnin@yandex.ru

Горчилова Екатерина Германовна — аспирант ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. E-mail: yourself.15@mail.ru

(Окончание на с. 19.)

Study Results. We have found differences in clinical symptoms: prevailing cytolytic syndrome (82.8% vs 9.8%; $p < 0.001$), hepatomegaly (20.9% vs 10.3%; $p = 0.002$), and stage F3-F4 hepatic fibrosis (METAVIR) (20.5% vs 8.4%; $p < 0.001$) in patients with CVHC and higher prevalence of cholestatic syndrome (14.5% vs 0.3%; $p < 0.001$), chronic cholecystitis (18.2% vs 8.8%; $p = 0.002$), gallstones (4.7% vs 0.7%; $p = 0.008$) in patients with opisthorchiasis.

Conclusion. Highly significant is frequently diagnosed F2, F3 and F4 hepatic fibrosis (METAVIR) in patients with opisthorchiasis (20.5%). These evidences point out that *O. felineus* invasion is a hepatic pre-cancer condition. Taking into account the high prevalence of *O. felineus* invasion in some regions of Siberia, the available data show that opisthorchiasis is a relevant medical and social issue which must be addressed.

Keywords: virus hepatitis C, *Opisthorchis felineus*, hepatic fibrosis.

Contributions: Tsukanov, V.V. — study design, review of critically important material, text editing, approval of the manuscript for publication; Cherepnin, M.A., Borisov, A.G. — clinical examination of patients with virus hepatitis C; Gorchilova, E.G., Tonkikh, Yu.L. — clinical examination of patients with opisthorchiasis; Vasyutin, A.V. — mathematical processing of materials, preparation of references review, participation in text writing; Savchenko, A.A. — administration of laboratory tests and interpretation of laboratory tests.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Tsukanov V.V., Cherepnin M.A., Gorchilova E.G., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L., Savchenko A.A., Borisov A.G. Clinical Profile and Prevalence of Hepatic Fibrosis in Patients with Chronic Virus Hepatitis C or with *Opisthorchis felineus* Invasion. Doctor.Ru. 2022; 21(2): 18–22. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-18-22

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания печени являются ведущей причиной гастроэнтерологической смертности у населения Российской Федерации [1], в частности в Сибирском федеральном округе [2]. Вирусный гепатит С (ВГС) традиционно занимает значимое место в структуре заболеваний печени и нередко приводит к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы¹.

Opisthorchis felineus широко распространен в целом ряде регионов Сибири [3]. Следует подчеркнуть, что Международное агентство по исследованию рака отнесло *Clonorchis sinensis* и *Opisthorchis viverrini* к первой группе канцерогенов [4]. Только в Таиланде от холангиокарциномы, ассоциированной с описторхозом, ежегодно погибают около 20 000 человек [5].

В России работ по изучению канцерогенности *O. felineus* недостаточно, но ряд отечественных ученых подтверждают высокую вероятность промотерной роли этого патогена в формировании холангиокарциномы [6, 7]. На существенное значение *O. felineus* в развитии патологии обратила внимание Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL), которая опубликовала в 2021 г. обзор в Journal of Hepatology [8] о роли паразитов в генезе заболеваний печени. Все это обуславливает актуальность нашей работы.

Цель исследования: изучить клинические проявления и частоту фиброза печени у с больных хроническим ВГС (ХВГС) с 1-м генотипом или с инвазией *O. felineus*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы провели одномоментное сравнительное исследование случайных групп пациентов, находившихся на стационарном или амбулаторном лечении в 2019–2021 гг.

На базе гастроэнтерологического отделения клиники НИИ медицинских проблем Севера и ООО «Институт клинической иммунологии» (г. Красноярск) обследованы 297 больных ХВГС с 1-м генотипом вируса (159 мужчин и 138 женщин, средний возраст — 43,8 года). Изучение клинико-лабораторных данных 214 пациентов с хроническим описторхозом (116 мужчин и 98 женщин, средний возраст — 41,9 года) проводилось в гастроэнтерологических отделениях клиники НИИ медицинских проблем Севера и ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск».

Критерий включения в группу больных хроническим описторхозом — объективно диагностированная инвазия *O. felineus* при исключении заболеваний печени другой этиологии. Критерий включения в группу больных ХВГС с 1-м генотипом — объективно диагностированная инфекция ВГС 1-го генотипа при исключении других генотипов ВГС и других этиологических факторов заболеваний печени.

В обе группы входили пациенты в возрасте от 18 до 60 лет, подписавшие информированное согласие на обследование, верифицирующее их добровольное участие в работе.

Критерии исключения из исследования: 1) возраст младше 18 лет и старше 60 лет; 2) ВИЧ-инфекция; 3) онкологические заболевания; 4) другие хронические заболевания печени различной этиологии (другие вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, болезнь Вильсона — Коновалова, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и др.); 5) туберкулез; 6) беременность; 7) выраженные хронические заболевания различных органов и систем; 8) отказ от участия в научном исследовании.

Клиническая симптоматика изучалась с применением стандартной анкеты, разработанной на основании действующих

Васютин Александр Викторович — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-2. eLIBRARY.RU SPIN: 4075-4538. <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>. E-mail: alexander@kraslan.ru

Тонких Юлия Леонгардовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-2. eLIBRARY.RU SPIN: 3292-9128. <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>. E-mail: tjulia@bk.ru

Савченко Андрей Анатольевич — д. м. н., профессор, заведующий лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-2. eLIBRARY.RU SPIN: 3132-8260. <https://orcid.org/0000-0001-5829-672X>. E-mail: aasavchenko@yandex.ru

Борисов Александр Геннадьевич — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-2. eLIBRARY.RU SPIN: 9570-2254. <https://orcid.org/0000-0002-9026-2615>. E-mail: 2410454@mail.ru

(Окончание. Начало см. на с. 18.)

¹ Ghany M.G., Morgan T.R.; AASLD-IDSА Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C guidance 2019 update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. Hepatology. 2020; 71(2): 686–721. DOI: 10.1002/hep.31060

международных классификаций. Диагностика диспепсии осуществлялась, согласно Римским критериям IV [9]. В рамках данной работы мы не ставили задачу исследовать эффективность лечения в отношении клинических проявлений заболевания.

Диагноз ХВГС устанавливали при помощи эпидемиологических и клинико-лабораторных данных при обнаружении специфических серологических маркеров и РНК ВГС, по рекомендациям EASL. Содержание РНК ВГС оценивали методом количественной ПЦР в реальном времени на приборе Biorad CFX96 Real Time System (США) с помощью тест-системы Abbott RealTime HCV test (США). Генотип ВГС определяли при помощи набора Versant HCV Amplification 2.0 (LiPA) (Германия).

Для диагностики инвазии *O. felineus* использовались эпидемиологические, паразитологические, иммунологические и клинико-инструментальные методы.

Основными методами лабораторной диагностики являлись паразитологические исследования с определением яиц или тел взрослых паразитов в дуоденальном содержимом и/или в кале, которые применялись у всех 214 пациентов. Дуоденальное зондирование выполнялось после предварительной 3-дневной подготовки с ограничениями в диете газообразующих продуктов, сладких, жирных блюд и после 12-часового голодания. Получали три порции желчи. В каждой порции определяли объем, цвет, выполнялось ее макроскопическое описание, в последующем проводилась микроскопия нативных мазков желчи по 5–10 образцов из всех порций. При углубленном поиске также осуществлялись микроскопия и осадка желчи после ее центрифугирования с целью увеличения эффективности поиска яиц *O. felineus*.

Исследование фекалий на наличие описторхоза выполнялось по методу Като — метод толстого мазка под целлофаном. Толстый мазок представляет собой слой неразбавленных фекалий на предметном стекле, спрессованный под листком тонкого гигроскопичного целлофана, предварительно пропитанного глицерином.

Для диагностики сопутствующих изменений и осложнений у всех пациентов делали клинический и биохимический анализы крови (определение уровней АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, общего и прямого билирубина, железа, меди, при необходимости, церулоплазмينا), а также УЗИ печени и поджелудочной железы. При подозрении на наличие аутоиммунного гепатита в крови измеряли концентрации IgG и специфических аутоантител (ASMA, LKM-1, anti-LC1).

Фиброз печени определялся методом сдвиговой волновой транзитной эластометрии с применением ультразвуковых систем Aixplorer (Франция) или Siemens Acuson S2000 (Германия). Оценка фиброза осуществлялась по шкале METAVIR. Выделялись четыре степени фиброза в зависимости от показателей эластичности печени: F0 — фиброз отсутствует ($\leq 5,8$ кПа); F1 соответствует портальному и перипортальному фиброзу без септ (5,9–7,2 кПа); F2 — портальному и перипортальному фиброзу с единичными септами (7,3–9,5 кПа); F3 — портальному и перипортальному фиброзу с множественными мостовидными порто-портальными и портоцентральными септами (9,6–12,5 кПа); F4 — цирроз ($\geq 12,6$ кПа).

Исследование проводилось с разрешения этического комитета ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол № 4 от 02.08.2019 г.). Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

Результаты исследований оценивались, согласно общепринятым методам статистического анализа. Статистическая обработка производилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ Statistica (версия 7,0) и SPSS v.12.0. Для анализа статистической значимости различий качественных признаков вычисляли ОШ и 95%-ный ДИ. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические симптомы выявлялись у пациентов с инвазией *O. felineus* чаще, чем у больных ХВГС с 1-м генотипом. У больных с паразитозом превалировали жалобы на боли в правом подреберье, артралгии и астено-вегетативный синдром (табл. 1).

Очевидные различия регистрировались при определении биохимических показателей в крови. У лиц с ХВГС значительно чаще диагностировался цитолитический синдром, тогда как у пациентов с описторхозом чаще наблюдался холестатический синдром (табл. 2). Повышение уровня АЛТ выше 3 норм встречалось редко у больных с описторхозом, в то время как при ХВГС — в 16,8% случаев (табл. 3).

Тенденция к доминированию воспаления печени верифицировалась и по результатам УЗИ. Гепатомегалия у пациентов с вирусной инфекцией отмечалась в 2 раза чаще, а спленомегалия — в 4,1 раза чаще, чем у лиц с инвазией *O. felineus*. А холестатическая патология регистрировалась чаще у больных паразитозом. Хронический холецистит наблюдался

Таблица 1 / Table 1

Частота клинических проявлений у пациентов с описторхозом и с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), n (%)

Prevalence of clinical manifestations in patients with opisthorchiasis and with chronic virus hepatitis C (CVHC), n (%)

Симптомы	Пациенты с описторхозом (n = 214)	Больные ХВГС (n = 297)	Отношение шансов; 95%-ный доверительный интервал; p
Боли в правом подреберье еженедельные	75 (35,0)	79 (26,6)	1,49; 1,02–2,17; 0,05
Диспепсия	54 (25,2)	56 (18,9)	1,45; 0,95–2,21; 0,1
Артралгия	29 (13,6)	13 (4,4)	3,35; 1,71–6,55; < 0,001
Астено-вегетативный синдром	93 (43,5)	84 (28,3)	1,94; 1,34–2,81; < 0,001

Примечание. Здесь и в таблицах 2–5 статистическая значимость различий показателей вычислена при помощи отношения шансов.

Note. Here and in Tables 2–5, the statistical significance of the difference in values was calculated with the help of the odds ratio.

у больных описторхозом в 2,1 раза чаще, а камни в желчном пузыре — в 6,7 раз чаще, чем у пациентов с ХВГС (табл. 4).

Как известно, тяжесть поражения печени определяется выраженностью фиброза [10]. В связи с этим результаты эластометрии печени у обследованных пациентов, с нашей

точки зрения, имеют большое значение. Фиброз печени F2 по METAVIR определялся с одинаковой частотой у пациентов с описторхозом и больных ХВГС. Фиброз печени F3-F4 по METAVIR отмечался в 2,4 раза чаще у лиц с вирусной инфекцией, чем у больных паразитозом (табл. 5). По нашему

Таблица 2 / Table 2

Показатели биохимического анализа крови у пациентов с описторхозом и с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), n (%)
Blood chemistry of patients with opisthorchiasis and with chronic virus hepatitis C (CVHC), n (%)

Симптомы	Пациенты с описторхозом (n = 214)	Больные ХВГС (n = 297)	Отношение шансов; 95%-ный доверительный интервал; p
Повышение уровня аспаратаминотрансферазы (выше 40 Ед/л)	17 (7,9)	243 (81,8)	0,02; 0,01–0,04; < 0,001
Повышение уровня аланинаминотрансферазы (выше 45 Ед/л)	21 (9,8)	246 (82,8)	0,02; 0,01–0,04; < 0,001
Повышение уровня щелочной фосфатазы (выше 130 Ед/л)	31 (14,5)	1 (0,3)	33,93; 6,53–176,38; < 0,001
Повышение уровня общего билирубина (выше 21 мкмоль/л)	14 (6,5)	6 (2,0)	3,24; 1,26–8,32; 0,02

Таблица 3 / Table 3

Частота различных уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови у пациентов с описторхозом и с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), n (%)
Various levels of blood alanine aminotransferase (ALT) of patients with opisthorchiasis and with chronic virus hepatitis C (CVHC), n (%)

Уровень АЛТ	Пациенты с описторхозом (n = 214)	Больные ХВГС (n = 297)	Отношение шансов; 95%-ный доверительный интервал; p
1–3 N	12 (5,6)	196 (66,0)	0,03; 0,02–0,06; < 0,001
3–5 N	4 (1,9)	23 (7,7)	0,25; 0,09–0,70; 0,006
Более 5 N	0	27 (9,1)	0,02; 0,00–0,38; < 0,001

Таблица 4 / Table 4

Результаты инструментального обследования пациентов с описторхозом и с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), n (%)
Results of instrumental examinations of patients with opisthorchiasis and with chronic virus hepatitis C (CVHC), n (%)

Патологии	Пациенты с описторхозом (n = 214)	Больные ХВГС (n = 297)	Отношение шансов; 95%-ный доверительный интервал; p
Гепатомегалия	22 (10,3)	62 (20,9)	0,44; 0,26–0,74; 0,002
Спленомегалия	2 (0,9)	11 (3,7)	0,29; 0,07–1,16; 0,09
Признаки хронического холецистита	39 (18,2)	26 (8,8)	2,31; 1,36–3,91; 0,002
Камни в желчном пузыре	10 (4,7)	2 (0,7)	6,07; 1,51–24,38; 0,008
Язвенная болезнь	4 (1,9)	1 (0,3)	4,23; 0,66–27,04; 0,2

Таблица 5 / Table 5

Частота фиброза печени различной степени по METAVIR у пациентов с описторхозом и с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), n (%)
Hepatic fibrosis prevalence (METAVIR) in patients with opisthorchiasis and with chronic virus hepatitis C (CVHC), n (%)

Степени фиброза печени	Пациенты с описторхозом (n = 214)	Больные ХВГС (n = 297)	Отношение шансов; 95%-ный доверительный интервал; p
F0-F1	170 (79,4)	201 (67,7)	1,83; 1,22–2,76; 0,005
F2	26 (12,1)	35 (11,8)	1,04; 0,61–1,78; > 0,9
F3-F4	18 (8,4)	61 (20,5)	0,36; 0,21–0,63; < 0,001

мнению, очень существенна достаточно частая диагностика фиброза печени F2, F3 и F4 степеней по METAVIR у больных описторхозом (20,5%). Эти данные подтверждают значимость отношения к инвазии *O. felineus* как к предраковому заболеванию печени.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы впервые выполнили сравнительное исследование, в ходе которого были найдены различия в клинических проявлениях, заключающиеся в превалировании цитолитического синдрома, гепатомегалии и фиброза печени F3-F4 по METAVIR у пациентов с ХВГС и в большей частоте проявлений холестатического синдрома, хронического холецистита, камней в желчном пузыре у лиц с инвазией *O. felineus*.

Полученные закономерности являются следствием различий патогенеза изучаемых заболеваний. Будучи гепатотропным вирусом, вирус С в основном реплицируется в цитоплазме гепатоцитов и часто вызывает острый или хронический гепатит [11]. Постоянная персистенция вируса С в гепатоцитах приводит к неконтролируемому воспалению и выработке хемокинов. Избыток цитокинов, являющихся воспалительными агентами, нередко усугубляет повреждение тканей и способствует прогрессированию заболевания [12, 13].

Присутствие *O. felineus* приводит к механическому повреждению эпителия желчных протоков. Иммунопатологические и клеточные реакции на антигены паразита и экскреторные/секреторные продукты описторхисов способствуют ин-

фильтрации иннантных иммунных клеток в желчные протоки, повреждению ДНК холангиоцитов с последующей активацией воспалительных иммунных реакций, которые не уничтожают паразитов, но оказывают местно-повреждающее действие на ткани желчных протоков [14, 15].

Следует считать, что именно перечисленные различия патогенетических механизмов обуславливают разницу между клиническими проявлениями ВГС и описторхоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо подчеркнуть, что мы выполнили первое исследование, в котором осуществлено конкретное сопоставление результатов клинико-биохимического и инструментального обследования, включающего определение степени фиброза печени методом эластометрии, у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) с 1-м генотипом и у пациентов с инвазией *Opisthorchis felineus*. Прежде всего обращает на себя внимание сопоставимая частота фиброза печени F2, F3 и F4 по METAVIR, которая составила 20,5% у лиц с описторхозом и 32,3% у больных ХВГС.

Мы продемонстрировали, что в клинической симптоматике пациентов с вирусной этиологией гепатита доминирует цитолитический синдром, тогда как у лиц с паразитозом чаще встречаются проявления холестатического синдрома.

С учетом высокой распространенности инвазии *O. felineus* в ряде регионов Сибири полученные данные позволяют считать описторхоз значимой медицинской и социальной проблемой, которая требует к себе внимательного отношения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Алексеева О.П. и др. Динамика показателей смертности от болезней органов пищеварения в различных субъектах Российской Федерации в период пандемии новой коронавирусной инфекции. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021; 31(5): 25–33. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Alekseeva O.P. et al. Digestive disease mortality dynamics during new coronavirus infection pandemic in different subjects of Russian Federation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021; 31(5): 25–33. (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-25-33
- Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. и др. Бремя заболеваний печени в современном мире. Некоторые показатели качества ведения больных с циррозом печени в Сибирском федеральном округе. *Доктор.Ру*. 2019; 3(158): 6–10. [Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. et al. The burden of hepatic pathologies in the modern world. some quality parameters of management of patients with liver cirrhosis in the Siberian Federal District. *Doctor.Ru*. 2019; 3(158): 6–10. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-6-10
- Kozlov A., Vershubskaya G. The prevalence of helminthiases in North-Western Siberia rural indigenous and long-term resident people in 1988–89 and 2018–19. *Int. J. Circumpolar Health*. 2021; 80(1): 1917270. DOI: 10.1080/22423982.2021.1917270
- Bouvard V., Baan R., Straif K. et al.; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens — Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009; 10(4): 321–2. DOI: 10.1016/s1470-2045(09)70096-8
- Saijuntha W., Sithithaworn P., Kiatsopit N. et al. Liver flukes: Clonorchis and Opisthorchis. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2019; 1154: 139–80. DOI: 10.1007/978-3-030-18616-6_6
- Максимова Г.А., Жукова Н.А., Кашина Е.В. и др. Роль *Opisthorchis felineus* в индукции рака желчных протоков. *Паразитология*. 2015; 49(1): 3–11. [Maksimova G.A., Zhukova N.A., Kashina E.V. et al. Role of *Opisthorchis felineus* on induction of bile duct cancer. *Parazitologiya*. 2015; 49(1): 3–11. (in Russian)]
- Fedorova O.S., Kovshirina Y.V., Kovshirina A.E. et al. *Opisthorchis felineus* infection and cholangiocarcinoma in the Russian Federation: a review of medical statistics. *Parasitol. Int*. 2017; 66(4): 365–71. DOI: 10.1016/j.parint.2016.07.010
- Peters L., Burkert S., Grüner B. Parasites of the liver — epidemiology, diagnosis and clinical management in the European context. *J. Hepatol*. 2021; 75(1): 202–18. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.02.015
- Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L. et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
- Gines P., Castera L., Lammert F. et al. Population screening for liver fibrosis: toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases. *Hepatology*. 2022; 75(1): 219–28. DOI: 10.1002/hep.32163
- Wong R.J., Gish R.G. Metabolic manifestations and complications associated with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterol. Hepatol. (NY)*. 2016; 12(5): 293–9.
- Heim M.H., Thimme R. Innate and adaptive immune responses in HCV infections. *J. Hepatol*. 2014; 61(1 suppl.): S14–25. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.06.035
- Zeremski M., Petrovic L.M., Talal A.H. The role of chemokines as inflammatory mediators in chronic hepatitis C virus infection. *J. Viral. Hepat.* 2007; 14(10): 675–87. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2006.00838.x
- Prueksapanich P., Piyachaturawat P., Aumpansub P. et al. Liver fluke-associated biliary tract cancer. *Gut Liver*. 2018; 12(3): 236–45. DOI: 10.5009/gnl17102
- Ninlawan K., O'Hara S.P., Splinter P.L. et al. *Opisthorchis viverrini* excretory/secretory products induce toll-like receptor 4 upregulation and production of interleukin 6 and 8 in cholangiocyte. *Parasitol. Int*. 2010; 59(4): 616–21. DOI: 10.1016/j.parint.2010.09.008

Поступила / Received: 04.02.2022

Принята к публикации / Accepted: 02.03.2022

Механизмы и клиническое значение печеночного фиброгенеза при перегрузке железом

Д.В. Гарбузенко

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: описать механизмы и клиническое значение печеночного фиброгенеза при перегрузке железом у пациентов с наследственным гемохроматозом и хроническими заболеваниями печени.

Основные положения. Перегрузка железом токсична и может способствовать печеночному фиброгенезу. Развитие фиброза печени является неблагоприятным событием естественного течения как наследственного гемохроматоза, так и хронических заболеваний печени, поскольку может привести к формированию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Заключение. Имеющие перегрузку железом больные должны быть стратифицированы по группам риска с целью ранней диагностики фиброза печени и определения оптимальной лечебной тактики.

Ключевые слова: перегрузка железом, печеночный фиброгенез, наследственный гемохроматоз, хронические заболевания печени, диагностика, лечение.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Гарбузенко Д.В. Механизмы и клиническое значение печеночного фиброгенеза при перегрузке железом. Доктор.Ру. 2022; 21(2): 23–29. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-23-29

Mechanisms and Clinical Significance of Hepatic Fibrogenesis in Iron Overload

D.V. Garbuzenko

South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64 Vorovskiy Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092

ABSTRACT

Objective of the Review: To describe the mechanisms and clinical significance of hepatic fibrogenesis in iron overload in patients with hereditary hemochromatosis and chronic hepatic conditions.

Key Points. Iron overload is toxic and can facilitate hepatic fibrogenesis. Hepatic fibrogenesis is an unfavourable natural event both of hereditary hemochromatosis and chronic hepatic conditions, since it can cause hepatic cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Conclusion. Patients with iron overload should be stratified into at-risk groups for early diagnosis of hepatic fibrosis and optimal management.

Keywords: iron overload, hepatic fibrogenesis, hereditary hemochromatosis, chronic hepatic conditions, diagnosis, management.

Conflict of interest: The author declares that he does not have any conflict of interests.

For citation: Garbuzenko D.V. Mechanisms and Clinical Significance of Hepatic Fibrogenesis in Iron Overload. Doctor.Ru. 2022; 21(2): 23–29. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-23-29

В соответствии с утвержденными на IV Конгрессе гематологов России (2018) национальными клиническими рекомендациями, перегрузка железом определяется как состояние, характеризующееся избыточным его накоплением в органах и тканях, что сопровождается:

- появлением свободных ионов железа в плазме крови, внеклеточном пространстве и внутри клеток;
- окислительными повреждениями белков и клеточных структур, ведущими к гибели клеток;
- дегенеративно-дистрофическими изменениями и фиброзной трансформацией вовлеченных в процесс органов и тканей;
- необратимыми нарушениями структуры и функции печени, сердца, поджелудочной железы и других органов эндокринной системы¹.

Цель нашего обзора — описать механизмы и клиническое значение печеночного фиброгенеза при перегрузке железом у пациентов с наследственным гемохроматозом и хроническими заболеваниями печени.

МЕХАНИЗМЫ ПЕЧЕНОЧНОГО ФИБРОГЕНЕЗА ПРИ ПЕРЕГРУЗКЕ ЖЕЛЕЗОМ

В обычных условиях системная регуляция железа обеспечивается секретлируемым печенью белком гепсидином, который соединяется с присутствующим на поверхности хранящих железо макрофагов и гепатоцитов трансмембранным белком-экспортером клеточного железа ферропортином, расщепляет его и тем самым препятствует поступлению железа в кровотоки. На апикальной поверхности энтероцитов гепсидин также связывается с ферропортином, снижает

Гарбузенко Дмитрий Викторович — профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, д. м. н., профессор. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 4090-9715. <https://orcid.org/0000-0001-9809-8015>. E-mail: garb@inbox.ru

¹ Перегрузка железом: диагностика и лечение. Национальные клинические рекомендации. М.: Национальное гематологическое общество; 2018. 14 с.



Обзор



Review

экспрессию белка-транспортера двухвалентных металлов, который обеспечивает усвоение негемового железа, и таким образом уменьшает всасывание железа в кишечнике.

Находящиеся в физиологических условиях в неподвижном состоянии звездчатые клетки печени (ЗКП) под влиянием молекулярных стимулов вступают в клеточный цикл и проходят фазу начальной, а затем устойчивой активации с приобретением ими фиброгенных и провоспалительных свойств [1]. Следует отметить, что неактивные ЗКП не экспрессируют трансферриновые рецепторы, что предполагает их минимальные потребности в железе. В то же время серия экспериментов на клеточных культурах продемонстрировала роль железа в продукции активированными ЗКП компонентов внеклеточного матрикса. В частности, отмечалась способность железа и трансферрина повышать экспрессию α -гладкомышечного актина (α -SMA) и усилить синтез коллагена [2].

Печеночный фиброгенез при перегрузке железом обусловлен многочисленными механизмами, включая реакцию Фентона ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}\cdot + \text{OH}^-$), клеточные сигнальные пути, активацию ЗКП связанными с железом белково-рецепторными комплексами и, возможно, опосредованное железом ремоделирование внеклеточного матрикса [3].

Реакция Фентона является источником гидроксильных радикалов, небольшая доля которых, генерируемая во время клеточного метаболизма, подавляется антиоксидантными механизмами и электронодонорными компонентами, такими как витамины А, С и Е. Кроме того, связывание железа с клеточными и циркулирующими белками (например, ферритином и трансферрином) ограничивает количество доступного для поддержания реакции Фентона свободного железа.

Гепсидин путем ингибирования поступления избытков железа в кровотоки также обеспечивает косвенную защиту от вызванных ими токсических эффектов. Однако при перегрузке железом, например вследствие наследственного гемохроматоза, уровень циркулирующего в плазме не связанного с трансферрином свободного железа увеличивается. Это приводит к ускорению реакции Фентона и образованию индуцирующих перекисное окисление липидов реактивных форм кислорода (ROS), что способствует апоптозу и некрозу гепатоцитов, а также высвобождению фиброгенных медиаторов активации ЗКП [4].

К членам суперсемейства одного из ключевых триггеров фиброгенеза — трансформирующего фактора роста (TGF) β 1 — относятся костные морфогенетические белки (bone morphogenetic proteins, BMPs), некоторые из которых, в частности важный регулятор гепсидина BMP6, играют главную роль в гомеостазе железа. Этот процесс происходит при участии клеточных сигнальных молекул SMAD (similar to mothers against decapentaplegic) и модулируется корецептором BMP гомоувелином.

Мутации в некоторых генах, влияющих на передачу сигналов гепсидину через путь BMP/SMAD, приводят к связанным с нарушением метаболизма железа заболеваниям, в т. ч. к наследственному гемохроматозу и железодефицитной анемии [5]. Таким образом, в то время как TGF- β активирует канонический сигнальный путь печеночного фиброгенеза TGF- β R1/RI-SMAD2/3-SMAD4, опосредованная BMP6 стимуляция сигнального пути ALK-2/3-SMAD1/5/8-SMAD4 занимает центральное место в железозависимой регуляции гепсидина. Поскольку избыток железа в печени способствует экспрессии как TGF- β , так и BMP6, в ряде исследований показана взаимосвязь между этими сигнальными путями [3].

Установлено, что некоторые связанные с железом белково-рецепторные комплексы либо активируют ЗКП, либо содействуют поступлению железа в предварительно активированные ЗКП, что вызывает сопровождающиеся фиброгенезом воспалительные процессы. В одной из таких ассоциаций посредством расположенного на мембране активированных ЗКП специфического рецептора участвует белок ферритина. В результате стимуляции железозависимого сигнального каскада, включающего фосфорилирование Tim-2-независимой фосфоинозитид-3-киназы, протеинкиназы С типа ζ и p44/p42-митоген-активируемой протеинкиназы, он способствует активации NF- κ B и повышению в печени экспрессии провоспалительных медиаторов [6]. Другой участвующий в метаболизме железа белок трансферрин может активировать ЗКП, а его связывание с находящимся на их поверхности специфическим рецептором TFR1 приводит к увеличению уровней классических фиброгенных маркеров, таких как матричная РНК (мРНК) α -SMA и проколлагена I типа [7].

Недавно выяснено, что избыточное накопление железа в печени вызывает снижение регуляции передачи сигналов PPAR α -Sirt3-Wnt, которое способствует печеночному фиброгенезу [8].

ПЕЧЕНОЧНЫЙ ФИБРОГЕНЕЗ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОМ ГЕМОХРОМАТОЗЕ

Наследственный гемохроматоз определяется как системная перегрузка железом генетического происхождения, вызванная снижением концентрации железорегуляторного гормона гепсидина или уменьшением связывания гепсидина с ферропортином. Наиболее распространенная форма наследственного гемохроматоза обусловлена гомозиготными мутациями (в частности, мутацией C282Y) в гене *HFE*, который кодирует наследственный белок гемохроматоза. Не связанные с геном *HFE* формы гемохроматоза, например из-за мутаций в гене *HAMP*, гемоувелина или TFR2, встречаются значительно реже.

Мутации в кодирующем ферропортин гене *SLC40A1* (известном как *FPN1*) предотвращают связывание гепсидина с ферропортином и также способны вызывать гемохроматоз. Избыток железа и при связанных, и при не связанных с геном *HFE* формах наследственного гемохроматоза приводит к повышению его концентрации в плазме и паренхиматозных клетках, в частности гепатоцитах [9].

Если нормальное содержание железа в печени колеблется от 300 мг до 1 г, то у пациентов с наследственным гемохроматозом оно может достигать 25–30 г, что повышает риск развития фиброза печени (ФП) [10]. Вероятность формирования цирроза печени (ЦП) значительно возрастает при исходном уровне сывороточного ферритина более 1000 нг/мл [11]. Среди многочисленных факторов, влияющих на развитие и прогрессирование ФП при наследственном гемохроматозе, наиболее существенное значение имеют возраст, СД, алкоголь и количество удаленного путем лечебной флеботомии железа (г) [12].

Наследственные факторы

Влияние наследственных факторов на риск развития ЦП у гомозигот C282Y изучено в исследовании S. Vuch и соавт. [13], которые оценили связанные с ним генотипические и аллельные ассоциации с поправкой на возраст и пол у 1319 пациентов с наследственным гемохроматозом из шести европейских стран. После метаанализа скорректированных сводных данных вариантов генов *PCSK7*, *PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7*

и *HSD17B13* статистически значимые ассоциации наблюдались с *PCSK7* rs236918 (ОШ = 1,52, 95%-ный ДИ: 1,06–2,19; $p = 0,022$; $I^2 = 0\%$); *PNPLA3* rs738409 (ОШ = 1,60, 95%-ный ДИ: 1,22–2,11; $p = 7,37 \times 10^{-4}$; $I^2 = 45,5\%$) и *TM6SF2* rs58542926 (ОШ = 1,94, 95%-ный ДИ: 1,28–2,95; $p = 1,86 \times 10^{-3}$; $I^2 = 0\%$).

Полиморфизм генов цитокинов

В исследовании, включающем 149 больных наследственным гемохроматозом с гомозиготной мутацией C282Y в гене *HFE* (из них 111 мужчин, средний возраст: $51,0 \pm 12,9$ года), после биопсии печени была изучена роль функционального генетического полиморфизма TGF- β 1 (кодон 10 Leu/Pro, кодон 25 Arg/Pro), ФНО- α (–308 G/A, –238 G/A) и ангиотензиногена (–6 G/A) в формировании ЦП. TGF- β 1 кодон 25 генотипов Arg/Pro и Pro/Pro чаще встречался у пациентов с ЦП, чем без него (23,6% против 7,4%, $p = 0,005$). В то же время отличий в распределении генотипов TGF- β 1 кодона 10, ФНО- α и ангиотензиногена не было.

Логистический регрессионный анализ определил мужской пол, возраст, уровень сывороточного ферритина и кодон TGF- β 1 25 Arg/Pro и Pro/Pro в качестве независимых предикторов ЦП. Скорректированное ОШ для кодона TGF- β 1 25 Arg/Pro и Pro/Pro составляло 2,8 (95%-ный ДИ: 1,4–5,7; $p = 0,004$) [14].

Окислительный стресс

Несколько участвующих в деградации ROS и ксенобиотиков ферментов, в частности глутатион-S-трансфераза P1 (*GSTP1*) и марганцевая супероксиддисмутаза (*MnSOD*), показали функциональный генетический полиморфизм (соответственно кодон 105 Ile \rightarrow Val и кодон 16 белка-предшественника Ala \rightarrow Val), который влияет на их антиоксидантную способность, что может модулировать прогрессирование ФП до ЦП.

В исследовании 172 больных наследственным гемохроматозом с гомозиготной мутацией C282Y в гене *HFE* выявлена большая распространенность *GSTP1* генотипа Val/Val у имеющих ЦП (14,8% против 2,1%, $p = 0,009$). Логистический регрессионный анализ идентифицировал *GSTP1* генотип Val/Val, уровень сывороточного ферритина, мужской пол и возраст в качестве независимых предикторов ЦП. Скорректированное ОШ для *GSTP1* генотипа Val/Val составляло 3,85 (95%-ный ДИ: 1,18–12,62; $p = 0,03$) [15].

Миелопероксидаза представляет собой присутствующий в нейтрофилах и моноцитах фермент, ответственный за катализирующие реакции с образованием хлорноватистой кислоты, оказывающей повреждающее действие на клетки. С.Н. Osterreicher и соавт. [16] обнаружили, что среди пациентов с наследственным гемохроматозом с гомозиготной мутацией C282Y в гене *HFE* миелопероксидаза генотипа GG чаще встречается у имеющих ЦП (78,7% против 55,7%, $p = 0,003$). Логистический регрессионный анализ определил миелопероксидазу генотипа GG, уровень сывороточного ферритина, возраст и мужской пол в качестве независимых предикторов ЦП.

Активация клеток-предшественников

Из-за чрезмерного отложения железа в гепатоцитах, препятствующего их способности к репликации, у больных наследственным гемохроматозом с гомозиготной мутацией C282Y в гене *HFE* активация клеток-предшественников происходит на ранней стадии заболевания. Установлена положительная корреляция старения гепатоцитов с концентрацией железа в печени, уровнем сывороточного ферритина

и окислительным стрессом. При многомерном анализе перегрузка железом, задержка репликации гепатоцитов и порտальное воспаление оставались независимыми и достоверно связанными с активацией клеток-предшественников. После корректировки на кофакторы прогрессированию ФП наиболее значимо способствовали активация клеток-предшественников (ОШ = 10,86, $p < 0,0001$) и наличие порտального воспаления (ОШ = 4,31, $p = 0,028$) [17].

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ ГЕМОХРОМАТОЗОМ

Американской коллегией гастроэнтерологов предложен алгоритм ведения пациентов с наследственным гемохроматозом. В соответствии с ним первоначальный скрининговый тест должен включать определение насыщения сывороточного трансферрина железом и уровень сывороточного ферритина. При насыщении сывороточного трансферрина железом менее 45% и нормальном уровне сывороточного ферритина дальнейшая оценка не требуется. Если насыщение сывороточного трансферрина железом составляет более 45%, а уровень сывороточного ферритина повышен, следует установить генотип *HFE*.

Всем гомозиготным по C282Y пациентам показана лечебная флеботомия. Не допуская снижения уровня гемоглобина менее 11 г/дл, вначале еженедельно удаляют 500 мл крови, а в дальнейшем при необходимости объем может быть увеличен до 1000 мл. В то же время у больных, которые подобный режим не переносят, возможно как уменьшение объема кровопускания, так и увеличение интервалов между сеансами. Сывороточный ферритин следует контролировать ежемесячно до достижения его целевого уровня 50–100 нг/мл.

Гомозиготным по C282Y больным при уровне сывороточного ферритина более 1000 нг/мл и повышенном содержании печеночных ферментов для определения стадии ФП и исключения конкурирующих заболеваний печени рекомендуется биопсия печени. Больные ЦП должны пройти скрининг на гепатоцеллюлярную карциному.

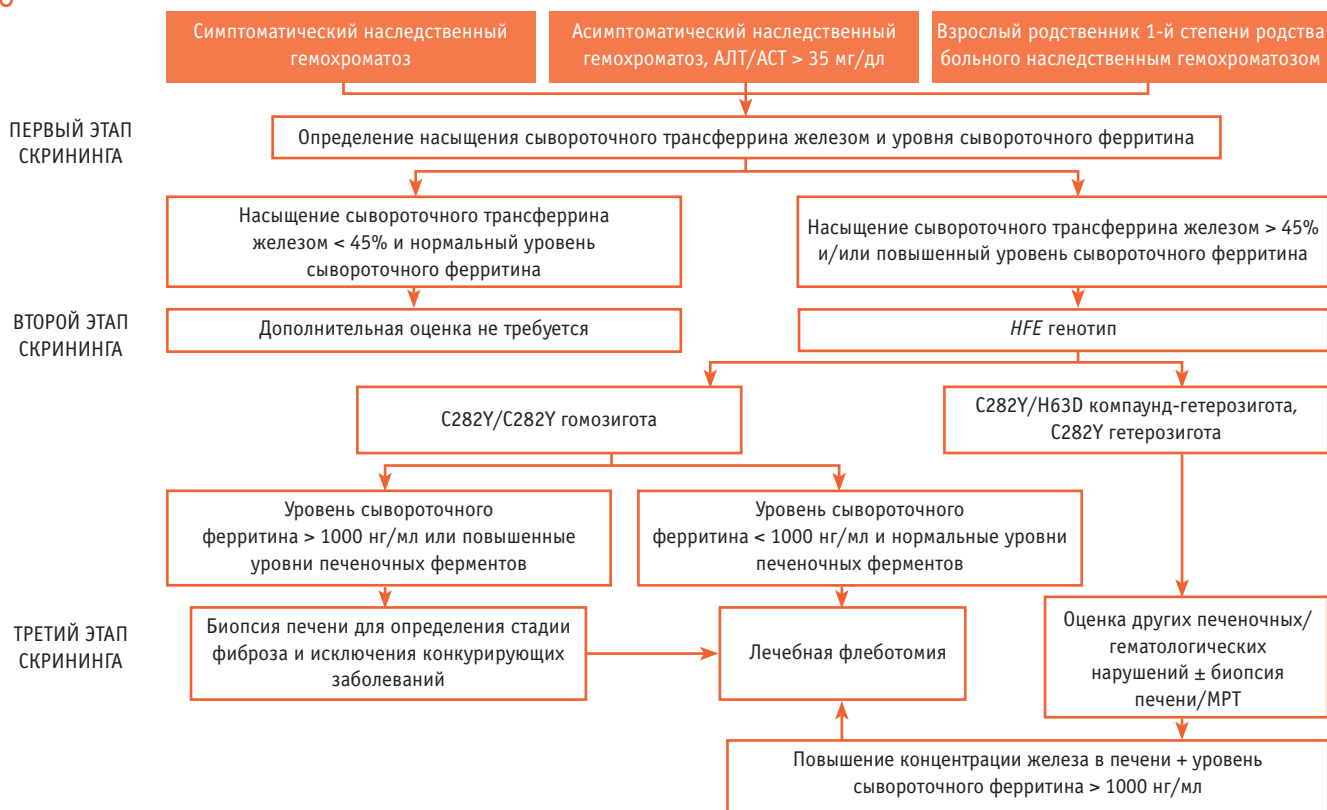
У пациентов, не являющихся гомозиготами по C282Y, необходимо провести оценку других причин повышенного печеночного индекса железа, включая нарушения со стороны печени и гематологические расстройства. Если их установить не удалось, концентрацию железа в печени следует определить с помощью биопсии печени или МРТ. Имеющим повышенную концентрацию железа в печени и сывороточный уровень ферритина более 1000 нг/мл показана лечебная флеботомия [18] (рис. 1).

ПОТЕНЦИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ВТОРИЧНОЙ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ НА ПЕЧЕНОЧНЫЙ ФИБРОГЕНЕЗ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

При хронических заболеваниях печени перегрузка железом начинается в гепатоцитах, расположенных в зоне 1 ацинуса Раппопорта, и прогрессирует в направлении зон 2 и 3. Последующая перегрузка железом клеток Купфера считается триггером ФП [19]. Оба типа клеток совместно продуцируют большое количество пролиферативных, провоспалительных и профиброгенных медиаторов, что приводит к ранней активации ЗКП. Это обычно происходит в местах, удаленных от областей с большой перегрузкой железом, вызывает инфильтрацию тканей циркулирующими иммунными клетками, тем самым поддерживает воспалительное состояние и способствует появлению ФП [20].

Рис. 1. Алгоритм ведения пациентов с наследственным гемохроматозом [18]

Fig. 1. Algorithm of management of patients with hereditary hemochromatosis [18]



Хроническая инфекция гепатитов В и С

Повышенное содержание железа в печени при хронической инфекции гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) может быть следствием нарушений регуляции его гомеостаза и нормальных защитных процессов организма, которые включают секвестрацию железа клетками печени с целью ограничения доступа к патогенам для подавления их пролиферации. Это может объяснить различия в концентрации железа в печени на разных стадиях патологического процесса: низкую в начале заболевания с постепенным увеличением через 2 недели, что положительно коррелирует с числом активированных ЗКП и может играть решающую роль в прогрессировании ФП [21].

Хотя перегрузка железом при хронической HBV и HCV инфекции объясняется снижением уровня гепсидина из-за вызванного вирусом окислительного стресса, в некоторых публикациях причинно-следственная связь между этими патофизиологическими процессами не выявлена [22]. Действительно, в исследовании Y.H. Gao и соавт. [23] у пациентов с хронической HBV инфекцией уровень сывороточного гепсидина был ниже, а уровень сывороточного ферритина выше, чем у здоровых лиц. При этом содержание сывороточного железа и трансферрина, так же как общая железосвязывающая способность, оказались сниженными, а уровень гепсидина — повышенным у пациентов с ЦП и гепатоцеллюлярной карциномой по сравнению с таковыми у больных хроническим гепатитом В.

Корреляционный анализ показал отрицательную взаимосвязь показателей гепсидина с вирусной нагрузкой — концентрацией ДНК HBV ($p < 0,01$). Уровни сывороточного ферритина и трансферрина увеличивались пропорционально степени тяжести ЦП и ухудшению показателей шкалы Чайлд — Пью ($p < 0,05$). По мере прогрессирования ФП имела место возрастающая тенденция отложения в пече-

ни железа, которая стала очевидной на поздних стадиях ФП и при ЦП (METAVIR F3-4).

Как правило, у 30–40% больных хроническим гепатитом С наблюдаются высокие уровни сывороточного железа и увеличение насыщения трансферрина и ферритина [24]. Так, в исследовании Y. Shan и соавт. [25] средние уровни сывороточного железа и ферритина были значительно выше у пациентов с хронической HCV инфекцией (229 ± 17 мг/дл и 100 ± 3 нг/мл соответственно), чем у здоровых субъектов ($101 \pm 2,1$ мг/дл и $83 \pm 0,3$ нг/мл соответственно). При этом показатели ферритина прямо и значимо коррелировали с сывороточными уровнями АЛТ, АСТ и γ -глутамилтрансферазы ($r = 0,25$; $r = 0,24$; $r = 0,28$ соответственно; $p < 0,0001$), но были обратно пропорциональны количеству тромбоцитов ($r = -0,12$; $p < 0,0001$).

В исследовании типа «случай — контроль» у пациентов с хронической HCV инфекцией экспрессия мРНК гепсидина и отложение железа в гепатоцитах оказались ниже, чем у имеющих HBV инфекцию [26]. У последних также наблюдалась повышенная концентрация железа в печени, что усугубляло тяжесть заболевания [27]. Кроме того, поддерживать HBV инфекцию, способствовать воспалению и тем самым содействовать прогрессированию ФП может усиленная железом экспрессия мРНК HBV в клетках HepG2 [28].

Некоторые литературные данные свидетельствуют о негативном влиянии повышенного содержания железа в печени на результаты противовирусной терапии хронического гепатита С [29]. В то же время адъювантная лечебная флеботомия сама по себе может улучшить биохимические и гистологические показатели, увеличить эффективность устойчивого вирусологического ответа у получавших интерферон и рибавирин пациентов [30].

Однако существуют исследования, которые не выявили зависимость между концентрацией железа в печени и реакцией

на противовирусную терапию. Кроме того, связанная с повторными лечебными флеботомиями железodefицитная анемия может служить усугубляющим фактором ее неудачного исхода из-за вынужденного снижения дозы рибавирина [31].

Алкогольная болезнь печени

Примерно 50% страдающих алкогольной болезнью печени (АБП) пациентов имеют вторичную перегрузку железом. Хроническое употребление алкоголя в умеренных или избыточных количествах связано с повышением уровня сывороточного ферритина, насыщением трансферрина железом и может привести к накоплению запасов железа в печени [32]. Процесс усугубляется увеличением его всасывания из кишечника.

Кумулятивное воздействие на клетки печени этанола и железа, вызывающих окислительный стресс и перекисное окисление липидов, ухудшает течение заболевания и способствует прогрессированию ФП [33]. При этом повышенный уровень сывороточного трансферрина у злоупотребляющих алкоголем субъектов сопровождается реальной угрозой развития ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы [34].

Системная перегрузка железом при АБП объясняется опосредованным подавлением этанолом продукции гепсидина [35], повышенной активностью рецептора TFR1 гепатоцитов [36] и сопутствующим увеличением экспрессии дуоденального белка-транспортера двухвалентных металлов 1 и ферропортина [37]. Кроме того, алкоголь активирует TGF-β1 и фосфорилирует SMAD2. Такая повышенная доступность SMAD2/3 снижает индуцированную TGF-β1 регуляцию гепсидина. Он также ингибирует активацию рецепторов BMP и SMAD1/5 и ослабляет связывание SMAD4 с промотором гепсидина [38]. В совокупности это уменьшает экспрессию гепсидина и нарушает метаболизм железа в печени.

Критической характеристикой АБП считается накопление железа в макрофагах печени. Хроническое употребление алкоголя усиливает экспрессию рецептора трансферрина 1 и гена HFE, поглощение железа и внутриклеточный лабильный ответ железа на активацию NF-κB в клетках Купфера, что приводит к значительной продукции ФНО-α. Повышенное усвоение железа способствует его перегрузке в клетках Купфера, а внутриклеточный лабильный ответ железа является приобретаемой дифференцированными макрофагами функцией и механизмом праймирования при АБП [39].

Неалкогольная жировая болезнь печени

Повышение концентрации железа в печени встречается примерно у трети взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и ассоциируется с риском развития и прогрессирования ФП. Это связано с тем, что вместе с избытком липидов перегрузка железом катализирует патологические процессы, сопровождающиеся окислительным стрессом и стрессом эндоплазматического ретикулула, активацией макрофагов и ЗКП, снижением экспорта липопротеинов очень низкой плотности и увеличением синтеза холестерина [40]. Кроме того, поскольку жировая ткань является преобладающим источником поступления в печень свободных жирных кислот, усиленный железом липолиз представляется очень важным патогенетическим механизмом НАЖБП [41]. Связанные с перегрузкой железом потенциальные механизмы патогенеза НАЖБП показаны на рисунке 2.

У пациентов с НАЖБП наблюдается высокое содержание сывороточного гепсидина, гепсидина белой жировой ткани и белка-транспортера двухвалентных металлов 1. Кроме

того, у мышей, получающих питание с высоким содержанием жиров, выявлена повышенная активность рецептора TFR1 гепатоцитов [42].

Хотя гиперферритинемия при НАЖБП не эквивалентна концентрации железа в печени, она может являться маркером серьезных гистологических нарушений. Так, в исследовании K.V. Kowdley и соавт. [43], включающем 628 пациентов с НАЖБП, уровни сывороточного ферритина, превышающие верхний предел нормы в 1,5 раза, независимо коррелировали с прогрессирующим ФП и показателями шкалы NAFLD activity score. Тем не менее другие авторы показали, что уровень сывороточного ферритина не столько отражает процессы некровоспаления, сколько служит сильным предиктором стеатоза печени [44]. Возможно, процессы, способствующие повышению его уровня, вносят вклад в патогенез НАЖБП на очень ранней стадии заболевания и могут быть связаны с инсулинорезистентностью [45].

В настоящее время жировая ткань рассматривается в качестве места, в котором железо может играть главную патогенную роль при НАЖБП [46]. Доказательства этому в основном были получены косвенно из связи между содержащимся в адипоцитах железом и инсулинорезистентностью. В исследовании J.S. Gabrielsen и соавт. [47] установлена обратная корреляция нормального уровня сывороточного ферритина с концентрацией адипонектина независимо от выраженности воспаления. Уровень сывороточного ферритина повышался, а адипонектина — падал у больных СД 2 типа и ожирением.

В экспериментах на мышах, получавших рацион с высоким содержанием железа, и в обработанных железом культивируемых адипоцитах наблюдалась опосредованная репрессией FOXO1 редукция мРНК адипонектина. Кроме того, утрата ферропортином активности приводила к перегрузке железом адипоцитов, уменьшению экспрессии адипонектина и снижению инсулинорезистентности. Наоборот, обусловленная гемохроматозом перегрузка железом и увеличение активности ферропортина в адипоцитах сопровождалась редукцией концентрации в них железа, повышением экспрессии адипонектина, улучшением толерантности к глюкозе и уменьшением инсулинорезистентности.

Отмечалось, что у перенесших бариатрическую операцию пациентов с ожирением два маркера перегрузки железом адипоцитов, а именно повышенная экспрессия мРНК гена

Рис. 2. Потенциальные механизмы патогенеза неалкогольной жировой болезни печени, связанные с перегрузкой железом
Fig. 2. Potential mechanisms of pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease associated with iron overload



гепсидина *HAMP* и пониженная экспрессия мРНК рецептора трансферрина 1, были связаны со снижением экспрессии мРНК гена адипонектина *ADIPOQ* [48].

Предполагается, что наиболее полезную информацию, позволяющую точно оценить причинно-следственную связь между умеренной перегрузкой железом и НАЖБП и/или СД, могут предоставить исследования, в которых она устранялась посредством лечебной флеботомии. Действительно, выявлено, что эта процедура улучшала толерантность к глюкозе у здоровых людей и повышала чувствительность к инсулину у страдающих СД 2 типа с высоким уровнем сывороточного ферритина [49]. Кроме того, отмечалось положительное влияние лечебной флеботомии на метаболический синдром, что проявлялось снижением АД, уровней глюкозы в крови и гликозилированного гемоглобина, а также показателя соотношения ЛПНП и ЛПВП [50]. Тем не менее рандомизированное клиническое испытание, включающее 74 пациентов с НАЖБП и широким диапазоном уровней сывороточного ферритина, не подтвердило позитивное влияние лечебной флеботомии на стеатоз печени и степень ее повреждения, а также показатели гомеостаза глюкозы, включая индекс НОМА-IR и индекс чувствительности к инсулину [51].

Гистологически отложение железа в печени бывает паренхиматозным (гепатоцеллюлярным), мезенхимальным (клетки Купфера и/или портальные макрофаги ретикулоэндотелиальной системы) или смешанным. Паренхиматозная перегрузка железом обычно встречается на ранних стадиях НАЖБП и сопровождается окислительным стрессом, мезенхимальная его локализация связана с ФП и усиленным апоптозом [52], тогда как смешанное распределение железа или скопление в ретикулоэндотелиальных структурах ассоциируется с плохими отдаленными результатами, в частности более высокой смертностью, обусловленной патологией печени или сердечно-сосудистыми заболеваниями [53].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Garbuzenko D.V. Молекулярные стимулы фиброгенной активации звездчатых клеток печени. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2022; 66(1): 112–9. [Garbuzenko D.V. Molecular stimuli of fibrogenic activation in hepatic stellate cells. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2022; 66(1): 112–9. (in Russian)]. DOI: 10.25557/0031-2991.2022.01.112-119
2. Mehta K.J., Coombes J.D., Briones-Orta M. et al. Iron enhances hepatic fibrogenesis and activates transforming growth factor- β signaling in murine hepatic stellate cells. *Am. J. Med. Sci.* 2018; 355(2): 183–90. DOI: 10.1016/j.amjms.2017.08.012
3. Mehta K.J., Farnaud S.J., Sharp P.A. Iron and liver fibrosis: mechanistic and clinical aspects. *World J. Gastroenterol.* 2019; 25(5): 521–38. DOI: 10.3748/wjg.v25.i5.521
4. Bloomer S.A., Brown K.E. Iron-induced liver injury: a critical reappraisal. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(9): 2132. DOI: 10.3390/ijms20092132
5. Parrow N.L., Fleming R.E. Bone morphogenetic proteins as regulators of iron metabolism. *Annu. Rev. Nutr.* 2014; 34: 77–94. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071813-105646
6. Ruddell R.G., Hoang-Le D., Barwood J.M. et al. Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron-independent protein kinase C zeta/nuclear factor kappaB-regulated signaling in rat hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2009; 49(3): 887–900. DOI: 10.1002/hep.22716
7. Bridle K.R., Crawford D.H., Ramm G.A. Identification and characterization of the hepatic stellate cell transferrin receptor.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ассоциированный с перегрузкой железом печеночный фиброгенез как при наследственном гемохроматозе, так и при хронических заболеваниях печени является неблагоприятным событием их естественного течения, поскольку может привести к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме. Механизм его развития сложен и включает реакцию Фентона, клеточные сигнальные пути, активацию звездчатых клеток печени связанными с железом белково-рецепторными комплексами и, возможно, опосредованное железом ремоделирование внеклеточного матрикса.

С целью ранней диагностики ФП и определения оптимальной лечебной тактики больные с перегрузкой железом должны быть стратифицированы по группам риска. Уровень сывороточного ферритина менее 1000 нг/мл на момент постановки диагноза наследственного гемохроматоза остается важным тестом для идентификации пациентов с низкой вероятностью прогрессирующего ФП и должен использоваться как часть начального этапа скрининга. Для выявления перегрузки железом и неинвазивной оценки концентрации железа в печени может быть выполнена МРТ с T2-взвешенным изображением.

При веских подозрениях на ФП у пациентов с наследственным гемохроматозом предпочтительным методом его диагностики считается биопсия печени, тогда как у страдающих хроническими заболеваниями печени возможно применение неинвазивных тестов.

Для удаления излишка железа предложены три подхода, среди которых флеботомия в настоящее время служит общепринятым стандартом лечения наследственного гемохроматоза. Ее целесообразность у пациентов с хроническими заболеваниями печени при наличии умеренной перегрузки железом обсуждается. Имеющим противопоказания к лечебной флеботомии могут быть назначены хелаторы железа. Эритроцитоз широкого распространения не получил².

8. Mandala A., Chen W.J., Armstrong A. et al. PPAR α agonist fenofibrate attenuates iron-induced liver injury in mice by modulating the Sirt3 and β -catenin signaling. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2021; 321(4): 262–9. DOI: 10.1152/ajpgi.00129.2021
9. Brissot P., Pietrangelo A., Adams P.C. et al. Haemochromatosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018; 4: 18016. DOI: 10.1038/nrdp.2018.16
10. Brissot P., Loréal O. Hemochromatosis. *J. Hepatol.* 2021; 75(3): 723–4. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.04.001
11. Pietrangelo A. Iron and the liver. *Liver Int.* 2016; 36(suppl.1): 116–23. DOI: 10.1111/liv.13020
12. Barton J.C., McLaren C.E., Chen W.P. et al. Cirrhosis in hemochromatosis: independent risk factors in 368 HFE p.C282Y homozygotes. *Ann. Hepatol.* 2018; 17(5): 871–9. DOI: 10.5604/01.3001.0012.3169
13. Buch S., Sharma A., Ryan E. et al. Variants in PCSK7, PNPLA3 and TM6SF2 are risk factors for the development of cirrhosis in hereditary haemochromatosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2021; 53(7): 830–43. DOI: 10.1111/apt.16252
14. Osterreicher C.H., Datz C., Sticker F. et al. TGF- β 1 codon 25 gene polymorphism is associated with cirrhosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Cytokine*. 2005; 31(2): 142–8. DOI: 10.1016/j.cyto.2005.03.005
15. Sticker F., Osterreicher C.H., Datz C. et al. Prediction of progression to cirrhosis by a glutathione S-transferase P1 polymorphism in subjects with hereditary hemochromatosis. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165(16): 1835–40. DOI: 10.1001/archinte.165.16.1835

² European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J. Hepatol.* 2010; 53(1): 3–22. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.001

16. Osterreicher C.H., Datz C., Stickel F. et al. Association of myeloperoxidase promotor polymorphism with cirrhosis in patients with hereditary hemochromatosis. *J. Hepatol.* 2005; 42(6): 914–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.01.023
17. Wood M.J., Gadd V.L., Powell L.W. et al. Ductular reaction in hereditary hemochromatosis: the link between hepatocyte senescence and fibrosis progression. *Hepatology.* 2014; 59(3): 848–57. DOI: 10.1002/hep.26706
18. Kowdley K.V., Brown K.E., Ahn J. et al. ACG Clinical Guideline: hereditary hemochromatosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2019; 114(8): 1202–18. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000315
19. Philippe M.A., Ruddell R.G., Ramm G.A. Role of iron in hepatic fibrosis: one piece in the puzzle. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13(35): 4746–54. DOI: 10.3748/wjg.v13.i35.4746
20. Kisseleva T., Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 18(3): 151–66. DOI: 10.1038/s41575-020-00372-7
21. Rigamonti C., Andorno S., Maduli E. et al. Iron, hepatic stellate cells and fibrosis in chronic hepatitis C. *Eur. J. Clin. Invest.* 2002; 32(suppl.1): 28–35. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2002.0320s1028.x
22. Sikorska K. The iron homeostasis network and hepatitis C virus — a new challenge in the era of directly acting antivirals. *Virulence.* 2016; 7(6): 620–2. DOI: 10.1080/21505594.2016.1191739
23. Gao Y.H., Wang J.Y., Liu P.Y. et al. Iron metabolism disorders in patients with hepatitis B-related liver diseases. *World J. Clin. Cases.* 2018; 6(13): 600–10. DOI: 10.12998/wjcc.v6.i13.600
24. Georgopoulou U., Dimitriadis A., Foka P. et al. Hcpidin and the iron enigma in HCV infection. *Virulence.* 2014; 5(4): 465–76. DOI: 10.4161/viru.28508
25. Shan Y., Lambrecht R.W., Bonkovsky H.L. Association of hepatitis C virus infection with serum iron status: analysis of data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40(6): 834–41. DOI: 10.1086/428062
26. Sikorska K., Romanowski T., Stalke P. et al. Association of hepcidin mRNA expression with hepatocyte iron accumulation and effects of antiviral therapy in chronic hepatitis C infection. *Hepat. Mon.* 2014; 14(11): e21184. DOI: 10.5812/hepatmon.21184
27. Sebastiani G., Tempesta D., Alberti A. Hepatic iron overload is common in chronic hepatitis B and is more severe in patients coinfecting with hepatitis D virus. *J. Viral. Hepat.* 2012; 19(2): e170–6. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01508.x
28. Park S.O., Kumar M., Gupta S. TGF- β and iron differently alter HBV replication in human hepatocytes through TGF- β /BMP signaling and cellular microRNA expression. *PLoS One.* 2012; 7(6): e39276. DOI: 10.1371/journal.pone.0039276
29. Fujita N., Sugimoto R., Urawa N. et al. Hepatic iron accumulation is associated with disease progression and resistance to interferon/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 22(11): 1886–93. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04759.x
30. Mummadi R., Kasturi K., Sood G. Iron depletion and response to interferon in chronic hepatitis C: a meta-analysis [abstract]. *Hepatology.* 2007; 46: 365A.
31. Franchini M., Targher G., Capra F. et al. The effect of iron depletion on chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology. Int.* 2008; 2(3): 335–40. DOI: 10.1007/s12072-008-9076-z
32. Costa Matos L., Batista P., Monteiro N. et al. Iron stores assessment in alcoholic liver disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2013; 48(6): 712–8. DOI: 10.3109/00365521.2013.781217
33. Milic S., Mikolasevic I., Orlic L. et al. The role of iron and iron overload in chronic liver disease. *Med. Sci. Monit.* 2016; 22: 2144–51. DOI: 10.12659/MSM.896494
34. Ioannou G.N., Weiss N.S., Kowdley K.V. Relationship between transferrin-iron saturation, alcohol consumption, and the incidence of cirrhosis and liver cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5(5): 624–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.01.008
35. Costa-Matos L., Batista P., Monteiro N. et al. Liver hepcidin mRNA expression is inappropriately low in alcoholic patients compared with healthy controls. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 24(10): 1158–65. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328355cfd0
36. Suzuki Y., Saito H., Suzuki M. et al. Up-regulation of transferrin receptor expression in hepatocytes by habitual alcohol drinking is implicated in hepatic iron overload in alcoholic liver disease. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2002; 26(suppl.8): S26–31. DOI: 10.1097/01.ALC.0000026830.27338.23
37. Harrison-Findik D.D., Schafer D., Klein E. et al. Alcohol metabolism-mediated oxidative stress down-regulates hepcidin transcription and leads to increased duodenal iron transporter expression. *J. Biol. Chem.* 2006; 281(32): 22974–82. DOI: 10.1074/jbc.M602098200
38. Gerjevic L.N., Liu N., Lu S. et al. Alcohol activates TGF- β but inhibits BMP receptor-mediated Smad signaling and Smad4 binding to hepcidin promoter in the liver. *Int. J. Hepatol.* 2012; 2012: 459278. DOI: 10.1155/2012/459278
39. Xiong S., She H., Zhang A.S. et al. Hepatic macrophage iron aggravates experimental alcoholic steatohepatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008; 295(3): 512–21. DOI: 10.1152/ajpgi.90327.2008
40. Kowdley K.V. Iron overload in patients with chronic liver disease. *Gastroenterol. Hepatol. (N Y).* 2016; 12(11): 695–8.
41. Chirumbolo S., Rossi A.P., Rizzatti V. et al. Iron primes 3T3-L1 adipocytes to a TLR4-mediated inflammatory response. *Nutrition.* 2015; 31(10): 1266–74. DOI: 10.1016/j.nut.2015.04.007
42. Datz C., Müller E., Aigner E. Iron overload and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol.* 2017; 42(2): 173–83. DOI: 10.23736/S0391-1977.16.02565-7
43. Kowdley K.V., Belt P., Wilson L.A. et al.; NASH Clinical Research Network. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2012; 55(1): 77–85. DOI: 10.1002/hep.24706
44. Britton L.J., Subramaniam V.N., Crawford D.H. Iron and non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(36): 8112–22. DOI: 10.3748/wjg.v22.i36.8112
45. Kim C.W., Chang Y., Sung E. et al. Serum ferritin levels predict incident non-alcoholic fatty liver disease in healthy Korean men. *Metabolism.* 2012; 61(8): 1182–8. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.01.007
46. Dongiovanni P., Fracanzani A.L., Fargion S. et al. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: a promising therapeutic target. *J. Hepatol.* 2011; 55(4): 920–32. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.05.008
47. Gabrielsen J.S., Gao Y., Simcox J.A. et al. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity. *J. Clin. Invest.* 2012; 122(10): 3529–40. DOI: 10.1172/JCI44421
48. Pihan-Le Bars F., Bonnet F., Loréal O. et al. Indicators of iron status are correlated with adiponectin expression in adipose tissue of patients with morbid obesity. *Diabetes Metab.* 2016; 42(2): 105–11. DOI: 10.1016/j.diabet.2015.10.007
49. Fernández-Real J.M., Peñarroja G., Castro A. et al. Blood letting in high-ferritin type 2 diabetes: effects on insulin sensitivity and beta-cell function. *Diabetes.* 2002; 51(4): 1000–4. DOI: 10.2337/diabetes.51.4.1000
50. Houshyar K.S., Lüdtke R., Dobos G.J. et al. Effects of phlebotomy-induced reduction of body iron stores on metabolic syndrome: results from a randomized clinical trial. *BMC Med.* 2012; 10: 54. DOI: 10.1186/1741-7015-10-54
51. Adams L.A., Crawford D.H., Stuart K. et al. The impact of phlebotomy in nonalcoholic fatty liver disease: a prospective, randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2015; 61(5): 1555–64. DOI: 10.1002/hep.27662
52. Nelson J.E., Wilson L., Brunt E.M. et al. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2011; 53(2): 448–57. DOI: 10.1002/hep.24038
53. Eder S.K., Feldman A., Strebinger G. et al. Mesenchymal iron deposition is associated with adverse long-term outcome in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2020; 40(8): 1872–82. DOI: 10.1111/liv.14503

Поступила / Received: 25.10.2021

Принята к публикации / Accepted: 28.01.2022



Показатели клеточного обновления эпителиоцитов желудка у коренных и пришлых жителей Республики Тыва с атрофическим гастритом

В.В. Цуканов, О.В. Перетяtko, А.В. Васютин, Э.В. Каспаров, Ю.Л. Тонких

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 исследования: изучить показатели апоптоза и пролиферации в эпителиоцитах желудка у коренных и пришлых жителей Республики Тыва с атрофическим и неатрофическим гастритом.

Дизайн: одномоментное сравнительное исследование в сельской местности Республики Тыва.

Материалы и методы. Клинический осмотр и эндоскопическое исследование с забором биопсий из слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка были проведены у 61 тувинца и 65 пришлых жителей в п. Сарыг-Сеп Республики Тыва, из них у 91 человека был неатрофический, а у 35 — атрофический гастрит. *Helicobacter pylori* определяли двумя методами: морфологическим и уреазным. Морфологическая диагностика гастрита выполнялась в соответствии с модифицированной Сиднейской классификацией (1994). Иммуногистохимическим методом оценивали маркеры пролиферации (Ki67 и PCNA) и апоптоза (bcl-2 и p53) в эпителиоцитах желудка.

Результаты. *H. pylori* обнаружена у 52 (85,2%) из 61 обследованного коренного жителя и у 53 (81,5%) из 65 пришлых пациентов (отношение шансов — 1,29; 95%-ный доверительный интервал: 0,51–3,26; $p = 0,75$). В обеих популяциях у больных с атрофией в антральном отделе и теле желудка индекс апоптоза p53 был существенно выше, чем у лиц без атрофии. Показатели пролиферации Ki67 и PCNA эпителиоцитов желудка значимо снижались у больных атрофическим гастритом в сравнении с таковыми у пациентов без атрофии среди европеоидов, но не среди тувинцев.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о более глубоких нарушениях клеточного обновления эпителиоцитов желудка у пришлых пациентов с атрофическим гастритом, чем у коренных жителей с этим заболеванием. Мы предполагаем, что показатели, характеризующие пролиферацию эпителиоцитов, у больных атрофическим гастритом могут быть маркерами риска развития рака желудка.

Ключевые слова: апоптоз, пролиферация, атрофический гастрит.

Вклад авторов: Цуканов В.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, корректировка текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Перетяtko О.В. — проведение морфологических исследований; Васютин А.В. — математическая обработка материала, подготовка обзора литературы, участие в написании статьи; Каспаров Э.В. — анализ литературных данных; Тонких Ю.Л. — клиническое обследование пациентов.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Цуканов В.В., Перетяtko О.В., Васютин А.В., Каспаров Э.В., Тонких Ю.Л. Показатели клеточного обновления эпителиоцитов желудка у коренных и пришлых жителей Республики Тыва с атрофическим гастритом. Доктoр.Ру. 2022; 21(2): 30–33. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-30-33



Indicators of Cellular Renewal of Gastric Epitheliocytes in Indigenous and Alien Inhabitants of the Republic of Tyva with Atrophic Gastritis

V.V. Tsukanov, O.V. Peretyat'ko, A.V. Vasyutin, E.V. Kasparov, Yu.L. Tonkikh

Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre "Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science"; 3-g Partisan Zheleznyakov Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

ABSTRACT

Study Objective: to study the indicators of apoptosis and proliferation in gastric epitheliocytes in indigenous and alien inhabitants of the Republic of Tyva with atrophic and non-atrophic gastritis.

Study Design: cross-sectional comparative study in rural areas of the Republic of Tyva.

Цуканов Владислав Владимирович (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 2529-9513. <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>. E-mail: gastro@imprn.ru

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

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

Перетяtko Ольга Викторовна — к. м. н., научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 3723-2874. <https://orcid.org/0000-0003-1142-3933>. E-mail: peretvatkoolga@mail.ru

Каспаров Эдуард Вильямович — д. м. н., профессор, директор НИИ МПС, заместитель директора ФИЦ КНЦ СО РАН по научно-организационной работе. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>. E-mail: clinic@imprn.ru

Material and methods. Clinical examination and endoscopic examination with biopsy sampling from the mucosa of the antrum and gastric body were carried out in 61 Tuvian and 65 alien inhabitants in the village of Saryg-Sep of the Republic of Tyva, of which 91 people had non-atrophic, and 35 — atrophic gastritis. *Helicobacter pylori* was determined by two methods: morphological and urease. Morphological diagnosis of gastritis was performed in accordance with the modified Sydney classification (1994). The markers of proliferation (Ki67 and PCNA) and apoptosis (bcl-2 and p53) in gastric epithelial cells were assessed by immunohistochemical method.

Study Results. *H. pylori* was found in 85.2% (52 of 61) of the examined natives and 81.5% (of 53 of 65) of the visitors (odds ratio — 1.29; 95% confidence interval: 0.51–3.26, $p = 0.75$). In both populations, in patients with atrophy in the antrum and gastric body, the apoptosis index p53 was significantly higher than in patients without atrophy. Proliferation indicators Ki67 and PCNA in gastric epithelial cells significantly decreased in patients with atrophic gastritis compared to those in patients without atrophy among Caucasoids, but not among Tuvians.

Conclusion. The obtained results indicate deeper disturbances in the cellular renewal of gastric epitheliocytes in alien inhabitants with atrophic gastritis than in indigenous people with this disease. We suggest that indicators characterizing the proliferation of epitheliocytes in patients with atrophic gastritis may be markers of the risk of developing gastric cancer.

Keywords: apoptosis, proliferation, atrophic gastritis.

Contributions: Tsukanov, V.V. — study design, review of critically important material, editing of the text of the article, approval of the manuscript for publication; Peretyat'ko, O.V. — morphology study; Vasyutin, A.V. — mathematical processing of materials, preparation of the review of references, participation in text writing; Kasparov, E.V. — analysis of references; Tonkikh, Yu.L. — clinical examination of patients.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Tsukanov V.V., Peretyat'ko O.V., Vasyutin A.V., Kasparov E.V., Tonkikh Yu.L. Indicators of cellular renewal of gastric epitheliocytes in indigenous and alien inhabitants of the Republic of Tyva with atrophic gastritis. Doctor.Ru. 2022; 21(2): 30–33. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-30-33

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка занимает третье место среди причин онкологической смертности [1]. В 2018 г. в мире было зарегистрировано более 1 млн новых случаев рака желудка и более 800 тыс. человек умерли от этого заболевания [2]. Ведущей парадигмой возникновения рака желудка продолжает оставаться каскад Корреа, который заключается в том, что предраковые изменения в слизистой оболочке желудка предшествуют развитию опухоли [3]. В связи с этим современные международные консенсусы уделяют огромное внимание диагностике, патогенезу, лечению и профилактике атрофического гастрита [4–6]. Несмотря на проведение многих исследований, молекулярные аспекты патогенеза предраковых изменений в желудке остаются неясными [7, 8]. С учетом чрезвычайно высокой заболеваемости раком желудка в Республике Тыва [9] актуальность нашего исследования не вызывает сомнений.

Цель исследования: изучить показатели апоптоза и пролиферации в эпителиоцитах желудка у коренных и пришлых жителей Республики Тыва с атрофическим и неатрофическим гастритом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования был выбран п. Сарыг-Сеп Каа-Хемского района Республики Тыва. На основании 30%-ной случайной выборки из общего населения поселка в возрастной группе от 40 до 55 лет нами осуществлен клинический осмотр с проведением фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) и забором биопсий из антрального отдела и тела желудка у 673 человек (324 пришлых жителя и 349 тувинцев). Перед ФЭГДС пациентам объясняли целесообразность скрининга предраковых изменений и рака желудка в регионе, характеризующемся аномально высокой заболеваемостью раком желудка независимо от наличия клинической симптоматики. ФЭГДС с забором биопсий осуществлялась только после подписания пациентом информированного согласия.

С учетом того, что 95% пришлых жителей являлись русскими, украинцами и белорусами, в работе в качестве синонима термина «пришлые жители» применяется термин «европеоиды». В работе не ставились задачи изучать влияние длительности проживания пришлых жителей в Республике Тыва, состояния фактического питания и образа жизни на структуру слизистой оболочки желудка.

Клинический осмотр с проведением ФЭГДС и забором биопсий из антрального отдела и тела желудка выполнен

у 86 тувинцев и у 91 пришлого жителя в п. Сарыг-Сеп Каа-Хемского района Республики Тыва. Из работы исключались пациенты с эрозивными и язвенными дефектами пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, а также лица с новообразованиями ЖКТ. В итоге для выполнения исследования отобран 61 тувинец (30 мужчин и 31 женщина, средний возраст — 46,1 года) и 65 пришлых жителей (31 мужчина и 34 женщины, средний возраст — 46,8 года), из них у 91 человека был неатрофический, а у 35 — атрофический гастрит.

Helicobacter pylori определяли у всех 126 пациентов двумя методами: морфологическим (в биоптатах из антрального отдела желудка после окраски по Гимзе и световой микроскопии) и уреазным (в биоптатах из антрального отдела желудка при помощи реактива, приготовленного по прописи: мочевины — 2 г, фенол-рот 0,5% — 10 мл, азид Na — 20 мг в 100 мл 0,01M фосфатного буфера pH = 5,5).

Для морфологического исследования биоптаты слизистой оболочки желудка фиксировались в течение 24 часов в 10%-ном нейтральном формалине, далее по общепринятой методике обезвоживались в спиртах возрастающей концентрации и заливались в парафин. Затем производились срезы толщиной 5 мкм. Для качественной гистологической оценки срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Морфологическая диагностика гастрита выполнялась в соответствии с модифицированной Сиднейской классификацией (1994) [10].

Определение маркеров пролиферации и апоптоза осуществлялось иммуногистохимическим методом. Забор биоптатов производился в 10%-ный забуференный формалин по Лилли. Обработка биоматериала выполнялась по стандартным гистологическим методикам с заливкой в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм были посажены методом флотации на предметные стекла, обработанные полизоном (Thermo Fisher Scientific). Демаскировка антигенов производилась при температуре 95°C в течение 20 минут в термостатируемой водяной бане WB-4MS (BioSan, Латвия) с трис-этилендиаминтетрауксусной кислотой буфером pH 9,0 (Dako, Дания) после депарафинизации в ксилоле с последующей обработкой 3%-ной перекисью водорода.

Далее на срезы наносились разведенные антитела маркеров пролиферации Ki67 (Clone: MIB-1, 1 : 25) и PCNA (Clone: PC10, 1 : 200) и маркеров апоптоза bcl-2 (Clone: 124, 1 : 50) и p53 (Clone: DO-7, 1 : 25) производства фирмы Dako, Дания. Срезы выдерживались 30 минут во влажной камере при комнатной температуре. После этого стекла отмывались

в нескольких растворах промывочного буфера (Dako, Дания). Затем на срезы наносилась система визуализации EnVision Detection Systems Peroxidase/DAB (Dako, Дания) в соответствии с протоколом производителя.

Докраска гистологических структур осуществлялась с использованием гематоксилина с последующим закрытием гистологических препаратов монтирующей жидкостью. Препараты оценивались с помощью микроскопа Olympus CX41 (Япония) с системой визуализации БВО-3. Основным рабочим увеличением являлось 400-кратное.

Индекс апоптоза измерялся в процентах с применением стереометрической сетки Г.Г. Автандилова, вмонтированной в окуляр микроскопа в 10 случайных полях зрения в препарате для каждого пациента, и был равен доле клеток и ядер с признаками апоптоза от общего количества клеток. Планиметрическое оборудование тестировалось по объект-микрометру.

В соответствии со ст. 24 Конституции РФ и Хельсинкской декларацией о проведении научных исследований все обследованные были ознакомлены с целями, методами и возможными осложнениями в ходе исследования и подписали информированное согласие на участие в обследованиях.

Статистический анализ данных производился с использованием программной версии MS Excel 2000 и Statistica for Windows, версия 6.0 (StatSoft Inc., США). Результаты исследования показателей, выражающих количественные характеристики, представлены медианой (Me) и интерквартильным интервалом (C₂₅-C₇₅). Статистическую значимость различий между количественными признаками анализировали

с помощью критерия Манна — Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

H. pylori обнаружена у 52 (85,2%) из 61 обследованного коренного жителя и у 53 (81,5%) из 65 пришлых пациентов (ОШ = 1,29; 95%-ный ДИ: 0,51–3,26; p = 0,75).

В обеих популяциях у больных с атрофией в антральном отделе и теле желудка индекс апоптоза, определявшийся по визуализации белка p53, был существенно выше, чем у лиц с неатрофическим гастритом. Индекс антиапоптотического белка bcl-2 не имел существенных колебаний в зависимости от наличия атрофии как у тувинцев, так и у пришлых жителей. Интенсивность пролиферации эпителиоцитов желудка, измерявшаяся по индексам Ki67 и PCNA, не зависела от диагностики атрофии у коренных пациентов, тогда как у пришлых жителей с атрофическим гастритом регистрировалось значимое снижение индексов пролиферации по сравнению с таковыми у больных неатрофическим гастритом (табл. 1, 2).

В целом повышение активности апоптоза эпителиоцитов желудка являлось важным аспектом патогенеза атрофии в антральном и фундальном отделах желудка у тувинцев и европеоидов. Но атрофический гастрит у пришлых жителей характеризовался очевидным уменьшением маркеров пролиферации, чего не отмечалось у тувинцев. Это позволяет считать, что развитие атрофии у пришлых пациентов характеризуется более выраженными нарушениями показателей клеточного обновления эпителиоцитов, чем у тувинцев.

Таблица 1 / Table 1

Показатели клеточного обновления эпителиоцитов в антральном отделе желудка в зависимости от наличия атрофии у коренного и пришлого населения Республики Тыва, %, Me (C₂₅-C₇₅)
Cellular turnover of epithelial cells in the antral section depending on the presence of atrophy in aboriginal and alien population in the Republic of Tyva, %, Me (C₂₅-C₇₅)

Этносы	Наличие атрофии в антруме	Маркеры апоптоза		Маркеры пролиферации	
		p53	bcl-2	Ki67	PCNA
Коренные жители (n = 61)	нет атрофии (n = 44) ₁	2,3 (2,2–2,6)	3,1 (2,7–3,8)	5,2 (4,6–6,5)	5,6 (5,4–7,3)
	есть атрофия (n = 17) ₂	3,8 (2,4–4,5)	2,8 (2,1–4,0)	4,8 (2,4–7,3)	5,1 (4,3–7,8)
Пришлые жители (n = 65)	нет атрофии (n = 47) ₃	2,6 (2,1–3,9)	3,1 (2,9–3,7)	4,0 (2,7–6,7)	7,2 (6,2–7,7)
	есть атрофия (n = 18) ₄	4,3 (3,4–5,1)	2,9 (2,3–3,4)	3,1 (2,4–3,9)	5,5 (4,3–6,2)
p _{1–2}		0,01	0,56	0,39	0,32
p _{3–4}		0,002	0,5	0,16	0,01

Таблица 2 / Table 2

Показатели клеточного обновления эпителиоцитов в теле желудка в зависимости от наличия атрофии у коренного и пришлого населения Республики Тыва, %, Me (C₂₅-C₇₅)
Cellular turnover of epithelial cells in the gastric corpus depending on the presence of atrophy in aboriginal and alien population in the Republic of Tyva, %, Me (C₂₅-C₇₅)

Этносы	Наличие атрофии в теле желудка	Маркеры апоптоза		Маркеры пролиферации	
		p53	bcl-2	Ki67	PCNA
Коренные жители (n = 61)	нет атрофии (n = 44) ₁	2,8 (2,0–3,2)	2,7 (2,6–2,9)	5,1 (4,0–5,7)	5,9 (5,2–7,0)
	есть атрофия (n = 17) ₂	4,1 (3,2–4,9)	2,7 (2,4–3,5)	4,9 (4,3–6,3)	5,3 (4,6–7,9)
Пришлые жители (n = 65)	нет атрофии (n = 47) ₃	2,3 (1,9–2,8)	2,9 (2,2–3,4)	4,4 (2,9–7,5)	7,5 (5,8–8,8)
	есть атрофия (n = 18) ₄	4,7 (3,5–5,2)	2,6 (2,3–2,7)	3,2 (2,7–4,6)	6,1 (5,4–7,0)
p _{1–2}		0,02	0,8	0,84	0,24
p _{3–4}		0,001	0,2	0,03	0,03

ОБСУЖДЕНИЕ

Следует заметить, что результаты изучения процессов апоптоза и пролиферации у больных атрофическим гастритом являются достаточно противоречивыми. Увеличение активности апоптоза — это одна из стандартных концепций объяснения патогенеза атрофического гастрита [11]. Мы обнаружили подобную закономерность в исследовании, выполненном в Эвенкии у коренных и пришлых жителей [12]. Группа исследователей с участием P. Malfertheiner сообщила о снижении активности белка bcl-2, ингибирующего апоптоз, у пациентов с атрофическим гастритом [7].

Вместе с тем в конкретных работах по исследованию клеточной пролиферации существует разногласие. Некоторые авторы полагают, что активность пролиферации эпителиоцитов желудка повышается у пациентов с атрофическим гастритом и кишечной метаплазией [13], другие ученые отрицают эту точку зрения [14].

Возможны два объяснения указанных противоречий. С одной стороны, активно влияет на клеточную пролиферацию генетический полиморфизм белков-регуляторов. В специальном метаанализе установлено, что полиморфизм TP53 72PRO ассоциирован с увеличением заболеваемости раком желудка в азиатских популяциях, но снижал риск рака желудка среди европеоидов [15]. Генетические факторы

H. pylori и ее филогенетическое происхождение также могут влиять на экспрессию провоспалительных цитокинов и развитие патологии в желудке [16].

С другой стороны, нам кажется рациональным предположить, что снижение пролиферации соответствует классическому и, видимо, относительно безопасному течению атрофического гастрита. Увеличение активности пролиферации у лиц с атрофическим гастритом, по всей видимости, может стать фактором риска рака желудка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В регионе с высокой заболеваемостью раком желудка у больных атрофическим гастритом мы обнаружили повышение активности апоптоза эпителиоцитов как в антральном отделе, так и в теле желудка в обеих обследованных популяциях. Снижение активности пролиферации эпителиоцитов при атрофическом гастрите определялось только у европеоидов, что свидетельствовало о более глубоких нарушениях клеточного обновления желудка у пришлых жителей, чем у коренного населения. Мы предполагаем, что показатели, характеризующие пролиферацию эпителиоцитов, у больных атрофическим гастритом могут быть маркерами риска развития рака желудка.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Thrift A.P., Nguyen T.H. Gastric cancer epidemiology. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2021; 31(3): 425–39. DOI: 10.1016/j.giec.2021.03.001
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68(6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
3. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2013; 42(2): 211–17. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.002
4. Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019; 51(4): 365–88. DOI: 10.1055/a-0859-1883
5. Banks M., Graham D., Jansen M. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut.* 2019; 68(9): 1545–75. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-318126
6. Gupta S., Li D., El Serag H.B. et al. AGA Clinical practice guidelines on management of gastric intestinal metaplasia. *Gastroenterology.* 2020; 158(3): 693–702. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.003
7. Rosania R., Varbanova M., Wex T. et al. Regulation of apoptosis is impaired in atrophic gastritis associated with gastric cancer. *BMC Gastroenterol.* 2017; 17(1): 84. DOI: 10.1186/s12876-017-0640-7
8. Díaz P., Valenzuela Valderrama M., Bravo J. et al. Helicobacter pylori and gastric cancer: adaptive cellular mechanisms involved in disease progression. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 5. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00005
9. Tsukanov V.V., Butorin N.N., Maady A.S. et al. Helicobacter pylori infection, intestinal metaplasia, and gastric cancer risk in Eastern

Siberia. *Helicobacter.* 2011; 16(2): 107–12. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00827.x

10. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H. et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; 20(10): 1161–81. DOI: 10.1097/0000478-199610000-00001
11. Xia H.H., Talley N.J. Apoptosis in gastric epithelium induced by Helicobacter pylori infection: implications in gastric carcinogenesis. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96(1): 16–26. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03447.x
12. Цуканов В.В., Амелчугова О.С., Каспаров Э.В. и др. Показатели апоптоза в слизистой оболочке желудка у пациентов с атрофическим гастритом среди коренных и пришлых жителей Эвенкии. *Терапевтический архив.* 2015; 87(2): 11–14. [Tsukanov V.V., Amel'chugova O.S., Kasparov E.V. et al. Indicators of apoptosis in the gastric mucosa in patients with atrophic gastritis among the indigenous and nonindigenous dwellers of Evenkia. *Therapeutic Archiv.* 2015; 87(2): 11–14. (in Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh201587211-14
13. Guarner J., Bartlett J., Seitz R. et al. Cell proliferation and inflammation on biopsy samples with multifocal atrophic gastritis before and 1 year after Helicobacter pylori eradication. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2005; 129(11): 1451–6. DOI: 10.5858/2005-129-1451-CPAIOB
14. Jang T.J., Kim J.R. Proliferation and apoptosis in gastric antral epithelial cells of patients infected with Helicobacter pylori. *J. Gastroenterol.* 2000; 35(4): 265–71. DOI: 10.1007/s005350050344
15. Gao L., Nieters A., Brenner H. Cell proliferation-related genetic polymorphisms and gastric cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Hum. Genet.* 2009; 17(12): 1658–67. DOI: 10.1038/ejhg.2009.102
16. Sheh A., Chaturvedi R., Merrell D.S. et al. Phylogeographic origin of Helicobacter pylori determines host-adaptive responses upon coculture with gastric epithelial cells. *Infect. Immun.* 2013; 81(7): 2468–77. DOI: 10.1128/IAI.01182-12

Поступила / Received: 18.02.2022

Принята к публикации / Accepted: 18.03.2022



Современные представления о механизмах развития и предикторах тяжести язвенного колита

Е.В. Болотова¹, К.А. Юмукян^{1, 2}, А.В. Дудникова¹

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Краснодар

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; Россия, г. Краснодар

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: анализ данных современной научной литературы о возможных патофизиологических механизмах развития язвенного колита (ЯК).

Основные положения. Имеются данные о высокой прогностической значимости генетических, демографических факторов, особенностей кишечной микробиоты в развитии ЯК; об отсутствии гендерных различий в заболеваемости ЯК. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о положительном влиянии на течение ЯК отдельных факторов внешней среды, таких как курение, аппендэктомия и ожирение. Важной составной частью патогенеза ЯК, следовательно, ценным маркером активности/тяжести заболевания и потенциально привлекательной фармакологической мишенью лечения ЯК являются нейтрофилы.

Заключение. Понимание патогенетических механизмов и оценка факторов риска позволят расширить возможности оказания комплексной помощи пациентам с ЯК.

Ключевые слова: язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, микробиота, факторы риска, нейтрофилы.

Вклад авторов: Болотова Е.В. — редактирование текста, утверждение рукописи для публикации; Юмукян К.А. — сбор материала и анализ полученных данных, написание текста; Дудникова А.В. — анализ полученных данных, написание текста.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Болотова Е.В., Юмукян К.А., Дудникова А.В. Современные представления о механизмах развития и предикторах тяжести язвенного колита. Доктор.Ру. 2022; 21(2): 34–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-34-39



Modern Idea of the Mechanisms of Development and Predictors of Ulcerative Colitis Severity

E.V. Bolotova¹, K.A. Yumukyan^{1, 2}, A.V. Dudnikova¹

¹ Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Mitrofan Sedin Str., Krasnodar, Russian Federation 350063

² Scientific and Research Institute — Regional Clinical Hospital No.1 named after Professor S.V. Ochapovsky of Krasnodar Territorial Ministry of Health; 167 1-go Maya Str., Krasnodar, Russian Federation 350086

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyse available contemporary references about possible pathological mechanisms of ulcerative colitis (UC).

Key Points. There are data on high prognostic significance of genetic and demographic factors, characteristics of intestinal microbiota in UC development; and the absence of genetic differences in UC morbidity. Results of a number of studies demonstrate favourable impact for UC from some environmental factors, such as smoking, appendectomy and obesity. A significant component of UC and, thus, a useful marker of the disease activity/severity and a potentially attractive pharmacological target for UC management is neutrophils.

Conclusion. Understanding the pathogenic mechanisms and assessment of risk factors allow expanding the comprehensive aid to patients with UC.

Keywords: ulcerative colitis, inflamed intestine, microbiota, risk factors, neutrophils.

Contributions: Bolotova, E.V. — editing of the text of the article, approval of the manuscript for publication; Yumukyan, K.A. — material collection and data analysis, text of the article; Dudnikova, A.V. — data analysis, text of the article.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Bolotova E.V., Yumukyan K.A., Dudnikova A.V. Modern Idea of the Mechanisms of Development and Predictors of Ulcerative Colitis Severity. Doctor.Ru. 2022; 21(2): 34–39. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-34-39

Болотова Елена Валентиновна — д. м. н., профессор кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4322-9985. <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>. E-mail: bolotowa_e@mail.ru

Юмукян Кнара Андраниковна — аспирант кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения ГБУЗ НИИ-ККБ № 1 Минздрава Краснодарского края. 360086, Россия, г. Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167. eLIBRARY.RU SPIN: 8830-1516. <https://orcid.org/0000-0001-9825-7610>. E-mail: yumukyan_ka@mail.ru

Дудникова Анна Валерьевна (автор для переписки) — к. м. н., врач-терапевт высшей квалификационной категории консультативно-диагностического отделения клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350010, Россия, г. Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/3. eLIBRARY.RU SPIN: 7480-1992. <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>. E-mail: avdudnikova@yandex.ru

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются глобальной проблемой здравоохранения, что обусловлено устойчивым ростом заболеваемости и «омоложением» данной патологии, экономическими затратами, связанными со стойкой и временной утратой трудоспособности, дорогостоящим лечением [1]. ВЗК включают в себя две основные формы: болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), представляющие собой хронические заболевания, характеризующиеся неконтролируемой воспалительной реакцией в ЖКТ с рецидивирующим и ремиттирующим течением [2, 3].

Для БК характерно прерывистое трансмуральное воспаление с поражением любой части ЖКТ [2]. В отличие от БК при ЯК воспаление ограничено в пределах слизистой оболочки, распространено непрерывно, затрагивает прямую кишку и зачастую распространяется на проксимальные отделы толстой кишки [2, 3].

Хотя этиология ВЗК остается в значительной степени неизвестной, недавние исследования показали, что основными звеньями патогенеза ВЗК являются генетическая восприимчивость, внешняя среда, микробная флора кишечника и иммунные реакции [3]. Современные методы лечения ЯК направлены на модуляцию повреждающей воспалительной реакции и несут в себе такие риски, как иммуносупрессия, в то время как диагностике и разработке более эффективных методов лечения препятствует слабое понимание этиологии и патофизиологических механизмов развития данного заболевания [3–5]. Поэтому целью нашей статьи стал обзор современной литературы, посвященной механизмам формирования ЯК.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

За последние несколько лет распространенность ЯК во всем мире возросла [6]. Имеются существенные различия в заболеваемости и распространенности ЯК в разных регионах мира [1, 6]. Так, уровень заболеваемости ЯК может составлять от 0,5 до 31,5 на 100 тыс. человек ежегодно в зависимости от изучаемой популяции. В странах Азии распространенность ЯК составляет от 5,3 до 63,6 случаев на 100 тыс., а в Северной Америке — от 37,5 до 238 случаев на 100 тыс. населения [7]. За последние 50 лет в Западной Европе заболеваемость ЯК возросла с 8 до 14 новых случаев за год на 100 тыс. населения, а распространенность — со 120 до 200 на 100 тыс. человек [8, 9]. В последние десятилетия отмечается рост заболеваемости ЯК и в развивающихся странах Африки, Азии и Южной Америки, включая Бразилию и Тайвань [10, 11].

Данные о частоте ВЗК в России ограничены: согласно отдельным региональным исследованиям, заболеваемость составляет 4,1 на 100 тыс. населения для ЯК и 0,8 на 100 тыс. для БК [12]. Ежегодный прирост заболеваемости — 5–20 случаев на 100 тыс. населения [13]. Имеется тенденция к увеличению заболеваемости примерно в 6 раз за последние 40 лет [12]. Среди госпитализированных пациентов наблюдается больший прирост числа больных ЯК: с 2012 по 2015 г. — 31,7%, а БК — 20,4% [12].

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Самая высокая частота ЯК зафиксирована в Юго-Восточной Норвегии — 505 на 100 тыс. человек — и в Олмстед-Каунти (Северная Америка) — 286,3 на 100 тыс. человек [1]. Согласно исследованиям, с 1990 г. уровень заболеваемости ВЗК в западных странах стабилен или начал снижаться,

но возрос в промышленно развитых странах Азии, Африки и Южной Америки, причем средний возраст на момент постановки диагноза здесь несколько выше [1, 6–8].

Недавно проведенные исследования показали увеличение заболеваемости ЯК у детей и подростков [13]. Так, в Шотландии в последние годы отмечен рост частоты ЯК в возрастной группе до 16 лет [14].

Подавляющее большинство эпидемиологических исследований не обнаружили гендерные различия в заболеваемости ЯК [7–14]. Вместе с тем в отдельных публикациях отмечается преобладание либо женщин, либо мужчин среди пациентов с ЯК [15]. В исследовании G. Mavroudis и соавт. женский пол был ассоциирован с тяжестью симптомов при ЯК [16].

Семейный анамнез ЯК — это фактор риска развития заболевания, но, согласно общепризнанному мнению исследователей, не является негативным прогностическим фактором [17]. Так, в проспективном исследовании L. Hendriksen и соавт. среди 454 человек с ЯК семейный анамнез ВЗК имели 10,1% [18]. В течение 5-летнего наблюдения за данной группой существенная разница в медикаментозной терапии или показаниях к колэктомии между лицами с семейным анамнезом ВЗК и остальными участниками исследования не выявлена.

В ретроспективном исследовании M. Ruban и соавт. проанализированы особенности течения ВЗК у 325 детей, из которых у 25,2% был положительный семейный анамнез [19]. Ученые пришли к выводу, что дети с семейным анамнезом ВЗК имели более высокий риск развития стриктурного фенотипа (11,3% против 2,8%, $p = 0,052$), чаще получали диетотерапию (53,7% против 36,6%, $p = 0,007$), реже принимали кортикостероиды (36,6% против 52,7%, $p = 0,012$) и нуждались в интенсификации биологической терапии ($p = 0,041$) [19].

E. Kuwahara и соавт. изучили клинические данные по 46 114 случаям ЯК [20]. Полученные результаты продемонстрировали более ранний возраст дебюта заболевания у пациентов с ЯК, имеющих семейный анамнез ВЗК, по сравнению с таковым у пациентов с неотягощенным анамнезом, однако разница в клиническом течении ЯК не выявлена [20].

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Этиология заболевания в настоящее время остается до конца не изученной. По мнению ряда авторов, пациенты с ЯК имеют генетическую предрасположенность [21]. Это подтверждается крупными популяционными исследованиями, показавшими более высокий риск заболевания БК или ЯК у близнецов [21, 22]. Интересным в этом аспекте является исследование K. Amsoff и соавт., изучавших влияние генетической предрасположенности у близнецов на распространенность ВЗК. Оно показало более высокую генетическую предрасположенность среди близнецов с БК, чем с ЯК [23].

Вместе с тем анализ научных данных свидетельствует, что одной генетической предрасположенности для развития ВЗК недостаточно [24]. Необходимо сочетание генетической восприимчивости к ВЗК и воздействия факторов риска, что суммарно приводит к нарушению гомеостаза кишечника [18]. Нарушение микробиоценоза кишечника, характерное для ВЗК, имеет такие особенности, как снижение биоразнообразия и изменение состава микробиоты кишечника, аномальное пространственное распределение микроорганизмов и аномальные взаимодействия между штаммами микробиоты и хозяином [25]. Хотя остается неизвестным, дисбиоз кишечника способствует развитию ВЗК или, наоборот, формируется

в результате его течения, очевидно, что вмешательство в гомеостаз кишечника способствует патофизиологии ВЗК.

Несколько генов восприимчивости, связанных с ВЗК, вовлечены в активность микробиома [22, 23]. Ассоциированные с заболеванием генетические варианты, связанные с функциями микробиома хозяина, предполагают, что эти локусы не дают организму поддерживать толерантность к кишечным бактериям-комменсалам и, таким образом, снижают иммунную активность [23]. Кроме того, измененное взаимодействие между хозяином и микробиомом сопровождается дисрегуляцией иммунного ответа слизистой против микробиоты, обитающей в просвете кишечника. А наличие пептидных аутоантител способно провоцировать воспаление и внекишечные проявления заболевания [22–24]. Таким образом, риск развития ВЗК тесно связан с образом жизни, факторами окружающей среды и составом комменсальной микрофлоры кишечника [22–24].

РОЛЬ ДИЕТЫ И МИКРОБИОТЫ

Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что заболеваемость ЯК коррелирует с индустриализацией, это подтверждается ростом частоты ВЗК в развивающихся странах [1, 13]. Но существуют некоторые доказательства того, что прогрессирование заболевания и генетические полиморфизмы, обуславливающие восприимчивость к ЯК, гетерогенны между различными регионами и популяциями, что затрудняет поиск «универсальных» генов или триггеров [9, 10, 12]. Несмотря на неоднородность факторов риска развития ЯК, выявлены некоторые общие тенденции.

Рост заболеваемости ВЗК коррелирует с распространением продуктов высокой степени переработки, рафинированных углеводов и насыщенных жиров в новых промышленно развитых странах [6]. Считается, что интеграция этих элементов в рацион человека влияет на состав кишечных бактерий и, соответственно, на здоровье кишечника [6].

Имеются исследования, демонстрирующие ассоциацию антибиотикотерапии в раннем возрасте с повышенным риском развития ВЗК [26]. Эти данные говорят в пользу наличия причинно-следственной взаимосвязи между развитием ЯК и особенностями взаимодействия микрофлоры кишечника и организма в целом.

В исследованиях общегеномных ассоциаций (Genome-Wide Association Studies) выявлена ассоциация между генами врожденного иммунитета и генетическими локусами, связанными с ЯК, что предполагает развитие данного заболевания как результат нарушений иммунных реакций на микроорганизмы [27]. Патологические изменения в составе микробиоты кишечника коррелируют с потерей полезных метаболитов, полученных из микробиоты, и присутствием колитогенных видов [27]. Наблюдения свидетельствуют о том, что гомеостаз кишечника и микробиота неразрывно связаны, и потеря гомеостаза способствует патологическому взаимодействию микробиоты с кишечным эпителием [27, 28].

В исследовании S. Joossens и соавт. обнаружены дисбиотические изменения с сопутствующим увеличением уровня фекального кальпротектина у здоровых родственников пациентов с ВЗК первой степени родства, что позволяет предположить генетическую предрасположенность к патологическим взаимодействиям хозяина и микроорганизма [29]. У близких родственников пациентов с ВЗК выявлены и другие патологические фенотипы, включающие повышенную проницаемость кишечника и антитела к *Saccharomyces cerevisiae* в сыворотке крови [25–31].

Таким образом, особенностям микробиоты кишечника, играющей важную роль в гомеостазе и функционировании иммунной системы, в настоящее время уделяется пристальное внимание. Формирование патогенной микрофлоры у генетически предрасположенных лиц связано с изменениями функции эпителия, нарушением регуляции иммунной функции ЖКТ и стойким воспалением кишечника [30]. Эти наблюдения демонстрируют, что генетическая предрасположенность, наряду с факторами окружающей среды, является одним из факторов риска развития ЯК.

ФАКТОРЫ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

Среди факторов внешней среды доказано влияние на риск возникновения ЯК курения и удаления аппендикса [31, 32]. Курение является защитным фактором от развития ЯК, но не БК [33]. Курение табака связано как с риском, так и с клиническим течением ВЗК. У тех, кто постоянно курит, в целом риск развития ВЗК выше, чем у тех, кто никогда не курил (ОШ = 1,64 [95%-ный ДИ: 1,36–1,98] для ЯК, ОШ = 1,80 [95%-ный ДИ: 1,33–2,51] для БК) [31].

Риск ВЗК также различается у тех, кто курит в настоящее время, и у тех, кто курил ранее, хотя эта взаимосвязь варьируется в зависимости от клинического подтипа. В недавнем метаанализе 22 исследований типа «случай — контроль» отмечено, что у нынешних курильщиков повышен риск развития БК по сравнению с таковым у бывших курильщиков (ОШ = 1,76 [95%-ный ДИ: 1,40–2,22]), в то время как у нынешних курильщиков риск возникновения ЯК меньше, чем у бывших курильщиков (ОШ = 0,58 [95%-ный ДИ: 0,45–0,75]) [32]. Этот метаанализ также выявил заметно повышенный риск развития ЯК в течение года после прекращения курения (ОШ = 1,79 [95%-ный ДИ: 1,37–2,34]) [34].

Существует несколько вероятных механизмов, с помощью которых курение может повлиять на этиологию и течение ВЗК, включая воздействие на иммунную систему и проницаемость кишечника [33]. Табачный дым изменяет ассоциацию определенных генетических вариантов с риском развития БК и ЯК [34]. Однако данные наблюдений могут не вполне отражать истинную причинно-следственную взаимосвязь, поскольку не учитывают отдельные параметры, такие как социально-экономический статус, употребление алкоголя и некоторые другие.

В отдельных работах рассматривается роль аппендэктомии как фактора риска возникновения ВЗК [35]. Вместе с тем ряд исследователей указывают на протективное влияние аппендэктомии в отношении развития ЯК [36]. Недавно проведенный метаанализ, включающий 2980 пациентов с ЯК, у 111 (3,7%) из которых в анамнезе аппендэктомия (у 63 до постановки диагноза ЯК и у 48 после постановки диагноза), показал, что аппендэктомия, выполненная в любое время, была независимым фактором риска колэктомии (ОШ = 1,9; 95%-ный ДИ: 1,1–3,1), причем аппендэктомия, выполненная после диагностики ЯК, наиболее сильно ассоциировалась с колэктомией (ОШ = 2,2; 95%-ный ДИ: 1,1–4,5) [37]. Таким образом, влияние аппендэктомии на клиническое течение ЯК нуждается в дальнейшем изучении в проспективных исследованиях.

РОЛЬ ОЖИРЕНИЯ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Интерес представляет изучение роли ожирения как фактора риска развития либо предиктора тяжести течения ВЗК. Опубликованы ретроспективные когортные данные, свидетельствующие о том, что избыточный ИМТ (ИМТ > 25 кг/м²) предполагает более благоприятное клиническое течение

ЯК, чем нормальный или недостаточный ИМТ (18–24 кг/м² и < 18 кг/м² соответственно) [38]. По мнению авторов, это может быть связано с противовоспалительным действием цитокинов жировой ткани [38, 39].

Адипонектин представляет собой белок, продуцируемый почти исключительно адипоцитами, и дает противовоспалительные эффекты [39]. Интересно, что он имеет некоторую степень структурной гомологии с ФНО- α — цитокином, участвующим в патогенезе ВЗК [39, 40].

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Первыми идентифицированными серологическими маркерами ВЗК были антитела против *S. cerevisiae* (ASCA) и перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (p-ANCA) [25]. За последние годы эти два сывороточных маркера стали использоваться для дифференциальной диагностики форм ВЗК и показали прогностическую значимость [25, 26]. Наличие положительного ASCA в большей степени ассоциировано с БК, а p-ANCA — с ЯК [27].

Имеются доказательства того, что наличие ASCA связано с тяжелым и рефрактерным течением БК, в то время как p-ANCA-позитивность у пациентов с ЯК, по-видимому, ассоциирована с резистентностью к лечению [28].

Многомерный анализ, проведенный A. Yoshida и соавт., показал, что PR3-ANCA-позитивность связана с невосприимчивостью к анти-ФНО- α агентам (ОШ = 19,29; 95%-ный ДИ: 3,30–172,67; $p = 0,002$) [28]. Похожие результаты получены и в более ранних работах M. Ferrante и соавт., демонстрирующих недостаточный клинический ответ на применение инфликсимаба у пациентов с ЯК и p-ANCA+/ASCA [29]. Обнаружены также первичное отсутствие ответа на анти-ФНО- α и высокий риск стероидной зависимости у пациентов с ЯК и p-ANCA+ [30, 31].

Особого внимания заслуживают работы K.E. Vurky и соавт., в которых подчеркивается важность применения комплексной клинико-генетической модели для прогнозирования течения ЯК [32].

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ. РОЛЬ НЕЙТРОФИЛОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Имеющиеся на сегодняшний день данные демонстрируют центральную роль дисрегуляции иммунного ответа против микрофлоры кишечника в сочетании с нарушением в работе противовоспалительных или провоспалительных путей в патогенезе ЯК [2, 3]. Аберрантные иммунологические реакции, которые происходят в кишечнике, могут влиять на эпителиальный барьер, повышая его проницаемость для новых антигенов, что приводит к стойкому хроническому воспалению [3]. Предполагается, что как врожденный, так и адаптивный иммунитет участвуют в поддержании гомеостаза кишечника, и в этом процессе задействованы различные воспалительные иммунные клетки, такие как нейтрофилы, CD4+ T-клетки и макрофаги [4].

Нейтрофилы, также известные как полиморфноядерные лейкоциты, являются наиболее распространенными и короткоживущими эффекторными клетками врожденной иммунной системы и обычно становятся первыми лейкоцитами, которые концентрируются в очаге воспаления [41, 42]. При контакте с вторгающимися микробными агентами нейтрофилы адаптируются для выполнения широкого спектра антимикробных функций, таких как фагоцитоз, высвобождение активных форм кислорода, дегрануляция и обра-

зование внеклеточных ловушек нейтрофилов для устранения кишечной микробной инфекции [5, 6].

У пациентов с ЯК наблюдается массивная инфильтрация нейтрофилами с последующей выработкой активных форм кислорода и высвобождением сериновых протеаз, матриксных металлопротеиназ и миелопероксидазы, повреждающих стенку кишечника. При ЯК миграция нейтрофилов в слизистую оболочку толстой кишки является признаком воспаления и коррелирует с тяжестью заболевания [1].

Нейтрофилы определяют патогенез ЯК с помощью ряда механизмов, таких как активное разрушение эпителиального слоя и прилежащих тканей путем окислительного и протеолитического повреждения и поддержания воспаления через синтез провоспалительных медиаторов — цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-12, MIF, ИЛ-17, хемокинов, ростовых факторов GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора), M-CSF, G-CSF, медиаторов воспаления семейства HNP и гранулярных энзимов (эластазы, азурицидина, липокалина) [31, 42]. В экспериментальных моделях животных исследования функциональной активности инфильтрата кишки при ЯК указывают на гетерогенность популяции и способности нейтрофилов и моноцитов выступать в качестве регуляторов воспаления через продукцию цитокина TGF- β , а также синтеза аргиназы [31].

Таким образом, нейтрофильная инфильтрация является отличительной чертой гистопатологии заболевания, отражающей центральную роль нейтрофилов как эффекторных клеток в повреждении слизистой оболочки кишечника.

Особого внимания заслуживает рецептор CXCR2, экспрессируемый в нейтрофилах [43]. Это член семейства 7-трансмембранных (связанных с G-белком) рецепторов, имеет высокое сродство к ИЛ-8 и является нативным рецептором для ряда других хемокинов [44]. Доказано, что CXCR2 опосредует хемотаксис нейтрофилов в зонах воспаления и участвует во врожденном иммунитете. Обнаружено, что CXCR2 участвует в ангиогенных эффектах ИЛ-8 в эпителиальных клетках кишечника и становится мощным медиатором рекрутирования нейтрофилов в доклинических моделях артрита, аллергии, респираторных заболеваний и ЯК [44]. Снижение экспрессии CXCR2 в нейтрофилах обнаружено у пациентов с бактериальной инфекцией, оно связано с нарушением миграции в очаги воспаления [44, 45].

В исследовании F. Zhu и соавт. выявлено, что экспрессия CXCR2 повышена в тканях слизистой оболочки толстой кишки и клетках периферической крови у пациентов с активным ЯК. Кроме того, была увеличена экспрессия CXCR2 в нейтрофилах, она положительно коррелировала с активностью ЯК [46]. Ингибирование CXCR2 в нейтрофилах снижало выработку провоспалительных медиаторов, и миграционная способность нейтрофилов была значимо снижена в период ремиссии [46].

Доминирующая роль нейтрофилов в патогенезе ЯК подтверждается в большом количестве исследований. Так, инфильтрация нейтрофильных клеток в слизистую оболочку коррелирует с эндоскопической тяжестью и системными показателями воспаления, такими как уровень СРБ в сыворотке крови [5]. Эндоскопические и гистологические методы, позволяющие контролировать уменьшение или исчезновение нейтрофилов, помогают оценивать эффективность лечения ЯК [2, 3]. Более того, гистологическое улучшение коррелирует с улучшением клинического результата, что позволяет предположить, что гистологическая ремиссия наряду с ее клиническими и эндоскопическими аналогами должна быть конечной терапевтической целью при лечении ЯК [2, 4, 5].

У пациентов с ЯК и другими хроническими нейтрофильными воспалительными заболеваниями также наблюдалось нарушение регуляции апоптоза нейтрофилов [2–4, 6]. Высказано предположение, что это связано с высвобождением антиапоптотических цитокинов, таких как GM-CSF, продлевающий продолжительность жизни гранулоцитов в период воспаления слизистой оболочки [47, 48].

Неконтролируемое накопление нейтрофилов и персистенция в слизистой оболочке кишечника при активном ЯК могут задерживать своевременное разрешение воспаления кишечника, тем самым способствуя хронизации процесса [3].

Нейтрофилы являются важной частью патогенеза ЯК и, следовательно, ценным маркером активности/тяжести заболевания, а также потенциально привлекательной фармакологической мишенью для терапевтического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017; 390(10114): 2769–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0
- Маев И.В., Шельгин Ю.А., Скалинская М.И. и др. Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020; 75(1): 27–35. [Maev I.V., Shelygin Yu.A., Skalinskaya M.I. et al. The pathomorphosis of inflammatory bowel diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020; 75(1): 27–35. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vramn1219
- Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Маев И.В. и др. Проблемы диагностики гистологической ремиссии у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Архив патологии*. 2017; 79(3): 3–9. [Tertychny A.S., Akhrieva Kh.M., Maev I.V. et al. Diagnostic problems of histological remission in patients with inflammatory bowel disease. *Arkhiv Patologii*. 2017; 79(3): 3–9. (in Russian)]. DOI: 10.17116/patol20177933-9
- Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О. и др. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28(3): 54–62. [Khalif I.L., Shapina M.V., Golovenko A.O. et al. Chronic inflammatory bowel diseases: the course and treatment methods in Russian Federation (results of multicenter population-based onestage observational study). *Russian Journal Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018; 28(3): 54–62. (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2019; 18(4): 7–36. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A. et al. Project: Clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2019; 18(4): 7–36. (in Russian)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36
- Du L., Ha C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis. *Gastroenterol. Clin. North Am*. 2020; 49(4): 643–54. DOI: 10.1016/j.gtc.2020.07.005
- Gajendran M., Loganathan P., Jimenez G. et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis. Mon*. 2019; 65(12): 100851. DOI: 10.1016/j.disamonth.2019.02.004
- Ruiz-Casas L., Evans J., Rose A. et al. The LUCID study: living with ulcerative colitis; identifying the socioeconomic burden in Europe. *BMC Gastroenterol*. 2021; 21(1): 456. DOI: 10.1186/s12876-021-02028-5
- Harbord M., Annesse V., Vavricka S.R. et al. European Crohn's and Colitis Organisation. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis*. 2016; 10(3): 239–54. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv213
- Wei S.C., Sollano J., Hui Y.T. et al. Epidemiology, burden of disease, and unmet needs in the treatment of ulcerative colitis in Asia.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) представляет собой заболевание, являющееся результатом сложного взаимодействия генетической предрасположенности и влияния факторов окружающей среды, приводящих к нарушению иммунной регуляции с последующим развитием хронического воспаления кишечника. В настоящее время продолжается накопление знаний о влиянии окружающей среды, генетики и микробиоценоза кишечника на развитие и прогрессирование ЯК. Вместе с тем точный механизм заболевания все еще остается неясным.

Наблюдаемый повсеместно рост глобального бремени ЯК стимулирует проведение новых научных исследований, цель которых — изучение предикторов развития и прогрессирования заболевания, определение потенциальных возможностей лечения, понимание профилактики ЯК.

- Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2021; 15(3): 275–89. DOI: 10.1080/17474124.2021.1840976
- Sharara A.I., Al Awadhi S., Alharbi O. Epidemiology, disease burden, and treatment challenges of ulcerative colitis in Africa and the Middle East. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2018; 12(9): 883–97. DOI: 10.1080/17474124.2018.1503052
 - Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В. и др. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). *Доказательная гастроэнтерология*. 2020; 9(2): 66–73. [Kniazev O.V., Shkurko T.V., Kagramanova A.V. et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease. State of the problem (review). *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020; 9(2): 66–73. (in Russian)]. DOI: 10.17116/dokgastro2020902166
 - Ghione S., Sarter H., Fumery M. et al. Dramatic increase in incidence of ulcerative colitis and Crohn's disease (1988–2011): a population-based study of French adolescents. *Am. J. Gastroenterol*. 2018; 113(2): 265–72. DOI: 10.1038/ajg.2017.228
 - Jones G.R., Lyons M., Plevris N. et al. IBD prevalence in Lothian, Scotland, derived by capture-recapture methodology. *Gut*. 2019; 68(11): 1953–60. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318936
 - Ozin Y., Kilic M.Z., Nadir I. et al. Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease in Turkey. *J. Gastrointest. Liver Dis*. 2009; 18(2): 157–62.
 - Mavroudis G., Strid H., Jonefjäll B. et al. Visceral hypersensitivity is together with psychological distress and female gender associated with severity of IBS-like symptoms in quiescent ulcerative colitis. *Neurogastroenterol. Motil*. 2021; 33(3): e13998. DOI: 10.1111/nmo
 - Orlanski-Meyer E., Aardoom M., Ricciuto A. et al. Predicting outcomes in pediatric ulcerative colitis for management optimization: systematic review and consensus statements from the pediatric inflammatory bowel disease-ahead program. *Gastroenterology*. 2021; 160(1): 378–402.e22. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.066
 - Henriksen M., Jahnsen J., Lygren I. et al. IBSEN Study Group. Are there any differences in phenotype or disease course between familial and sporadic cases of inflammatory bowel disease? Results of a population-based follow-up study. *Am. J. Gastroenterol*. 2007; 102(9): 1955–63. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01368.x
 - Ruban M., Slavick A., Amir A.Z. et al. Increasing rate of a positive family history of inflammatory bowel disease (IBD) in pediatric IBD patients. *Eur. J. Pediatr*. 2022; 181(2): 745–51. DOI: 10.1007/s00431-021-04269-8
 - Kuwahara E., Murakami Y., Nakamura T. et al. Factors associated with exacerbation of newly diagnosed mild ulcerative colitis based on a nationwide registry in Japan. *J. Gastroenterol*. 2017; 52(2): 185–93. DOI: 10.1007/s00535-016-1209-x
 - Quaglio A.E.V., Santaella F.J., Rodrigues M.A.M. et al. MicroRNAs expression influence in ulcerative colitis and Crohn's disease: a pilot study for the identification of diagnostic biomarkers. *World J. Gastroenterol*. 2021; 27(45): 7801–12. DOI: 10.3748/wjg.v27.i45.7801
 - Annesse V. Genetics and epigenetics of IBD. *Pharmacol. Res*. 2020; 159: 104892. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104892

23. Amcoff K., Joossens M., Pierik M.J. et al. Concordance in anti-OmpC and anti-I2 indicate the influence of genetic predisposition: results of a European study of twins with Crohn's disease. *J. Crohn's Colitis*. 2016; 10(6): 695–702. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw021
24. Halfvarson J., Ling Lundström M., Lampinen M. et al. Genetic and shared environmental risk factors do not lead to eosinophil activation in healthy twins of IBD patients. *Scand. J. Gastroenterol.* 2020; 55(10): 1163–70. DOI: 10.1080/00365521.2020.1804994
25. Mizuochi T., Arai K., Kudo T. et al. Diagnostic accuracy of serum proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies in children with ulcerative colitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 36(6): 1538–44. DOI: 10.1111/jgh.15296
26. Xu Y., Xu F., Li W. et al. The diagnostic role and clinical association of serum proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2020; 55(7): 806–13. DOI: 10.1080/00365521.2020.1781926
27. Kim M.J., Kim E., Kang B. et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody in pediatric Crohn's disease patients without mucosal healing is a useful marker of mucosal damage. *Gut Liver*. 2021; 15(5): 763–70. DOI: 10.5009/gnl20212
28. Yoshida A., Matsuoka K., Ueno F. et al. Serum PR3-ANCA is a predictor of primary nonresponse to anti-TNF- α agents in patients with ulcerative colitis. *Inflamm. Intest. Dis.* 2021; 6(2): 117–22. DOI: 10.1159/000515361
29. Joossens S., Vermeire S., Peeters M. et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA), phenotypes of IBD, and intestinal permeability: a study in IBD families. *Inflamm. Bowel Dis.* 2001; 7(1): 8–15. DOI: 10.1097/00054725-200102000-00002
30. Chen Y., Cui W., Li X. et al. Interaction between commensal bacteria, immune response and the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *Front. Immunol.* 2021; 12: 761981. DOI: 10.3389/fimmu.2021.761981
31. Jacobs J.P., Goudarzi M., Singh N. et al. A disease-associated microbial and metabolomics state in relatives of pediatric inflammatory bowel disease patients. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 2(6): 750–66. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.06.004
32. Burke K.E., Khalili H., Garber J.J. et al. Genetic markers predict primary nonresponse and durable response to anti-tumor necrosis factor therapy in ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2018; 24(8): 1840–8. DOI: 10.1093/ibd/izy083
33. González-Lama Y., Fernández-Blanco I., López-Sanromán A. et al. P028 open-label infliximab therapy in ulcerative colitis: a multicenter survey of results and predictors of response. *J. Crohn's Colitis Suppl.* 2007; 1(1): 11. DOI: 10.1016/S1873-9954(07)70040-X
34. Yadav P., Ellinghaus D., Rémy G. et al. Genetic factors interact with tobacco smoke to modify risk for inflammatory bowel disease in humans and mice. *Gastroenterology*. 2017; 153(2): 550–65. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.01
35. Gardenbroek T.J., Eshuis E.J., Ponsioen C.I. et al. The effect of appendectomy on the course of ulcerative colitis: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2012; 14(5): 545–53. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02600.x
36. Kaplan G.G., Jackson T., Sands B.E. et al. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103(11): 2925–31. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02118.x
37. Parian A., Limketkai B., Koh J. et al. Appendectomy does not decrease the risk of future colectomy in UC: results from a large cohort and meta-analysis. *Gut*. 2017; 66(8): 1390–7. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311550
38. Bilski J., Mazur-Bialy A., Wojcik D. et al. Role of obesity, mesenteric adipose tissue, and adipokines in inflammatory bowel diseases. *Biomolecules*. 2019; 9(12): 780. DOI: 10.3390/biom9120780
39. Karaskova E., Velganova-Veghova M., Geryk M. et al. Role of adipose tissue in inflammatory bowel disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(8): 4226. DOI: 10.3390/ijms22084226
40. Troelsen F.S., Jick S. Antibiotic use in childhood and adolescence and risk of inflammatory bowel disease: a case-control study in the UK clinical practice research datalink. *Inflamm. Bowel Dis.* 2020; 26(3): 440–7. DOI: 10.1093/ibd/izz137
41. McGovern D.P., Kugathasan S., Cho J.H. Genetics of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2015; 149(5): 1163–76.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.001
42. Ramos G.P., Papadakis K.A. Mechanisms of disease: inflammatory bowel diseases. *Mayo Clin. Proc.* 2019; 94(1): 155–65. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.09.01
43. Spaendonk H.V., Ceuleers H., Witters L. et al. Regulation of intestinal permeability: the role of proteases. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23(12): 2106–23. DOI: 10.3748/wjg.v23.i12.2106
44. Ha H., Debnath B., Neamati N. Role of the CXCL8-CXCR1/2 axis in cancer and inflammatory diseases. *Theranostics*. 2017; 7(6): 1543–88. DOI: 10.7150/thno.15625
45. Muthas D., Reznichenko A., Balendran C.A. et al. Neutrophils in ulcerative colitis: a review of selected biomarkers and their potential therapeutic implications. *Scand. J. Gastroenterol.* 2017; 52(2): 125–35. DOI: 10.1080/00365521.2016.1235224
46. Zhu F., He H., Fan L. et al. Blockade of CXCR2 suppresses proinflammatory activities of neutrophils in ulcerative colitis. *Am. J. Transl. Res.* 2020; 12(9): 5237–51.
47. Langhorst J., Boone J., Lauche R. et al. Faecal lactoferrin, calprotectin, PMN-elastase, CRP, and white blood cell count as indicators for mucosal healing and clinical course of disease in patients with mild to moderate ulcerative colitis: post hoc analysis of a prospective clinical trial. *J. Crohn's Colitis*. 2016; 10(7): 786–94. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw044
48. Dinallo V., Marafini I., Di Fusco D. et al. Neutrophil extracellular traps sustain inflammatory signals in ulcerative colitis. *J. Crohn's Colitis*. 2019; 13(6): 772–84. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy215 

Поступила / Received: 11.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 02.02.2022



Клинические аспекты новой коронавирусной инфекции

Л.Ю. Елисеева^{1, 2}, Н.Ю. Боровкова¹, П.С. Зубеев¹, Г.Н. Зубеева¹

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Нижний Новгород

² ГБУЗ НО «Городская больница № 33»; Россия, г. Нижний Новгород

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: провести анализ имеющихся данных об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении новой коронавирусной инфекции.

Основные положения. В 2020 г. весь мир охватила пандемия нового вирусного заболевания, получившего название COVID-19. Нами были рассмотрены аспекты этиологии, патогенеза, диагностики, а также лечения данной инфекции. Одним из наиболее сложных вопросов является терапия COVID-19, так как течение заболевания усугубляет развитие цитокинового шторма.

Заключение. При выборе тактики лечения пациента следует всесторонне оценивать возможные неблагоприятные явления, стремясь при этом максимально сократить их частоту.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, ангиотензинпревращающий фермент 2, цитокиновый шторм.

Вклад авторов: Елисеева Л.Ю. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Боровкова Н.Ю. — концепция и дизайн исследования, написание текста, утверждение рукописи для публикации; Зубеев П.С., Зубеева Г.Н. — сбор и обработка материала, редактирование.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Елисеева Л.Ю., Боровкова Н.Ю., Зубеев П.С., Зубеева Г.Н. Клинические аспекты новой коронавирусной инфекции. Доктор.Ру. 2022; 21(2): 40–45. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-40-45



Clinical Aspects of a New Coronavirus Infection

L.Yu. Eliseeva^{1, 2}, N.Yu. Borovkova¹, P.S. Zubeev¹, G.N. Zubeeva¹

¹ Privolzhsky State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10/1 Minin and Pozharsky Str., Nizhny Novgorod, Russian Federation 613005

² City Hospital No. 33; 54 Lenin Str., Nizhny Novgorod, Russian Federation 603076

ABSTRACT

Objective of the Review: to analyze the available data on the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection.

Key points. In 2020, the whole world was engulfed by a pandemic of a new viral disease, which was called the coronavirus disease COVID-19. We have considered aspects of the etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of this infection. One of the most difficult issues is the therapy of COVID-19, since the course of the disease exacerbates the development of a cytokine storm.

Conclusion. When choosing a patient's treatment tactics, it is necessary to comprehensively assess possible adverse events, strive to minimize their occurrence.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, angiotensin converting enzyme 2, cytokine storm.

Contributions: Eliseeva, L.Yu. — the concept and design of the study, the collection and processing of material, writing the text; Borovkova, N.Yu. — the concept and design of the study, writing the text, approval of the manuscript for publication; Zubeev, P.S., Zubeeva, G.N. — collection and processing of material, editing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Eliseeva L.Yu., Borovkova N.Yu., Zubeev P.S., Zubeeva G.N. Clinical aspects of a new coronavirus infection. Doctor.Ru. 2022; 21(2): 40–45. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-40-45

ВВЕДЕНИЕ

В 2020 году весь мир охватила пандемия нового вирусного заболевания, получившего название COVID-19. Международной классификационной комиссией было принято решение о том, что вирус, ранее известный как 2019-nCoV, будет иметь следую-

ющее название — тяжелый острый респираторный синдром, вызываемый коронавирусом 2 (SARS-CoV-2) [1].

Несмотря на то что коронавирусная инфекция открыта более 2 лет назад, до сих пор остается масса нерешенных вопросов в отношении ее диагностики, патогенеза и лечения.

Елисеева Людмила Юрьевна — аспирант кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики имени В.Г. Возгралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; врач ковидного госпиталя ГБУЗ НО «ГБ № 33». 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. <https://orcid.org/0000-0003-2019-2954>. E-mail: luu_tuu@mail.ru

Боровкова Наталья Юрьевна (автор для переписки) — д. м. н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики имени В.Г. Возгралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. eLIBRARY.RU SPIN: 4662-4940. <https://orcid.org/0000-0001-7581-4138>. E-mail: borovkov-nn@mail.ru

Зубеев Павел Сергеевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи ФДПО «ПИМУ» Минздрава России. 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. eLIBRARY.RU SPIN: 7091-8394. <https://orcid.org/0000-0003-0414-9104>. E-mail: mlpu33@mail.ru

Зубеева Галина Николаевна — к. м. н., доцент кафедры скорой медицинской помощи ФДПО «ПИМУ» Минздрава России. 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. eLIBRARY.RU SPIN: 2946-8477. E-mail: gzubeeva@yandex.ru

Цель данной работы — провести анализ имеющихся данных об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении новой коронавирусной инфекции.

ЭТИОЛОГИЯ

Коронавирус SARS-CoV-2 является оболочечным РНК-вирусом. Он относится к царству *Riboviria*, отряду *Nidovirales*, подотряду *Cornidovirineae*, семейству *Coronaviridae*, подсемейству *Orthocoronavirinae*, роду *Betacoronavirus*, подроду *Sarbecovirus*, виду SARS. К этому же роду относятся вирусы SARS-CoV и MERS-CoV, вызывающие тяжелый острый респираторный синдром (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS; вспышка 2003 года) и ближневосточный респираторный синдром (Middle East Respiratory Syndrome, MERS; вспышка 2013–2015 гг.) соответственно [2].

ПАТОГЕНЕЗ

Развитие представлений о патогенезе новой коронавирусной инфекции происходило постепенно. Китайские ученые были одними из первых, кто предположил, что существуют два пути проникновения в клетку: посредством взаимодействия с рецептором к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (ACE2) или с помощью трансмембранного гликопротеина CD147 [3]. И ACE2, и CD147 представлены на поверхности эпителиоцитов респираторного и пищеварительного трактов [4, 5], верхние отделы которых служат входными воротами инфекции [6]. Взаимодействие SARS-CoV-2 с ACE2 изучено гораздо лучше, чем связывание с белком CD147. Данные о тропизме SARS-CoV-2 в отношении CD147-позитивных клеток встречаются только в единичных работах [7].

Путь проникновения в клетку вируса SARS-CoV-2 через ACE2 можно представить следующим образом: S-белок коронавируса по своей структуре имитирует ACE2; благодаря этому вирусные частицы успешно связываются с его рецепторами, большое количество которых располагается на альвеолоцитах. Далее происходит впрыскивание своей РНК внутрь клетки. Взаимодействие вируса с рецепторами ACE2 осуществляется посредством субъединицы S2 через гептад-повторы 1 и 2 (HR1 и HR2). Нативный вирус SARS-CoV-2 не может проникать в ACE2-позитивные клетки, пока не произойдет расщепление его S-белка при помощи протеазы TMPRSS2 [8]. РНК COVID-19 запускает репликацию вируса после попадания в клетку. Сборка вируса осуществляется несколькими независимыми частями, после чего везикулы, содержащие вирион, сливаются с плазматической мембраной и происходит выделение вируса.

Отличие от других вирусов, вызывающих ОРВИ, состоит в том, что первоначально репликация COVID-19 в верхних дыхательных путях происходит бессимптомно. Но уже через несколько суток латентного периода в клетках начинаются изменения метаболических процессов. Нарушается их функционирование, в том числе синтез веществ, необходимых для жизнедеятельности альвеол. Далее происходит апоптоз, так как они не в состоянии обеспечить работу клеток легочной ткани. При этом один из возможных сценариев — развитие острого респираторного дистресс-синдрома [9], патогенетическим субстратом его является цитокиновый шторм.

Цитокиновый шторм (также известный как гемофагоцитарный синдром) представляет собой процесс, в ходе которого происходит выброс иммунокомпетентными клетками большого количества цитокинов (преимущественно провоспалительной направленности) [10]. Пусковым механизмом становится активация альвеолярных макрофагов с выбросом провоспа-

лительных компонентов: группы интерлейкинов, в том числе ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , группы хемоаттрактантов, стимулирующих перемещение моноцитов и нейтрофилов из крови через эндотелий и альвеолярный эпителий, чему способствует повышение проницаемости капилляров [11]. Реакция освобождения биологически активных и агрессивных компонентов клеток вызывает выпадение фибрина в альвеолах, образование гиалиновых мембран, микротромбообразование в сосудистом русле легких. Кроме того, следствием быстрой репликации вируса и интенсивного провоспалительного ответа является индукция апоптоза клеток эпителия и эндотелия легких [12]. Апоптоз этих клеток становится причиной повреждения барьеров, созданных эпителиальными клетками капилляров легких и альвеол, вызывает транссудацию и альвеолярный отек легких, что в итоге ведет к гипоксии.

Таким образом, клетки иммунной системы запускают губительный для организма гематофагоцитарный синдром, который при неконтролируемом течении может привести к развитию жизнеугрожающего состояния — острого респираторного дистресс-синдрома, частой причины смерти пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

ДИАГНОСТИКА

В настоящий момент разработаны методы прямой и непрямой этиологической диагностики. К первой группе относится технология амплификации нуклеиновых кислот на основе ПЦР с обратной транскрипцией и иммунохроматографические тесты. ПЦР служит «золотым стандартом» для обнаружения вирусов. Суть метода заключается в обнаружении специфического фрагмента РНК в образцах материала. Вирусная РНК в образцах измеряется порогом цикла. Пороговое число циклов представляет собой число циклов репликации, необходимых для получения флюоресцентного сигнала, что свидетельствует о наличии вируса [13].

В различных исследованиях для определения вирусных РНК с помощью ПЦР использовали образцы жидкости из бронхоальвеолярного лаважа, мокроты, мазки из носо- и ротоглотки, биопсийный материал легких, образцы кала, мочи и крови. В моче вирус не был обнаружен. Наиболее часто SARS-CoV-2 верифицировался в образцах жидкости нижних дыхательных путей [14]. Следующей по частоте определения вирусной РНК является мокрота, на третьем месте — образцы из носоглотки. Хотя наиболее высокий уровень верификации возбудителя зафиксирован в бронхоальвеолярном лаваже и мокроте, их использование в качестве материала для диагностики коронавирусной инфекции не получило широкого распространения. Очевидно, это связано с тем, что рутинное проведение фибробронхоскопии не рекомендовано, так как методика инвазивная, а получение мокроты затруднительно в связи с клиническими особенностями течения данного заболевания (зачастую у больных нет кашля или кашель непродуктивный). Поэтому на данный момент основными материалами являются образцы, взятые из носо- и ротоглотки.

Чувствительность ПЦР-диагностики зависит от соотношения времени тестирования и времени контакта с вирусным агентом [15]. Существует мнение, что вирус может не определяться в образцах материала при низкой вирусной РНК-нагрузке [16]. Группа американских ученых провела исследование частоты встречаемости ложноотрицательного результата ПЦР-тестирования у симптомных пациентов. В ходе исследования выделили две группы пациентов, у которых был изначально отрицательный результат теста на РНК

SARS-CoV-2 и при этом наблюдался 1 и более симптомов острого респираторного заболевания (например, лихорадка, кашель, одышка, боль в горле, миалгия, ринорея, anosmia, агевзия). В одной группе повторное исследование в течение 7 дней дало положительный результат лишь в 3,5% случаев, остальные же остались отрицательными при всех последующих тестах в этом временном интервале. Во второй группе в 4,3% случаев впоследствии был получен положительный результат ПЦР. К сожалению, нельзя с уверенностью судить о причинах получения ложноотрицательных результатов, зато выявлены факторы, которые способствуют этому: некорректность сбора биологического материала, низкая вирусная нагрузка [16]; нельзя также исключать, что некоторые неподтвержденные результаты связаны с недавно приобретенной инфекцией, которая находится в инкубационном периоде, ведь временной интервал взятия повторного ПЦР был ограничен 7 днями [17].

Для применения современных методов диагностики с помощью ПЦР или технологий, которые основаны на глубоком секвенировании, требуется наличие реплицирующегося вируса в организме в достаточном количестве для обеспечения его сбора [18]. Этот метод зачастую не позволяет обнаружить вирусную инфекцию, если процедура сбора материала проведена некорректно или же когда у пациента низкая вирусная нагрузка из-за ранней стадии заболевания. В таких случаях применяются непрямые методы этиологической диагностики, наиболее часто — серологическое тестирование, которое включает в себя экспресс-тесты и высокоэффективный иммуноферментный либо иммунохемилюминесцентный анализ. Использование серологических методов диагностики в дополнение к ПЦР повышает чувствительность выявления пациентов с SARS-CoV-2. В одном из исследований использовался твердофазный ИФА (ELISA), специфичность обнаружения в ходе которого IgM и IgG к SARS-CoV-2 равна 98,6% и 99,0% соответственно. Выяснилось, что даже на ранних стадиях заболевания (первая неделя) некоторые пациенты с необнаруживаемой РНК могли быть обследованы с помощью данного тестирования и иметь положительный результат. В итоге сочетание тестов на РНК и антитела значительно повысило чувствительность выявления пациентов с SARS-CoV-2. Эти результаты указывают на то, что серологическое тестирование является важным дополнением к выявлению РНК во время течения болезни [19].

Важно, что интерпретация результатов исследования на COVID-19 должна проводиться в контексте каждого клинического случая, а при получении отрицательного результата повторное исследование необходимо проводить тогда, когда клиническая вероятность подтверждения инфекции высока. Нельзя недооценивать определение антител к IgM и IgG как важную диагностическую опцию, которая в спорных ситуациях способна подтвердить диагноз [20].

ЛЕЧЕНИЕ

Наиболее дискуссионным по-прежнему остается лечение COVID-19. С момента обнаружения вируса в клинические рекомендации неоднократно вносились изменения, затрагивающие как вопросы этиологической терапии, так и различные аспекты патогенетического лечения. В настоящий момент протоколы лечения — по-прежнему временные.

Особую сложность представляют пациенты с коморбидной патологией, среди которой наиболее часто встречаются сердечно-сосудистые заболевания, СД 2-го типа. Сердечно-сосудистая патология встречается в 15–70% летальных слу-

чаев при новой коронавирусной инфекции [21], ввиду чего особое внимание уделяется терапевтическим подходам к ведению данной группы больных.

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ

В качестве средства этиотропной терапии новой коронавирусной инфекции активно используется фавипиравир — синтетический противовирусный лекарственный препарат, селективный ингибитор РНК-полимеразы, который проявляет активность в отношении широкого спектра РНК-содержащих вирусов [22]. Доказано, что назначение фавипиравира ускорило сроки выписки пациентов из стационара, а также примечательно, что использование данного препарата особенно успешно в случаях легкого и среднетяжелого течения заболевания [23]. При этом применение фавипиравира ограничено множеством противопоказаний: скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, печеночная недостаточность тяжелой степени (увеличение активности АСТ и АЛТ более 5 норм), беременность и период лактации [24].

Перспективным противовирусным препаратом является ремдесивир — нуклеотидное пролекарство, чей активный метаболит ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса, которая играет ключевую роль в его репликации [25, 26]. По результатам двойного плацебо-контролируемого рандомизированного исследования использования ремдесивира в лечении 1114 пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 был сделан ряд важных выводов. Определено, что пациенты, получавшие ремдесивир, выздоравливали быстрее, чем принимавшие плацебо (в среднем за 10 дней против 15 дней; коэффициент восстановления — 1,29 [95%-ный ДИ: 1,12–1,49]). В основной группе была значительно ниже смертность — 11,4% против 15,2% в контрольной группе. Больные, принимавшие ремдесивир, реже испытывали потребность в респираторной поддержке, а у тех пациентов, кто уже нуждался в кислородотерапии на момент включения в исследование, сократились ее сроки [27].

Противоречивые данные получены французскими учеными. Сравнение лечения ремдесивиром, приема плацебо и стандарта медицинской помощи показало, что применение ремдесивира для лечения госпитализированных больных с COVID-19 не ассоциировалось ни с клиническим улучшением на 15-й и 29-й дни, ни со снижением смертности [28]. Несмотря на разные точки зрения в мировом научном сообществе, ремдесивир вошел во временные методические рекомендации Российской Федерации в сентябре 2021 г. [29].

Ремдесивир может рассматриваться как препарат выбора для пациентов, имеющих высокий риск развития тяжелого течения COVID-19: людей старше 65 лет, а также имеющих сопутствующую патологию (СД, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение). Основными побочными эффектами на фоне приема ремдесивира являются повышение уровней АЛТ и АСТ, развитие диареи или запора. Кроме того, использование препарата невозможно у больных со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м², что исключает пациентов с хронической болезнью почек 4-й и более высокой стадии из группы, кому допустимо назначение данной терапии [30].

Потенциально высокую эффективность в борьбе с COVID-19 могут иметь моноклональные антитела человека. Среди данной группы препаратов есть два образца — VIR-7831 (сотривимаб) и VIR-7832. Они являются моноклональными антителами двойного действия, полученными из антитела S309, идентифицированного у 63 человек, выживших в 2003 г. после SARS-CoV.

Эти молекулы нацелены на взаимодействие с высококонсервативным эпитопом в области связывания с S-доменом, который не конкурирует со связыванием ACE2 [31].

В отношении эффективности и безопасности использования данных антител против вируса SARS-CoV-2 было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование COMET-ICE, включавшее 1351 амбулаторного больного (528 из них были в контрольной группе), относящегося к группе высокого риска, с COVID-19 легкой и средней степени тяжести. У пациентов, получающих сотровимаб, отмечено статистически значимое снижение числа госпитализаций: 1% против 6% в группе плацебо. В контрольной группе смертность была ниже на 66% по сравнению с группой плацебо (95%-ный ДИ: 37–81%; $p < 0,001$). Кроме того, сотровимаб значимо снизил количество случаев прогрессирования коронавирусной инфекции до тяжелой и крайне тяжелой степени по сравнению с плацебо (скорректированное относительное снижение риска — 74%; 95%-ный ДИ: 41–88%; $p = 0,002$) [32]. Основные противопоказания к применению сотровимаба — это тяжелое течение COVID-19, стационарное лечение и кислородная поддержка [33].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Важным компонентом терапии COVID-19 является предотвращение развития или купирование уже развившегося цитокинового шторма. Рассмотрим препараты, применяемые с целью купирования данного состояния.

Предметом споров уже длительное время остается роль глюкокортикостероидов (ГКС) в лечении тяжелых инфекций [34]. Для оценки эффективности терапии ГКС был проведен метаанализ 7 рандомизированных исследований, в которые включены 1703 пациента, получавшие дексаметазон в низких и высоких дозах, низкие дозы гидрокортизона и высокие дозы метилпреднизолона. Подавляющее большинство больных, которым назначались ГКС, получали кислородотерапию, некоторые из них находились в отделении интенсивной терапии [35]. Полученные данные свидетельствуют о том, что назначение системных ГКС у пациентов с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с обычным лечением или плацебо связано с более низкой 28-дневной смертностью от всех причин [36]. В частности, в исследовании RECOVERY обнаружено, что абсолютный риск смерти снизился на 12,1% среди тех, кому при рандомизации были назначены дексаметазон в низких дозах и инвазивная механическая вентиляция легких [34]. При этом следует учитывать, что серьезным и нередко встречающимся осложнением как краткосрочной, так и длительной терапии ГКС является развитие гипергликемии и стероид-индуцированного диабета. По различным данным, частота развития стероид-индуцированного диабета варьирует от 0,4% до 54%, а наиболее уязвимыми являются лица старше 65 лет [37]. Таким образом, ГКС необходимо применять разумно, учитывая соотношение риска и пользы. Оптимальной схемой терапии считается краткосрочный курс (до 10 дней) с постепенным снижением дозы препарата [38].

Не меньшее распространение получили блокаторы рецепторов ИЛ-6. Одним из широко используемых препаратов этой группы является олокизумаб — гуманизированное моноклональное антитело, относящееся к изотипу IgG4/каппа. Препарат селективно связывается с человеческим ИЛ-6, нейтрализуя его эффекты *in vivo* и *in vitro*. В России проведено ретроспективное исследование: 610 пациентов принимали в качестве средства упреждающей противовоспалитель-

ной терапии олокизумаб, 511 пациентов группы контроля получали стандартную терапию. В результате подтверждено положительное влияние олокизумаба на клинические и лабораторные показатели при COVID-19. У 89,8% пациентов, получавших олокизумаб, была выражена тенденция к снижению уровня СРБ по сравнению с 21,9% пациентов из группы стандартной терапии, на 1-е сутки наблюдения улучшалось общее состояние, нормализовалась температура тела [39]. Олокизумаб противопоказан беременным и кормящим женщинам, на фоне терапии возможно развитие инфекционных заболеваний.

Еще один мощный препарат — тоцилизумаб, моноклональное антитело, нацеленное как на растворимые, так и на мембранно-связанные формы рецептора ИЛ-6. Механизм действия заключается в блокировании рецептора ИЛ-6, тем самым предотвращается активация каскада реакций, запускаемых данным интерлейкином [40]. Тоцилизумаб широко используется в практическом здравоохранении и входит в клинические рекомендации, однако, исходя из данных крупных исследований [41, 42], его эффективность неоднозначна. Систематический обзор и метаанализ PRISMA, сравнивший применение тоцилизумаба и стандартную схему лечения более чем у 15 тыс. пациентов с COVID-19 в течение первых 8 месяцев пандемии, не продемонстрировал преимуществ тоцилизумаба в реальных условиях [41]. Согласно другому рандомизированному клиническому исследованию, применение тоцилизумаба снизило частоту потребности в неинвазивной и инвазивной вентиляции легких, а также риск летального исхода к 14-му дню лечения, однако разницы в смертности к 28-му дню лечения не было [42].

ТЕРАПИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, кроме этиотропной и патогенетической терапии инфекции, продолжают получать антигипертензивную, антиишемическую, антиаритмическую терапию. Ряд препаратов, используемых с этой целью, оказывает влияние на течение COVID-19.

Наибольшую распространенность в качестве препаратов для лечения сердечно-сосудистой патологии получили блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): ингибиторы АСЕ, блокаторы рецепторов ангиотензина II. Группа индийских ученых провела метаанализ, включивший 47 статей о влиянии блокаторов РААС на клинические исходы у пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией. Получены данные о том, что прием блокаторов РААС не влиял на смертность, но оказывал протективный эффект у пациентов с АГ [43].

Статины имеют плейотропные эффекты (уменьшение воспаления и окислительного стресса, улучшение эндотелиальной функции, ингибирование активации каскада свертывания крови), что может быть полезно пациентам, инфицированным SARS-CoV-2 [44, 45]. В исследование L. Masana и соавт. включены 2157 пациентов, 581 из которых получал статины. Фоновый прием препаратов пациентами данной группы снизил госпитальную смертность, коррелировал с более благоприятным прогнозом COVID-19 [46].

Важную роль в патогенезе коронавирусной инфекции играет эндотелиальная дисфункция. Обширный микротромбоз, спровоцированный и усугубленный эндотелиальной дисфункцией, может объяснить значительное повышение уровня D-димера и тромбоцитопению при тяжелой форме COVID-19 [47]. В соответствии с этими гематологическими

данными недавние отчеты показывают повышенный риск венозных и артериальных тромботических явлений при COVID-19 [48, 49]. Таким образом, терапия, направленная на улучшение эндотелиальной функции (ингибиторы ПААС или статины), может быть особенно полезна для предотвращения системных осложнений COVID-19. Основываясь на имеющихся данных, исследователи рекомендуют пациентам с COVID-19 продолжать прием ингибиторов ПААС и статинов при отсутствии строгих противопоказаний [50].

Кроме того, отмечено, что снижение смертности происходит при использовании промежуточной дозы антикоагулянтов по сравнению с профилактической. Продолжение дезагрегантной терапии у лиц, получавших эти препараты ранее, также может быть полезным при COVID-19 [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бесспорно, практикующему врачу в каждом конкретном случае следует оценивать человеческий организм как целостную

систему. Начиная составлять схему терапии, нужно соотносить возможные риски и пользу, принимать во внимание сопутствующую патологию, чтобы число возможных побочных эффектов и нежелательных реакций было минимальным. Необходимо ориентироваться на достижения и рекомендации научных обществ, полученный опыт и предложения действующих клинических рекомендаций, а также данные новых клинических исследований. Однако с учетом недостаточной изученности и весьма узкого арсенала препаратов, используемых с целью этиотропной и противовоспалительной терапии COVID-19, порой приходится назначать терапию off-label. Подобные решения всегда должны приниматься лечащим врачом совместно с командой врачей различных специальностей, в том числе клинических фармакологов. Данная коллегиальная работа сводит к минимуму возможность врачебной ошибки, позволяет взглянуть на сложный клинический случай с разных сторон и найти оптимальное терапевтическое решение для конкретного пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Malik Y.A. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays. J. Pathol.* 2020; 42(1): 3–11.
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 2020; 5(4): 536–44. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z
3. Wan Y., Shang J., Graham R. et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J. Virol.* 2020; 94(7): e00127–20. DOI: 10.1128/jvi.00127-20
4. Успенская Ю.А., Комлева Ю.К., Горина Я.В. и др. Полифункциональность CD147 и новые возможности для диагностики и терапии. *Сибирское медицинское обозрение.* 2018; 4: 22–30. [Uspenskaya Yu.A., Komleva Yu.K., Gorina Ya.V. et al. CD147 polyfunctionality and new diagnostic and therapy opportunities. *Siberian Medical Review.* 2018; 4: 22–30. (in Russian)]. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-22-30
5. Warren T.K., Jordan R., Lo M.K. et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature.* 2016; 531(7594): 381–5. DOI: 10.1038/nature17180
6. Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. М.; 2020. 48 с. [Nikiforov V.V., Kolobuhina L.V., Smetanina S.V. et al. New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention. М.; 2020. 48 p. (in Russian)]
7. Wang K.E., Chen W., Zhang Z. et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020; 5(1): 1–10. DOI: 10.1038/s41392-020-00426-x
8. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181(2): 271–80.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
9. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б. Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. Сообщение 1. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020; 12(1): 7–21. [Belyakov N.A., Rassohin V.V., Yastrebova E.B. Coronavirus infectious disease COVID-19. Nature of virus, pathogenesis, clinical manifestations. Report 1. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2020; 12(1): 7–21. (in Russian)]. DOI: 10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-21
10. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P. et al. Into the eye of the cytokine storm. *Microbi. Mol. Biol. Rev.* 2012; 76(1): 16–32. DOI: 10.1128/MMBR.05015-11
11. Галкин А.А., Демидова В.С. Центральная роль нейтрофилов в патогенезе синдрома острого повреждения легких (острый респираторный дистресс-синдром). *Успехи современной биологии.* 2014; 134(4): 377–94. [Galkin A.A., Demidova V.S. The central role of neutrophils in pathogenesis of acute lung injury syndrome (ALI/ARDS). *Biology Bulletin Reviews.* 2014; 134(4): 377–94. (In Russian)]
12. Herold S., Steinmueller M., von Wulffen W. et al. Lung epithelial apoptosis in influenza virus pneumonia: the role of macrophage-expressed TNF-related apoptosis-inducing ligand. *J. Exp. Med.* 2008; 205(13): 3065–77. DOI: 10.1084/jem.20080201
13. Zheng S., Fan J., Yu F. et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: retrospective cohort study. *BMJ.* 2020; 369: m1443. DOI: 10.1136/bmj.m1443
14. Wang W., Xu Y., Gao R. et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA.* 2020; 323(18): 1843–4. DOI: 10.1001/jama.2020.3786
15. Гудима Г.О., Хаитов Р.М., Кудлай Д.А. и др. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции. *Иммунология.* 2021; 42(3): 198–210. [Gudima G.O., Khaitov R.M., Kudlay D.A. et al. Molecular immunological aspects of diagnostics, prevention and treatment of coronavirus infection. *Immunology.* 2021; 42(3): 198–210. (in Russian)]. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210
16. van Kampen J.J., van de Vijver D.A., Fraaij P.L. et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat. Commun.* 2021; 12(1): 267. DOI: 10.1038/s41467-020-20568-4
17. Long D.R., Gombor S., Hogan C.A. et al. Occurrence and timing of subsequent severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reverse-transcription polymerase chain reaction positivity among initially negative patients. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 72(2): 323–326. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa722>
18. Li Q., Guan X., Wu P. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(13): 1199–1207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316
19. Zhao J., Yuan Q., Wang H. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(16): 2027–34. DOI: 10.1093/cid/ciaa344
20. Kanji J.N., Zelyas N., MacDonald C. et al. False negative rate of COVID-19 PCR testing: a discordant testing analysis. *Virol. J.* 2021; 18(1): 13. DOI: 10.1186/s12985-021-01489-0
21. Khan M.S., Shahid I., Anker S.D. et al. Cardiovascular implications of COVID-19 versus influenza infection: a review. *BMC Med.* 2020; 18(1): 403. DOI: 10.1186/s12916-020-01816-2
22. Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol. Ther.* 2020; 209: 107512. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512
23. Joshi S., Parkar J., Ansari A. et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 102: 501–8. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.069
24. Ghasemnejad-Berenji M., Pashapour S. Favipiravir and COVID-19: a simplified summary. *Drug Res. (Stuttg.).* 2021; 71(3): 166–70. DOI: 10.1055/a-1296-7935

25. Pizzorno A., Padey B., Dubois J. et al. In vitro evaluation of antiviral activity of single and combined repurposable drugs against SARS-CoV-2. *Antiviral Res.* 2020; 181: 104878. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104878
26. Williamson B.N., Feldmann F., Schwarz B. et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature.* 2020; 585(7824): 273–6. DOI: 10.1038/s41586-020-2423-5
27. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 — final report. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(19): 1813–1826. DOI: 10.1056/NEJMc2022236
28. Ader F., Bouscambert-Duchamp M., Hites M. et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect. Dis.* 2022; 22(2): 209–21. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00485-0
29. Камкин Е.Г. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14. Временные методические рекомендации М.; 2021. [Kamkin E.G. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 14 Interim Guidelines. М.; 2021. (in Russian)]
30. Malin J.J., Suárez I., Priesner V. et al. Remdesivir against COVID-19 and other viral diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 2020; 34(1): e00162–20. DOI: 10.1128/CMR.00162-20
31. Pinto D., Park Y.J., Beltramello M. et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature.* 2020; 583(7815): 290–5. DOI: 10.1038/s41586-020-2349-y
32. Gupta A., Gonzalez-Rojas Y., Juarez E. et al. Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385(21): 1941–1950. DOI: 10.1056/NEJMoa2107934
33. Brobst B., Borger J. Benefits and risks of administering monoclonal antibody therapy for coronavirus (COVID-19). *Treasure Island*; 2021.
34. Annane D., Bellissant E., Bollaert P.E. et al. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 12(12): :CD002243. DOI: 10.1002/14651858.CD002243.pub4
35. RECOVERY Collaborative Group; Horby P., Lim W.S. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 — preliminary report. *N. Engl. J. Med.* 2020; 384(8): 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
36. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Sterne J.A., Murthy S. et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA.* 2020; 324(13): 1330–41. DOI: 10.1001/jama.2020.17023
37. Rana M.A., Siddiqui M.H., Raza S. et al. Incidence of steroid-induced diabetes in COVID-19 patients. *Pakistan J. M. Health Sci.* 2021; 15(10): 2595–6.
38. Mishra G.P., Mulani J. Corticosteroids for COVID-19: the search for an optimum duration of therapy. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9(1): e8. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30530-0
39. Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Прибыткова О.В. и др. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19. *Терапевтический архив.* 2020; 92(12): 148–54. [Antonov V.N., Ignatova G.L., Pribytkova O.V. et al. Experience of olokizumab use in COVID-19 patients. *Therapeutic Archive.* 2020; 92(12): 148–54. (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200522
40. Scheinecker C., Smolen J., Yasothan U. et al. Tocilizumab. *Nat. Rev. Drug Dis.* 2009; 8(4): 273–4. DOI: 10.1038/nrd2863
41. Mahroum N., Watad A., Bridgewood C. et al. Systematic review and meta-analysis of tocilizumab therapy versus standard of care in over 15,000 COVID-19 pneumonia patients during the first eight months of the pandemic. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 18(17): 9149. DOI: 10.3390/ijerph18179149
42. Hermine O., Mariette X., Tharaux P.L. et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.* 2021; 181(1): 32–40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6820
43. Kaur U., Chakrabarti S.S., Patel T.K. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and region-specific variations in COVID-19 outcomes: findings from a systematic review and meta-analysis. *Ther. Adv. Drug Saf.* 2021; 12: 20420986211011345. DOI: 10.1177/20420986211011345
44. Minz M.M., Bansal M., Kasliwal R.R. Statins and SARS-CoV-2 disease: current concepts and possible benefits. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 14(6): 2063–2067. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.10.021
45. Ganjali S., Bianconi V., Penson P.E. et al. Commentary: statins, COVID-19, and coronary artery disease: killing two birds with one stone. *Metabolism.* 2020; 113: 154375. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154375
46. Masana L., Correig E., Rodríguez-Borjabad C. et al. Effect of statin therapy on SARS-CoV-2 infection-related mortality in hospitalized patients. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2020; 8(2): 157–164. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvaa128
47. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
48. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D. et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75(23): 2950–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
49. Poor H.D., Ventetuolo C.E., Tolbert T. et al. COVID-19 critical illness pathophysiology driven by diffuse pulmonary thrombi and pulmonary endothelial dysfunction responsive to thrombolysis. *Clin. Transl. Med.* 2020; 10(2): e44. DOI: 10.1002/ctm2.44
50. Nägele M.P., Haubner B., Tanner F.C. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis.* 2020; 314: 58–62. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014
51. Meizlish M.L., Goshua G., Liu Y. et al. Intermediate-dose anticoagulation, aspirin, and in-hospital mortality in COVID-19: a propensity score-matched analysis. *Am. J. Hematol.* 2021; 96(4): 471–9. DOI: 10.1002/ajh.26102

Поступила / Received: 02.02.2022

Принята к публикации / Accepted: 22.03.2022



Экономические аспекты лечения вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2

В.И. Вечорко^{1, 2}, Д.А. Сычёв¹, И.С. Кицул¹, Т.А. Чеботарёва¹

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

² ГБУЗ «Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести стоимостной анализ лечения пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, и на его основе разработать нозологические модели пациентов для совершенствования оплаты медицинской помощи.

Дизайн: статистико-экономическое исследование.

Материалы и методы. Объектом исследования явились 50 539 законченных случаев госпитализации пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, за период с марта 2020 г. по март 2021 г. на базе ГБУЗ «ГКБ № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ». Методом экспертных оценок выделены 5 нозологических моделей пациентов, для которых рассчитаны средние значения сроков лечения, их доверительные границы (при вероятности безошибочного прогноза 95%) и стоимостные параметры на основе фактических затрат (стоимость одного койко-дня и законченного случая лечения).

Результаты. Подтверждена гипотеза, согласно которой корректный анализ фактических затрат на лечение и точность их прогнозирования напрямую зависят от дифференциации случаев лечения пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, по нозологическим моделям пациентов, нозологическим формам, входящим в них, и степени тяжести состояния. Разработаны нозологические модели пациентов, определен диапазон стоимости их лечения и рассчитаны соответствующие относительные коэффициенты.

Заключение. Затраты на лечение пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, необходимо анализировать и планировать в зависимости от нозологических моделей, сгруппированных по принципу общности этиологии заболевания, наличия или отсутствия осложнений (пневмонии), наличия конкурирующего заболевания и хирургического вмешательства, степени тяжести состояния больных. Наиболее затратным является лечение пациентов с COVID-19, осложненным пневмонией, в сочетании с хирургическим вмешательством.

Ключевые слова: стоимость лечения, нозологическая модель, SARS-CoV-2, вирусная пневмония.

Вклад авторов: Вечорко В.И. — сбор материалов исследования, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Сычёв Д.А. — коррекция дизайна исследования, внесение изменений в обсуждение и заключение, утверждение рукописи для публикации; Кицул И.С. — разработка дизайна исследования, интерпретация данных, подготовка заключения; Чеботарёва Т.А. — интерпретация данных и их обсуждение, коррекция рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Вечорко В.И., Сычёв Д.А., Кицул И.С., Чеботарёва Т.А. Экономические аспекты лечения вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Доктор.Ру. 2022; 21(2): 46–50. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-46-50



Economic Aspects of the Management of SARS-CoV-2-caused Viral Pneumonia

V.I. Vechorko^{1, 2}, D.A. Sychev¹, I.S. Kitsul¹, T.A. Chebotareva¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education at the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1 Barrikadnaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

² State Budgetary Institution of Department of Health of Moscow — Municipal Clinical Hospital No.15 named after O.M. Filatov of Department of Health of Moscow; 23 Veshnyakovskaya Str., Moscow, Russian Federation 11539

ABSTRACT

Study Objective: To conduct a cost analysis of the management of patients with viral pneumonia caused by SARS-CoV-2, and to develop nosological models of patients in order to optimise medical fees.

Study Design: Statistical and economic study.

Material and Methods. We studied 50,539 completed hospitalisations of patients with viral pneumonia caused by SARS-CoV-2 during a period from March 2020 to March 2021 in Municipal Clinical Hospital No. 15 named after O.M. Filatov. Using an expert evaluation, we found out

Вечорко Валерий Иванович — к. м. н., профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; главный врач ГБУЗ «ГКБ № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ». 11539, Россия, г. Москва, ул. Вешняковская, д. 23. eLIBRARY.RU SPIN: 3192-2421. <https://orcid.org/0000-0003-3568-5065>. E-mail: gkb15@zdrav.mos.ru

Сычёв Дмитрий Алексеевич — член-корреспондент РАН, профессор РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала, научный руководитель Центра трансляции доказательных медицинских знаний Института методологии профессионального развития ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4525-7556, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>. E-mail: dimasychev@mail.ru

Кицул Игорь Сергеевич — профессор РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 664079, Россия, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, д. 100. eLIBRARY.RU SPIN: 7330-9762. <https://orcid.org/0000-0001-6745-3862>. E-mail: zdravirk@mail.ru

Чеботарёва Татьяна Александровна (автор для переписки) — профессор кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, д. м. н., профессор. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1053-8790. <https://orcid.org/0000-0002-6607-3793>. E-mail: t_sheina@mail.ru

5 nosological models of patients and calculated mean duration of hospitalisation, confidence intervals (95% CI), and fee parameters using actual costs (cost of one bed-day and completed therapy).

Study Results. We managed to prove the hypothesis, according to which correctness of analysis of actual costs of therapy and precise prognosis depend on the differentiation of cases of SARS-CoV-2-caused viral pneumonia using nosological models of a patient, nosological forms, and disease severity. We developed nosological models of a patient; identified a range of cost of therapy; and calculated corresponding relative factors.

Conclusion. The cost of management of patients with viral pneumonia caused by SARS-CoV-2 should be analysed and planned depending on nosological models grouped on the basis of common causation of the disease, presence or absence of complications (pneumonia), presence of comorbidities and surgeries, and condition of patients. The most expensive is the management of patients with COVID-19 and pneumonia and surgery.

Keywords: cost of management, nosological model, SARS-CoV-2, viral pneumonia.

Contributions: Vechorko, V.I. — collection of materials of the study, data analysis and interpretation, statistical data processing, text of the article; Sychev, D.A. — design editing, amendments to discussion and conclusion, approval of the manuscript; Kitsul, I.S. — study design, data interpretation, preparation of the conclusion; Chebotareva, T.A. — data interpretation and discussion, editing of the manuscript.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Vechorko V.I., Sychev D.A., Kitsul I.S., Chebotareva T.A. Economic Aspects of the Management of SARS-CoV-2-caused Viral Pneumonia. Doctor.Ru. 2022; 21(2): 46–50. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-46-50

ВВЕДЕНИЕ

В марте 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), вызванного коронавирусом типа 2 (SARS-CoV-2), введя термин «коронавирусная болезнь 2019» (COVID-19). В этих условиях российская система здравоохранения столкнулась с серьезнейшими вызовами, повлекшими необходимость экстренного реагирования, срочной мобилизации, структурной и институциональной перестройки в отрасли, перераспределения и выделения дополнительных ресурсов и многих других мер [1–4]. Система оказания медицинской помощи перешла в режим функционирования в условиях чрезвычайной эпидемической ситуации. Перед многими государственными институтами была поставлена задача в кратчайшие сроки принять все необходимые меры по предупреждению распространения данной инфекции, а перед органами и учреждениями здравоохранения — создать необходимые условия для оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19 [5]. Основным организационным решением для удовлетворения все возрастающей потребности в оказании медицинской помощи в стационарных условиях пациентам с новой коронавирусной инфекцией явилось репрофилирование действующих многопрофильных больниц в «ковидные госпитали» [6, 7]. Данный процесс осуществлялся эмпирическим путем, поскольку опыта такого широкомасштабного задействования мощностей больничных учреждений в качестве инфекционных госпиталей в новейшей истории отечественного здравоохранения не было. Это потребовало разработки организационного, информационного, управленческого и экономического обеспечения их деятельности.

Главное осложнение новой коронавирусной инфекции — вирусная пневмония, вызванная SARS-CoV-2, которая сама по себе или в сочетании с другой патологией определяет основную потребность в специализированной медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях, и имеет наибольший удельный вес в структуре всех госпитализаций [8, 9].

Одним из важнейших условий адекватной организации медицинской помощи при данной патологии является изучение затрат на ее оказание с тем, чтобы обеспечить медицинские организации необходимыми ресурсами, соответствующими истинной потребности. Анализ доступной литературы показал, что к настоящему моменту отсутствуют исследования, посвященные изучению стоимостных параметров лечения вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. В условиях впервые возникшей эпидемии COVID-19 данное направление деятельности медицинских организаций

является крайне актуальным, так как позволяет решить следующие задачи:

- определение фактических затрат на лечение пациентов дифференцированно по нозологическим единицам с учетом сочетанности патологии;
- определение затрат на единицу объема медицинской помощи;
- экономически обоснованное распределение затрат между подразделениями медицинской организации;
- корректировка стоимости лечения в условиях постоянно меняющихся подходов к диагностике и лечению COVID-19 (новые научные данные, периодически обновляемые временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ);
- объективная оценка состава трудовых, материальных и финансовых ресурсов в условиях чрезвычайной эпидемической ситуации;
- планирование затрат на оказание медицинской помощи при изучаемой патологии в условиях репрофилирования деятельности стационара;
- поиск резервов повышения эффективности оказания медицинской помощи;
- подготовка и обоснование принимаемых управленческих решений в области финансово-хозяйственной деятельности;
- анализ эффективности принятых управленческих решений и ряд других.

Цель исследования: провести стоимостной анализ лечения пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, и на его основе разработать нозологические модели пациентов для совершенствования оплаты медицинской помощи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе крупнейшего в стране многопрофильного стационара, репрофилированного под «ковидный госпиталь», в период с марта 2020 г. по март 2021 г. В качестве объекта исследования выступили 50 539 законченных случаев госпитализации пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2. Использован сплошной метод исследования. Пациенты разделены на группы по степени тяжести состояния при поступлении в стационар и по месту оказания медицинской помощи (инфекционное отделение или ОПИТ). Для данных групп рассчитаны средние значения сроков лечения ($M \pm m$), их доверительные границы (при вероятности безошибочного прогноза 95%).

Было выдвинуто предположение, что для точного и полноценного экономического анализа и в целях прогнозирования затрат на лечение в рамках настоящего исследования необходимо произвести дифференциацию случаев лечения в зависимости от нозологической модели пациента и нозологической формы.

Методом экспертных оценок все случаи лечения с учетом специфики базы исследования были сгруппированы в 5 нозологических моделей пациентов. При этом использован принцип группировки, базирующийся на общности этиологии заболевания, наличии или отсутствии осложнений (пневмонии), конкурирующего заболевания и хирургического вмешательства.

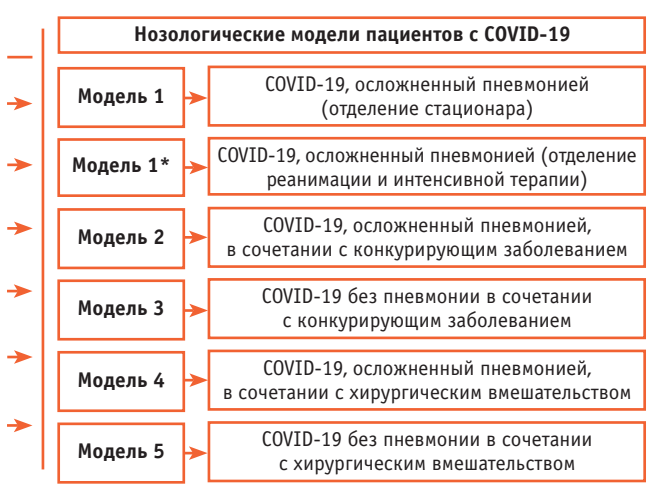
После идентификации представленных выше нозологических моделей был произведен расчет соответствующих им средних значений длительности стационарного лечения пациентов и их ДИ. Для определения последних использована вероятность безошибочного прогноза, составляющая 95% и являющаяся достаточной для медико-биологических исследований. Далее были произведены расчеты стоимости одного койко-дня и законченного случая лечения по каждой нозологической модели. Обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica (версия 10.0). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составил $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование совокупности нозологических моделей пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, получающих медицинскую помощь в условиях перепрофилированного многопрофильного стационара, представлено на рисунке 1.

Нозологическая модель 1 представляет собой группу пациентов с COVID-19, осложненным пневмонией, дифференцированную в зависимости от степени тяжести его течения. Вторым критерием дифференциации в данном случае является место оказания медицинской помощи: инфекционное отделение стационара или ОПИТ. Как показал наш анализ, оба этих критерия оказывают существенное влияние на длительность пребывания в стационаре, летальность и стоимость лечения.

Рис. 1. Нозологические модели пациентов с COVID-19, получающих медицинскую помощь в условиях перепрофилированного многопрофильного стационара
Fig. 1. Nosological models of patients with a new coronavirus infection COVID-19 receiving medical care in a repurposed multidisciplinary hospital



После идентификации представленных выше нозологических моделей был произведен расчет соответствующих им средних значений длительности стационарного лечения пациентов и их доверительных границ (табл. 1).

Наибольшую длительность лечения демонстрирует модель 4, что определяется влиянием двух основных факторов: наличием пневмонии и оперативным вмешательством, сопровождающимся предоперационной подготовкой и послеоперационным периодом. Последнее место при оценке продолжительности лечения занимает нозологическая модель 1* — COVID-19, осложненный пневмонией, при котором лечение осуществляется в условиях ОПИТ. Низкая длительность лечения в ОПИТ определяется высокими показателями летальности в данной группе пациентов.

Таким образом, длительность лечения в нозологических моделях варьировалась. Нозологические формы были логически объединены в данные группы по принципу клинической общности. Наличие или отсутствие пневмонии стало одним из ключевых критериев, так как она является основным осложнением коронавирусной инфекции COVID-19 и преимущественно определяет структуру госпитализаций.

Далее нами были произведены расчеты стоимостных показателей (стоимость одного койко-дня и стоимость законченного случая лечения) по каждой нозологической модели (табл. 2).

Анализируя среднюю стоимость законченных случаев лечения, можно констатировать, что лидирующие позиции занимают нозологические модели 4, 5 и 2.

Для наглядности мы пересчитали полученные данные средней стоимости лечения в относительные коэффициенты, где за 1,0 была принята нозологическая модель 1 — COVID-19, осложненный пневмонией, при лечении в условиях инфекционного отделения стационара (рис. 2).

Рисунок 2 убедительно демонстрирует, что наиболее затратным является лечение пациентов нозологической модели 4 — COVID-19, осложненный пневмонией, в сочетании с хирургическим вмешательством. Относительный коэффициент изменения стоимости лечения в данном случае составляет 2,7, то есть в 2,7 раза дороже обходится лечение пациентов с данной моделью, чем больных, получающих лечение в инфекционном отделении стационара по поводу COVID-19, осложненного пневмонией.

Далее относительный коэффициент стоимости выделяется у нозологической модели 5 — COVID-19 без пневмонии

Таблица 1 / Table 1

Средняя длительность лечения при разных нозологических моделях пациентов с COVID-19
The average duration of treatment and its confidence limits in different nosological models in patients with COVID-19

Нозологические модели	Средняя длительность лечения, дни, $M \pm m$	95%-ный доверительный интервал, $M \pm 2,6 \times m$
Модель 1	7,62 ± 0,44	6,48–9,06
Модель 1*	1,91 ± 0,37	0,95–2,87
Модель 2	9,73 ± 0,52	8,33–11,13
Модель 3	7,87 ± 0,41	6,80–8,94
Модель 4	13,0 ± 0,62	11,39–14,61
Модель 5	9,2 ± 0,68	7,47–11,01

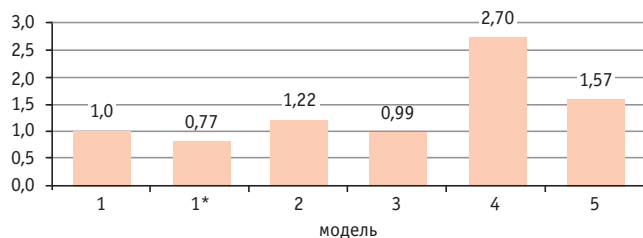
Стоимостные характеристики лечения при разных нозологических моделях пациентов с COVID-19 (в масштабе цен 2020 г.)

Cost characteristics of treatment of patients with COVID-19 with different nosological models (on the scale of 2020 prices)

Нозологическая модель	Стоимость 1 койко-дня, руб.			Стоимость законченного случая, руб.		
	max	min	средняя	max	min	средняя
Модель 1	15726,3	11247,9	13226,8	109768,7	78510,3	92322,3
Модель 1*	71517,3	23673,0	47595,2	106527,8	35261,8	70894,8
Модель 2	13226,8	9899,3	11562,8	128465,9	96174,4	112306,6
Модель 3	13341,1	10147,6	11744,3	103765,7	78926,9	91346,9
Модель 4	22557,8	17586,2	20072,2	280440,4	218632,2	249536,3
Модель 5	19241,1	12530,3	16148,25	173128,9	117463,4	144666,8

Рис. 2. Относительные коэффициенты изменения стоимости законченного случая лечения при разных нозологических моделях пациентов с COVID-19

Fig. 2. Relative coefficients of change in the cost of a completed case of treatment of patients with a new coronavirus infection COVID-19 with different nosological models



в сочетании с хирургическим вмешательством. Модели 4 и 5 являются наиболее затратными, что обусловлено присутствием в них хирургического вмешательства. Именно этот факт необходимо учитывать при финансировании перепрофилированных медицинских организаций, оказывающих помощь пациентам с COVID-19 с сочетанной патологией, требующей хирургического лечения.

Наименьшая стоимость законченного случая лечения по относительному коэффициенту выявлена в нозологической модели 1* (COVID-19, осложненный пневмонией, при лечении в ОРИТ) — 0,77. В данном случае низкие затра-

ты на законченный случай лечения в ОРИТ определяются высокими показателями летальности, непродолжительным пребыванием пациентов в этом медицинском подразделении. Лечение в ОРИТ само по себе является самым дорогим, если оценивать стоимость единицы объема медицинской помощи — койко-дня. По данным *таблицы 1*, затраты на 1 койко-день при нозологической модели 1* составляют 47595,2 руб. в масштабе цен 2020 г.

Сопоставимую стоимость законченного случая лечения с моделью 1 имеет нозологическая модель 3 (COVID-19 без пневмонии в сочетании с конкурирующим заболеванием), ее относительный коэффициент изменения стоимости составляет 0,99. В нозологической модели 2 (COVID-19, осложненный пневмонией, в сочетании с конкурирующим заболеванием) данный коэффициент составил 1,22.

Опираясь на анализ относительной стоимости лечения при разных нозологических моделях, можно сделать вывод о влиянии на ее увеличение трех основных факторов: хирургического вмешательства, конкурирующей патологии и пневмонии.

На следующем этапе нами были произведены расчеты стоимостных характеристик основных нозологических форм, входящих в каждую нозологическую модель. В *таблице 3* приведен пример данных расчетов по нозологической модели 1.

В ОРИТ при нозологической модели 1 выявлена самая высокая стоимость лечения при пересчете на 1 койко-день: 32827,99 руб. при тяжелой степени заболевания и 62362,41 руб. при крайне тяжелой степени.

Стоимостные характеристики лечения пациентов с COVID-19 при нозологической модели 1 (COVID-19, осложненный пневмонией) (в масштабе цен 2020 г.)

Cost characteristics of treatment of patients with COVID-19 in the first nosological model (COVID-19 complicated by pneumonia) (on the scale of 2020 prices)

Степень тяжести	Место проведения лечения	Средняя длительность лечения, дни	Средняя стоимость 1 койко-дня, руб.	Средняя стоимость законченного случая, руб.
Легкая степень	Отделение стационара	3,45	11181,72	38576,96
Средняя степень	Отделение стационара	18,1	11974,80	216743,88
Тяжелая степень	Отделение стационара	1,31	16523,89	21646,30
Тяжелая степень	Отделение реанимации и интенсивной терапии	3,41	32827,99	116211,11
Крайне тяжелая степень	Отделение реанимации и интенсивной терапии	0,41	62362,41	25568,59

Стоимость законченного случая лечения пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, в инфекционном отделении стационара наиболее высокая при средней степени тяжести (216743,88 руб.). Продолжительность лечения при данном нозологическом варианте наибольшая. Самая низкая стоимость при лечении в условиях отделения стационара — при тяжелой степени пневмонии (21646,30 руб.). В данном случае низкие затраты на лечение определяются малой продолжительностью пребывания пациентов в стационаре за счет их высокой летальности и частого перевода в ОПИТ.

Стоимость законченного случая лечения в ОПИТ наиболее высока при тяжелой степени вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, — 116211,11 руб. при средней длительности пребывания на реанимационной койке 3,41 дня. Затраты на случай лечения пневмонии крайне тяжелой степени в ОПИТ значительно ниже, чем при тяжелой, — 25568,59 руб. Это связано с очень малой средней продолжительностью лечения в данном случае (0,41 дня).

Лечение вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, в инфекционном отделении стационара при легкой степени обходится в 38576,96 руб.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами произведены расчеты стоимости всех законченных случаев лечения по каждой нозологической модели. Данные расчеты легли в основу формирования локальных медико-экономических стандартов (стандарт медицинской помощи в сочетании с его стоимостной частью). Поскольку финансирование медицинской помощи при COVID-19 осуществляется на основе оплаты по законченному случаю, без дифференциации по нозологическим формам, то в целях внутренне-

го экономического анализа, оптимизации планирования финансово-хозяйственной деятельности медицинской организации и необходимых ресурсов разработка данных медико-экономических стандартов оправдана.

Стандарты по лечению пациентов с COVID-19 пока в нашей стране отсутствуют. Медицинские организации и врачи в качестве основы для выбора тактики лечения используют временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», утверждаемые и пересматриваемые Министерством здравоохранения РФ. Вместе с тем наличие стандартов медицинской помощи при COVID-19 является необходимым условием для оказания медицинской помощи надлежащего объема и качества и ее экономического обоснования.

Таким образом, расчеты стоимости лечения пациентов с COVID-19 должны базироваться на нозологических моделях пациентов и соответствующих им медико-экономических стандартах, что позволяет дифференцированно и адекватно планировать затраты на лечебно-диагностические мероприятия при новой коронавирусной инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Затраты на лечение пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, необходимо анализировать и планировать в зависимости от нозологических моделей, сформированных по принципу общности этиологии заболевания, наличия или отсутствия осложнений (пневмонии), конкурирующего заболевания и хирургического вмешательства, степени тяжести состояния пациентов. Наиболее затратным является лечение больных с COVID-19, осложненным пневмонией, в сочетании с хирургическим вмешательством.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Львов Д.К., Альховский С.В. Истоки пандемии COVID-19: экология и генетика коронавирусов (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (подрод Sarbecovirus), MERS-CoV (подрод Merbecovirus). *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(2): 62–70. [Lvov D.K., Alkhovskiy S.V. Source of the COVID-19 pandemic: ecology and genetics of coronaviruses (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (subgenus Sarbecovirus), and MERS-CoV (subgenus Merbecovirus). *Problems of Virology*. 2020; 65(2): 62–70. (in Russian)]. DOI: 10.36233/0507-4088-2020-65-2-62-70
2. Мурашко М.А. Организация оказания медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Вестник Росздравнадзора*. 2020; 4: 6–14. [Murashko M.A. Organization of medical care for patients with new coronavirus infection COVID-19. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2020; (4): 6–14. (in Russian)]. DOI: 10.35576/2070-7940-2020-4-6-14
3. Самойлова А.В. Деятельность Росздравнадзора в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Вестник Росздравнадзора*. 2020; 4: 23–31. [Samoilova A.V. Roszdravnadzor activities during the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2020; 4: 23–31. (in Russian)]. DOI: 10.35576/2070-7940-2020-4-23-31
4. Стародубов В.И., Кадыров Ф.Н., Обухова О.В. и др. Влияние коронавируса COVID 19 на ситуацию в российском здравоохранении. *Менеджер здравоохранения*. 2020; 4: 59–71. [Starodubov V.I., Kadyrov F.N., Obuhova O.V. et al. The effect of coronavirus COVID-19 on the situation in Russian healthcare. *Health Manager*. 2020; 4: 58–71. (in Russian)]
5. Есипов А.В., Алехнович А.В., Абушинов В.В. COVID-19: первый опыт оказания медицинской помощи и возможные решения проблемных вопросов. *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2020; 1: 5–8. [Esipov A.V., Alekhovich A.V., Abushinov V.V.

COVID-19: first experience in providing medical care and possible solutions to problems (review). *Hospital Medicine: Science and Practice*. 2020; 1: 5–8. (in Russian)]

6. Карпов О.Э., Орлова О.А., Гусарова В.Г. и др. Организация оказания медицинской помощи в федеральном многопрофильном медицинском учреждении в условиях пандемии. *Вестник Росздравнадзора*. 2020; 4: 67–75. [Karpov O.E., Orlova O.A., Gusarova V.G. et al. Medical care management in a federal multidisciplinary medical clinic in a pandemic. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2020; 4: 67–75. (in Russian)]. DOI: 10.35576/2070-7940-2020-4-67-75
7. Хатьков И.Е., Ли И.А., Минаева О.А. и др. Особенности организации работы многопрофильного стационара в условиях пандемии, вызванной новым коронавирусом COVID 19. *Менеджер здравоохранения*. 2020; 8: 27–34. [Hat'kov I.E., Li I.A., Minaeva O.A. et al. Organization of tertiary hospital functioning during novel coronavirus pandemic. *Health Manager*. 2020; 8: 27–34. (in Russian)]. DOI: 10.37690/1811-0185-2020-8-27-34
8. Турин И.Е., Струтынская А.Д. Визуализация изменений в легких при коронавирусной инфекции (обзор литературы и собственные данные). *Пульмонология*. 2020; 30(5): 658–70. [Turin I.E., Strutyinskaya A.D. Imaging of lung pathology in COVID-19 (literature review and own data). *Pulmonology*. 2020; 30(5): 658–670. (in Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-658-670
9. Фурман Е.Г., Репецкая М.Н., Корякина И.П. Поражение нижних дыхательных путей и легких при коронавирусной инфекции COVID-19 у детей и взрослых: сходства и отличия (обзор литературы). *Пермский медицинский журнал*. 2020; 37(2): 5–14. [Furman E.G., Repetskaya M.N., Koryukina I.P. Lower airways and lungs affection in coronavirus infection COVID-19 among children and adults: similarities and differences (review of literature). *Perm Medical Journal*. 2020; 37(2): 5–14. (in Russian)]. DOI: 10.17816/pmj3725-14

Поступила / Received: 11.02.2022

Принята к публикации / Accepted: 15.03.2022

Прогностические модели риска развития интрадиализной гипертензии: роль параметров артериальной ригидности

А.С. Токарева¹, Н.Ю. Боровкова¹, Н.Ю. Линёва², И.В. Полякова¹

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Нижний Новгород

² ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»; Россия, г. Нижний Новгород

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — уточнить прогностическое значение параметров артериальной ригидности в развитии интрадиализной гипертензии (ИДГ) у пациентов на программном гемодиализе (ГД).

Дизайн: проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 45 пациентов на программном ГД. В качестве критерия ИДГ использовалось повышение систолического артериального давления (АД) > 10 мм рт. ст. после процедуры ГД более чем в 4 из 6 сеансов в период, предшествующий проведению суточного мониторирования АД (СМАД). Показатели артериальной ригидности оценивали с помощью прибора СМАД. Фиксировали демографические данные пациентов и данные объективного обследования, лабораторные показатели, стаж ГД, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, проводимую лекарственную терапию.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 51 [41; 61] год, стаж ГД — 4,5 [1,1; 7,8] года. ИДГ имела место у 20 пациентов и, по данным многофакторного корреляционного анализа, была ассоциирована с возрастом пациента (относительный риск (ОР) = 3,78; 95%-ный доверительный интервал (ДИ): 1,29–11,04) и индексом аугментации (augmentation index, AIx) (ОР = 7,75; 95%-ный ДИ: 2,65–22,7). Обратная корреляция наблюдалась между развитием ИДГ и временем распространения отраженной волны (reflection wave transmission time, RWTT_{100–60}) (ОР = 0,27; 95%-ный ДИ: 0,14–0,53), наличием диабетической нефропатии (ОР = 0,34; 95%-ный ДИ: 0,094–1,251), остаточным диурезом (ОР = 0,43; 95%-ный ДИ: 0,21–0,87) и уровнем альбумина (ОР = 0,12; 95%-ный ДИ: 0,02–0,79). При этом включение в математическую модель параметров артериальной ригидности повышало ее предиктивную способность с AUC = 0,886 до AUC = 0,978.

Заключение. В настоящем исследовании показателей артериальной ригидности AIx $\geq -6,5\%$ и RWTT_{100–60} $\leq 134,5$ м/с были ассоциированы с большей частотой ИДГ, что может свидетельствовать о ведущей роли прогрессирующей артериальной ригидности в развитии интрадиализных сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: гемодиализ, интрадиализная гипертензия, артериальная ригидность.

Вклад авторов: Токарева А.С. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Боровкова Н.Ю., Линёва Н.Ю. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Полякова И.В. — обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Токарева А.С., Боровкова Н.Ю., Линёва Н.Ю., Полякова И.В. Прогностические модели риска развития интрадиализной гипертензии: роль параметров артериальной ригидности. Доктор.Ру. 2022; 21(2): 51–55. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-51-55

Prediction Models of Intradialytic Hypertension: The Role of Arterial Stiffness Parameters

A.S. Tokareva¹, N.Yu. Borovkova¹, N.Yu. Lineva², I.V. Polyakova¹

¹ Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10/1 Minin and Pozharsky Str., Nizhny Novgorod, Russian Federation 613005

² N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital; 190 Rodionov Str., Nizhny Novgorod, Russian Federation 603093

ABSTRACT

Study Objective: To define the predictive value of arterial stiffness parameters in the development of intradialytic hypertension (IDH) in patients undergoing long-term HD.

Study Design: Prospective study.

Токарева Анастасия Сергеевна (автор для переписки) — ассистент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики имени В.Г. Возгралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. eLIBRARY.RU SPIN: 6985-7342. <https://orcid.org/0000-0003-0640-6848>. E-mail: toktokareva@gmail.com

Боровкова Наталья Юрьевна — д. м. н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики имени В.Г. Возгралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. eLIBRARY.RU SPIN: 4662-4940. <https://orcid.org/0000-0001-7581-4138>. E-mail: borovkov-nn@mail.ru

Линёва Наталья Юрьевна — заведующая отделением диализа и гравитационной хирургии крови ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко». 603093, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190. <https://orcid.org/0000-0002-2900-5986>. E-mail: lineva_natalja@rambler.ru

Полякова Ирина Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики имени В.Г. Возгралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. eLIBRARY.RU SPIN: 3775-3346. <https://orcid.org/0000-0003-4649-2437>. E-mail: iv-poliakova@yandex.ru



Material and Methods. The prospective study included 45 patients undergoing long-term HD. An IDH criterion was an increase in systolic blood pressure >10 mm Hg after the HD in more than 4 out of 6 sessions during the period preceding 24-hour blood pressure monitoring (24BPM). Arterial stiffness parameters were assessed using a Vasotens-24 BPLab software package (by Peter Telegin, Russia). We recorded the demographics of patients and physical examination results, lab test results, duration of HD, concomitant cardiovascular diseases, and medications taken. For data analysis we used Statistics 26 application package (IBM SPSS).

Study Results. The mean age of patients was 51 [41; 61] years old; HD duration was 4.5 [1.1; 7.8] years. IDH was recorded in 20 patients; the multivariate correlation analysis showed that IDH was associated with the patients' age (HR = 3.78; 95% CI 1.29–11.04), with the augmentation index AIx (HR = 7.75; 95% CI 2.65–22.7). Inverse correlation was observed between IDH development and reflection wave transmission time — RWTT_{100–60} (HR = 0.27; 95% CI 0.14–0.53), presence of diabetic nephropathy (HR = 0.34; 95% CI 0.094–1.251), residual diuresis (HR = 0.43; 95% CI 0.21–0.87), and albumin level (HR = 0.12; 95% CI 0.02–0.79). Inclusion of arterial stiffness parameters into the mathematical model increased its predictive ability from AUC = 0.886 to AUC = 0.978.

Conclusion. In this study, AIx ≥ –6.5% and RWTT_{100–60} ≤ 134.5 m/s were associated with a higher frequency of IDH, which can be a sign of the leading role of progressive artery stiffness in the development of intradialytic cardiovascular complications.

Keywords: hemodialysis, intradialytic hypertension, arterial stiffness.

Contributions: Tokareva, A.S. — clinical material collection, data analysis and interpretation, statistical data processing, text of the article; Borovkova, N.Yu., Lineva, N.Yu. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Polyakova, I.V. — thematic publications reviewing, statistical data processing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Tokareva A.S., Borovkova N.Yu., Lineva N.Yu., Polyakova I.V. Prediction Models of Intradialytic Hypertension: The Role of Arterial Stiffness Parameters. Doctor.Ru. 2022; 21(2): 51–55. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-51-55

ВВЕДЕНИЕ

Для большинства пациентов, получающих лечение программным гемодиализом (ГД), характерна специфическая картина изменений АД в течение интрадиализного и междиализного периодов. Так, АД прогрессивно увеличивается между процедурами заместительной почечной терапии и стремительно снижается во время сеанса ультрафильтрации [1]. Тем не менее около 8–13% пациентов на ГД имеют аномальный гемодинамический ответ с повышением АД во время или сразу после сеанса ГД [2, 3]. Описанное явление получило название интрадиализной гипертензии (ИДГ).

ИДГ не только усложняет контроль АД, способствуя прогрессированию гипертрофии ЛЖ [4] и снижая эффективность заместительной почечной терапии у пациентов на ГД, но и является самостоятельным фактором риска общей летальности и смертности от сердечно-сосудистых причин [5, 6]. Так, в исследовании С.У. Yang и соавт. повышение интрадиализного систолического АД (САД) более чем на 5 мм рт. ст. было ассоциировано с почти четырехкратным увеличением риска общей смертности (ОР = 3,93; 95%-ный ДИ: 1,42–10,85) [7]. В более крупном исследовании, основанном на ретроспективном анализе амбулаторных карт 37 094 пациентов на ГД, наличие ИДГ отражалось не только на смертности больных, но и на возросшем риске их госпитализации (ОР = 1,42; 95%-ный ДИ: 1,26–1,62).

Практическая значимость профилактики данного осложнения очевидна, но патофизиологические механизмы ИДГ остаются предметом дискуссий. В качестве потенциальных причин ИДГ рассматриваются процессы макрососудистого ремоделирования артерий и эндотелиальная дисфункция, лежащие в основе высокой артериальной ригидности [8].

Цель исследования — уточнить прогностическое значение параметров артериальной ригидности в развитии ИДГ у пациентов на программном ГД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с поставленной целью в период с января 2019 г. по февраль 2020 г. на базе отделения диализа и грави- тационной хирургии крови ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» обследованы 45 пациентов в возрасте 24–68 лет. Все пациенты получали заместительную почечную терапию методом программного ГД: по 3 сеанса в неделю, каждый сеанс длитель-

ностью 4,0–4,5 ч в день в бикарбонатном режиме, сосудистый доступ — артериовенозная фистула. Из исследования исключались пациенты со стажем ГД менее 3 мес, а также с величиной $eKt/V^1 < 1,2$. В качестве критерия ИДГ служило повышение САД > 10 мм рт. ст. после процедуры ГД более чем в 4 из 6 сеансов в период, предшествующий проведению суточно- го мониторинга АД (СМАД).

Показатели артериальной ригидности определяли с помощью прибора СМАД с использованием программного комплекта Vasotens-24 BPLab (ООО «Петр Телегин», Россия). Оценивали индекс аугментации (augmentation index, AIx), оценочную скорость пульсовой волны в аорте (aortic pulse wave velocity, PWVao), время распространения отраженной волны (reflection wave transmission time, RWTT), индекс ригидности артерий (arterial stiffness index, ASI). Фиксировали демографические данные пациентов и данные объективного обследования, ряд лабораторных показателей, стаж ГД, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, проводимую лекарственную терапию с акцентом на диализируемость лекарственных препаратов. С учетом влияния повышенного уровня АД на показатели ригидности сосудистой стенки дополнительно рассчитывали величины, приведенные к САД 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 уд/мин: RWTT_{100–60}, PWVao_{100–60}, ASI_{100–60}. Была также унифицирована величина AIx с помощью показателя AIx₇₅, приведенного к ЧСС 75 уд/мин.

Для оценки способности препаратов проходить через диализные мембраны использовали официальные инструкции к лекарственным веществам, а также специализированные рекомендации по диализируемости лекарственных препаратов [9].

Анализ полученных данных выполнен с использованием пакета прикладных программ Statistics 26 (IBM SPSS). Нормальность распределения переменных оценивали с помощью теста Шапиро — Уилка. Для проверки статистической значимости различий данных номинативного характера применяли точный критерий Фишера, количественных данных — U-критерий Манна — Уитни. Проводился анализ с оценкой силы связи между показателями с помощью корреляционного коэффициента Пирсона для количественных данных и коэффициента Спирмена для данных, представленных в ранговой шкале; ОР в многофакторной логистической регрессии рассчитывали с учетом 95%-ного ДИ. При значении $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

¹ Эквилиброванный показатель коэффициента очищения Kt/V по мочеvine.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов составил 51 [41; 61] год, стаж ГД — 4,5 [1,1; 7,8] года. Соотношение полов было почти равным: 23 мужчины и 22 женщины. ИДГ встречалась у 20 пациентов на ГД, которые составили основную группу. Группа контроля — 25 больных с адекватным интрадиализным гемодинамическим профилем. Обе группы были сопоставимы по полу, показателям эффективности ГД, сопутствующим сердечно-сосудистым заболеваниям, объему ультрафильтрации, стажу ГД. Препараты с высоким диализным клиренсом применялись у 42% пациентов (в 62% случаев — β-адреноблокаторы, в 38% — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента).

По данным однофакторного корреляционного анализа, больные с ИДГ были старше, чаще получали высокодиализируемые лекарственные препараты, имели более высокие показатели PWVao_{100-60'}, ASI, AIx и AIx_{75'}. В то же время наблюдалась обратная корреляция между развитием ИДГ и остаточным диурезом, уровнем альбумина, наличием диабетической нефропатии, показателями RWTT и RWTT_{100-60'}. Значимость влияния каждого фактора на развитие ИДГ представлена в таблице.

С помощью ROC-анализа (receiver operating characteristic) были определены пороговые значения количественных признаков с целью их последующего включения в многофакторную логистическую регрессию (рис. 1). Наиболее значимыми факторами, связанными с развитием ИДГ, оказались

Таблица / Table

Качественные и количественные признаки, имеющие значимые корреляции с развитием интрадиализной гипертензии (ИДГ), по результатам однофакторного анализа
Qualitative and quantitative parameters possessing significant correlation interaction with the development of intradialysis hypertension (following a single-factor analysis)

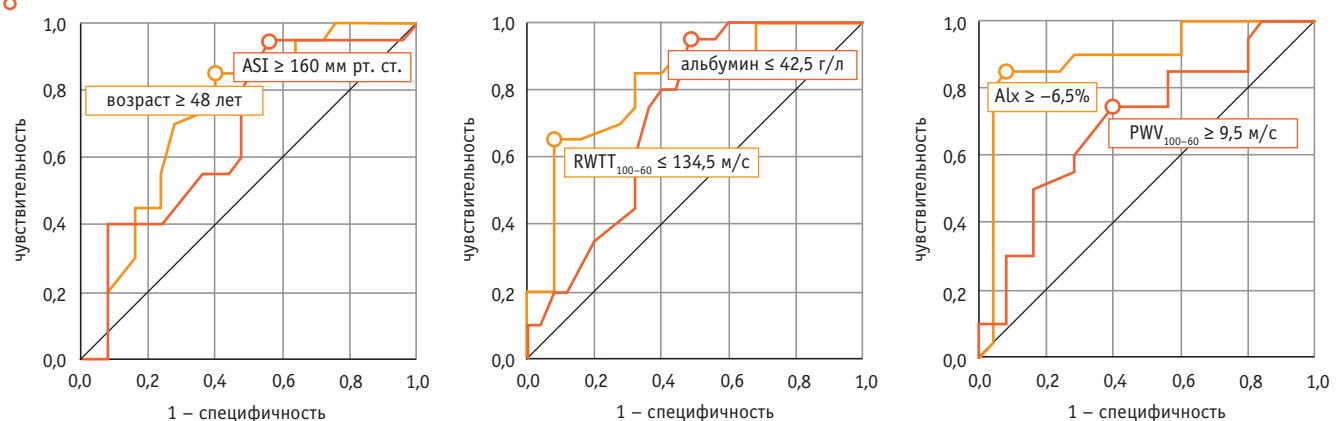
Признаки	Все пациенты (n = 45)	Пациенты с ИДГ (n = 20)	Пациенты без ИДГ (n = 25)	P	r
<i>Объективное обследование</i>					
Возраст, годы	51 [41; 61]	56 [50,3; 62]	43 [31; 55]	0,008	0,391
Остаточный диурез, л (%)	25 (55,5%)	7 (35%)	18 (72%)	0,012	-0,370
<i>Этиология терминальной почечной недостаточности</i>					
Диабетическая нефропатия, л (%)	11 (24%)	2 (10%)	9 (36%)	0,045	-0,301
<i>Лекарственная терапия</i>					
Высокодиализируемые лекарственные препараты, л (%)	19 (42%)	13 (65%)	6 (24%)	0,005	0,412
<i>Лабораторные параметры</i>					
<i>Параметры артериальной ригидности</i>					
Альбумин, г/л, Me [Q _{25'} ; Q _{75'}]	38 [34; 44]	37 [34; 38,75]	43 [36; 45,5]	0,007	-0,394
RWTT, м/с, Me [Q _{25'} ; Q _{75'}]	130 [117; 138]	124,5 [114; 132]	133 [118; 152]	0,007	-0,399
RWTT _{100-60'} , м/с, Me [Q _{25'} ; Q _{75'}]	144 [123,0; 174,0]	124 [112; 144,75]	153 [143; 185]	0,000	-0,546
PWVao _{100-60'} , м/с, Me [Q _{25'} ; Q _{75'}]	9,9 [7,7; 12,5]	11,5 [8,7; 13,1]	8,8 [7,3; 11,1]	0,021	0,343
ASI, мм рт. ст., Me [Q _{25'} ; Q _{75'}]	175 [156; 217]	185 [171; 266]	164 [140; 201]	0,041	0,305
AIx, %, Me [Q _{25'} ; Q _{75'}]	-14 [-39; 2,0]	2,0 [-4,0; 25,25]	-36,0 [-52,5; -18,0]	0,000	0,677
AIx _{75'} , %, Me [Q _{25'} ; Q _{75'}]	-20 [-41; 0,0]	0 [-18,5; 21,75]	-37,0 [-49,0; -17,0]	0,000	0,619

Примечание. Здесь и в рисунках 1 и 2: AIx — индекс аугментации, ASI — индекс ригидности артерий, PWVao — оценочная скорость пульсовой волны в аорте, RWTT — время распространения отраженной волны.

Note. Here and in Figures 1, 2: AIx — augmentation index, ASI — arterial stiffness index, PWVao — aortic pulse wave velocity, RWTT — reflection wave transmission time.

Рис. 1. Пороговые значения количественных признаков, по данным ROC-анализа

Fig. 1. Threshold values of quantitative parameters (following ROC analysis)



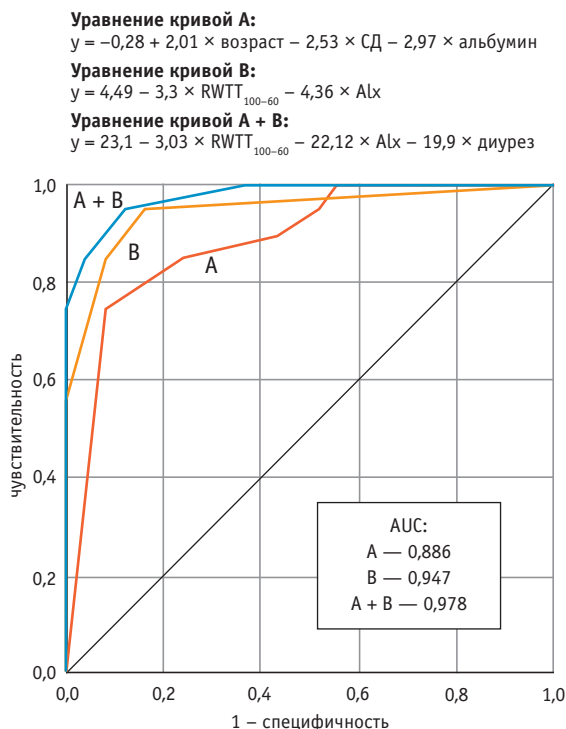
возраст ≥ 48 лет, анурия, отсутствие диабетической нефропатии, уровень альбумина $\leq 42,5$ г/л, прием лекарственных препаратов с высоким диализным клиренсом, значения $RWTT_{100-60} \leq 134,5$ м/с, $PWV_{100-60} \geq 9,5$ м/с, $ASI \geq 160$ мм рт. ст., $AIx \geq -6,5\%$. Показатели AIx_{75} и $RWTT$ были исключены из дальнейшего анализа по причине меньшей силы корреляции.

С использованием выявленных предикторов построены прогностические модели для оценки вероятности развития ИДГ, включающие и не включающие в себя показатели артериальной ригидности. С учетом возможности негативного влияния корреляции между предикторами на качество модели многофакторный анализ выполнен с применением обратного метода пошагового исключения переменных.

Для определения чувствительности и специфичности полученных математических моделей проведен ROC-анализ с построением ROC-кривой и указанием площади под кривой (area under the curve — AUC) для уравнений логистической регрессии, включающих переменные возраста, диабетической нефропатии и альбумина; $RWTT_{100-60}$ и AIx ; а также совокупную модель, учитывающую показатели $RWTT_{100-60}$, AIx и диуреза (рис. 2).

ИДГ была ассоциирована с возрастом пациента (OR = 3,78; 95%-ный ДИ: 1,29–11,04) и таким показателем артериальной ригидности, как AIx (OR = 7,75; 95%-ный ДИ: 2,65–22,7).

Рис. 2. Значения ROC-кривых моделей логистической регрессии в оценке риска развития интрадиализной гипертензии у пациентов на гемодиализе. А — уравнение логистической регрессии включает переменные возраста, диабетической нефропатии и альбумина; В — $RWTT_{100-60}$ и AIx ; А+В — $RWTT_{100-60}$, AIx и диурез



Обратная корреляция наблюдалась между развитием ИДГ и $RWTT_{100-60}$ (OR = 0,27; 95%-ный ДИ: 0,14–0,53), наличием диабетической нефропатии (OR = 0,34; 95%-ный ДИ: 0,094–1,251), остаточным диурезом (OR = 0,43; 95%-ный ДИ: 0,21–0,87) и уровнем альбумина (OR = 0,12; 95%-ный ДИ: 0,02–0,79).

Каждый из вариантов математической модели имеет достаточные показатели чувствительности и специфичности, однако включение параметров артериальной ригидности повышает ее предиктивную мощность с AUC = 0,886 до AUC = 0,978.

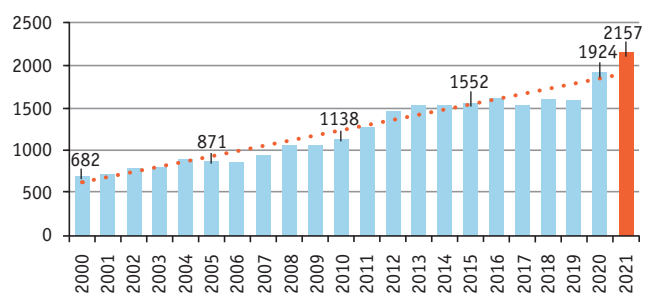
ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы наблюдается неуклонный рост числа пациентов с терминальной почечной недостаточностью, требующей проведения заместительной почечной терапии. Количество этих пациентов, преимущественно за счет получающих лечение программным ГД, постоянно увеличивается — в среднем на 10% в год [10, 11]. Эта тенденция нашла свое отражение в возросшем интересе научного сообщества к изучению больных на ГД (рис. 3).

Вследствие прогресса медицинской науки и техники программного ГД среди причин летальности таких больных вместо уремически-ассоциированных состояний стала преобладать сердечно-сосудистая патология. Несмотря на это, многие аспекты патогенеза гемодинамических особенностей данной популяции, роль и место отдельных факторов риска остаются недостаточно изученными, а имеющиеся по этому вопросу данные весьма противоречивы.

По мере прогрессирования хронической болезни почек развиваются грубые нарушения кальций-фосфорного обмена, которые приводят к кальцификации аорты и артерий эластического типа. В условиях уремического окружения активизируется эндотелиальная дисфункция и растет общее периферическое сопротивление, что при наличии минеральных и костных нарушений заканчивается формированием атеросклероза. Введение пациента в программу заместительной почечной терапии также приводит к росту концентрации провоспалительных цитокинов [12]. Например, состав диализата, проникая через мембраны, вызывает повышенную продукцию ИЛ-6, а полимерные материалы (центральные венозные катетеры, артериовенозные графты) сами могут стать источниками хронического воспалительного ответа [13]. Таким образом, под действием повышенных уровней провоспалительных цитокинов снижается активность оксида азота и прогрессирует эндотелиальная дисфункция, приводя к ремоделированию артерий крупного и среднего

Рис. 3. Динамика количества научных работ, посвященных пациентам на гемодиализе (по данным NSBI)



калибра, обуславливающему повышение показателей артериальной ригидности.

Патофизиологические механизмы ИДГ остаются предметом дискуссий. Повышение интрадиализного АД может быть связано с неспособностью достичь оптимального «сухого веса» в условиях хронической объемной перегрузки, падением концентрации высокодиализруемых гипотензивных препаратов во время сеанса ГД, избыточной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем, повышением уровня эндотелина 1 и уменьшением выработки оксида азота [14, 15].


Более глубокое понимание феномена ИДГ у пациентов с ГД позволит проводить своевременную профилактику и патогенетическое лечение данного осложнения, что в дальней-

шем приведет к снижению летальности и повышению качества жизни пациентов на программном ГД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатели артериальной ригидности: индекс аугментации $\geq -6,5\%$ и время распространения отраженной волны₁₀₀₋₆₀ $\leq 134,5$ м/с — были ассоциированы с большей частотой интрадиализной гипертензии (ИДГ), что может свидетельствовать о ведущей роли прогрессирующей артериальной ригидности в развитии интрадиализных сердечно-сосудистых осложнений. Высокое качество предложенной математической модели прогноза развития ИДГ (AUC = 0,978; 95%-ный ДИ: 0,945–1,00; $p < 0,0001$) позволяет использовать ее в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Buren P.N., Inrig J.K. Special situations: intradialytic hypertension/chronic hypertension and intradialytic hypotension. *Semin. Dial.* 2017; 30(6): 545–52. DOI: 10.1111/sdi.12631
2. Van Buren P.N., Kim C., Toto R.D. et al. The prevalence of persistent intradialytic hypertension in a hemodialysis population with extended follow-up. *Int. J. Artif. Organs.* 2012; 35(12): 1031–8. DOI: 10.5301/ijao.5000126
3. Assimon M.M., Flythe J.E. Intradialytic blood pressure abnormalities: the highs, the lows and all that lies between. *Am. J. Nephrol.* 2015; 42(5): 337–50. DOI: 10.1159/000441982
4. Shamir A.R., Karembekar A., Yabes J. et al. Association of intradialytic hypertension with left ventricular mass in hypertensive hemodialysis patients enrolled in the Blood Pressure in Dialysis (BID). *Kidney Blood Press Res.* 2018; 43(3): 882–92. DOI: 10.1159/000490336
5. Park J., Rhee C.M., Sim J.J. et al. A comparative effectiveness research study of the change in blood pressure during hemodialysis treatment and survival. *Kidney Int.* 2013; 84(4): 795–802. DOI: 10.1038/ki.2013.237
6. Khan A., Khan A.H., Adnan A.S. et al. Management of patient care in hemodialysis while focusing on cardiovascular disease events and the atypical role of hyper- and/or hypotension: a systematic review. *Biomed. Res. Int.* 2016; 2016: 9710965. DOI: 10.1155/2016/9710965
7. Yang C.Y., Yang W.C., Lin Y.P. Postdialysis blood pressure rise predicts long-term outcomes in chronic hemodialysis patients: a four-year prospective observational cohort study. *BMC Nephrol.* 2012; 13: 12. DOI: 10.1186/1471-2369-13-12
8. Assimon M.M., Wang L., Flythe J.E. Intradialytic hypertension frequency and short-term clinical outcomes among individuals receiving maintenance hemodialysis. *Am. J. Hypertens.* 2018; 31(3): 329–39. DOI: 10.1093/ajh/hpx186
9. Bailie G.R., Mason N.A. 2013 Dialysis of drugs. *Saline (USA): Renal Pharmacy Consultants LLC*; 2013.
10. Georgianos P.I., Sarafidis P.A., Zoccali C. Intradialytic hypertension in end-stage renal disease patients: clinical epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Hypertension.* 2015; 66(3): 456–63. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05858
11. Nongnuch A., Campbell N., Stern E. et al. Increased postdialysis systolic blood pressure is associated with extracellular overhydration in hemodialysis outpatients. *Kidney Int.* 2015; 87(2): 452–7. DOI: 10.1038/ki.2014.276
12. Van Buren P.N. Pathophysiology and implications of intradialytic hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2017; 26(4): 303–10. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000334
13. Inrig J.K., Van Buren P.N., Kim C. et al. Intradialytic hypertension and its association with endothelial cell dysfunction. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6(8): 2016–24. DOI: 10.2215/CJN.11351210
14. Rubinger D., Backenroth R., Sapozhnikov D. Sympathetic activation and baroreflex function during intradialytic hypertensive episodes. *PLoS One.* 2012; 7(5): e36943. DOI: 10.1371/journal.pone.0036943
15. Teng J., Tian J., Lv W.L. et al. Inappropriately elevated endothelin-1 plays a role in the pathogenesis of intradialytic hypertension. *Hemodial. Int.* 2015; 19(2): 279–86. DOI: 10.1111/hdi.12238 

Поступила / Received: 08.02.2022

Принята к публикации / Accepted: 01.03.2022



Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема современного мира

А.С. Аметов¹, Ю.Н. Саямов²

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: освещение социально-этических проблем сахарного диабета (СД).

Основные положения. Обсуждение вопросов биоэтики СД является одной из важнейших задач современной медицины в связи с прогрессирующим ростом распространенности заболевания и смертности от причин, связанных с диабетом. Биоэтика включает самый широкий круг социально-экономических, морально-этических и юридических проблем современной медицины. В статье рассмотрены различные аспекты, приводящие к развитию диабета и получившие широкое распространение в ходе цивилизационного развития. Обсуждаются психологические расстройства пациентов с диабетом и роль самостигматизации. Изложены материалы глобальной «Повестки дня на период до 2030 года», разработанной Генеральной ассамблеей ООН, и программы по биоэтике, этике науки и искусственного интеллекта ЮНЕСКО.

Заключение. Дальнейшее изучение актуальной проблемы биоэтики СД требует совместных усилий мирового научного сообщества.

Ключевые слова: биоэтика, сахарный диабет, ЮНЕСКО.

Вклад авторов: Аметов А.С. — разработка концепции, написание и редактирование текста, утверждение рукописи для публикации; Саямов Ю.Н. — написание текста.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Аметов А.С., Саямов Ю.Н. Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема современного мира. Доктор.Ру. 2022; 21(2): 56–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-56-58



Bioethics of Diabetes Mellitus as a Global Problem of the Modern World

A.S. Ametov¹, Yu.N. Sayamov²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education at the Ministry of Health of the Russian Federation; 7, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, Russian Federation 125284

² Lomonosov Moscow State University; 1/13A Leninskiye gory, Moscow, Russian Federation 119991

ABSTRACT

Objective of the Review: coverage of social and ethical problems of diabetes mellitus.

Key points. Discussion of the bioethics of diabetes mellitus is one of the most important tasks of modern medicine in connection with the progressive increase in the prevalence of the disease and mortality from causes associated with diabetes. Bioethics includes the widest range of socio-economic, moral, ethical and legal problems of modern medicine. The article discusses various aspects that lead to the development of diabetes and have become widespread in the course of civilizational development. Psychological disorders of a diabetic patient and the role of self-stigmatization are discussed. The materials of the global "Agenda for the period up to 2030" developed by the UN General Assembly and the UNESCO program on bioethics, ethics of science and artificial intelligence are presented.

Conclusion. Further study of the actual problem of the bioethics of diabetes mellitus requires joint efforts of the world scientific community.

Keywords: bioethics, diabetes mellitus, UNESCO.

Contributions: Ametov, A.S. — concept, preparation and editing of the text of the article, approval of the manuscript for publication; Sayamov, Yu.N. — text of the article.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Ametov A.S., Sayamov Yu.N. Bioethics of diabetes mellitus as a global problem of the modern world. Doctor.Ru. 2022; 21(2): 56–58. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-56-58

Проgressирующий рост распространенности СД является глобальной проблемой современного мира. По оценкам Международной федерации диабета¹, от СД страдают 537 млн взрослых во всем мире (рис.). Практически во всех странах отмечается увеличение численности больных СД не только среди взрослого населения, но и среди детей.

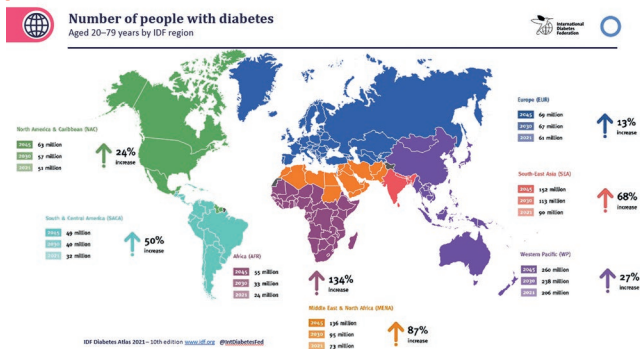
Аметов Александр Сергеевич (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема». 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 7. eLIBRARY SPIN: 9511-1413. <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>. E-mail: alexander.ametov@gmail.com

Саямов Юрий Николаевич — к. и. н., заведующий кафедрой ЮНЕСКО по изучению глобальных проблем факультета глобальных процессов МГУ им. М.В. Ломоносова. 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 13А. eLIBRARY SPIN: 6776-1535. <https://orcid.org/0000-002-4610-5639>. E-mail: y.sayamov@yandex.ru

¹ IDF Diabetes Atlas 2021. 10th ed. URL: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition> (дата обращения — 15.02.2022).

Рис. Распространенность сахарного диабета среди взрослого населения мира, по данным IDF Diabetes Atlas 2021. 10th ed.

Fig. DM Prevalence in Adults. Source: IDF Diabetes Atlas 2021. 10th ed.



Распространенность СД в США среди взрослых составляет примерно 10,5% (34,2 млн человек, из них 26,9 млн — с диагностированным СД, 7,3 млн — с недиагностированным СД, 95% имеют СД 2 типа — СД₂)². За пределами США СД₂ наиболее распространен в Полинезии и на других островах Тихого океана (примерно 25%), такие же высокие показатели — на Ближнем Востоке и в Южной Азии (в частности, в Кувейте и Пакистане)³. В Китае, самой густонаселенной стране мира, примерно 13% взрослого населения страдают СД, причем примерно у 50% из них СД не диагностирован [1].

По данным федерального регистра СД в России на 01.01.2021 г. состояли на диспансерном учете 4 799 552 человека (3,23% населения), из них 92,5% (4 434 876) — с СД₂. Однако эти данные недостаточно представляют реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования NATION подтверждают, что диагностируется лишь 54% случаев СД₂. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в России — не менее 10 млн человек (около 7% населения) [2].

В развитых странах средняя продолжительность жизни пациентов с СД значительно меньше, чем в среднем в популяции. Инвалидизация и смертность больных обусловлены осложнениями СД — сердечно-сосудистой, почечной и неврологической патологий. Показатели смертности, ассоциированные с СД, неуклонно растут, и, по данным Международной федерации диабета, в 2021 г. 6,7 млн пациентов в возрасте 20–79 лет умерли от причин, связанных с СД, причем треть из них — это люди моложе 60 лет.

Не вызывает сомнений тот факт, что СД является острой глобальной проблемой не только медицинского, но и социально-этического характера, в связи с чем важно обсуждение вопросов биоэтики СД. Биоэтика — это междисциплинарная область знания на стыке философии, права, медицины, социологии, политологии, демографии, культурологии, религиоведения. Она исследует нравственные аспекты отношения человека к жизни и смерти и включает самый широкий круг социально-экономических, морально-этических и юридических проблем современной медицины [3].

Цель данной статьи: освещение социально-этических проблем СД.

Развивая свою всемирную программу по биоэтике, этике науки и искусственного интеллекта, ЮНЕСКО в качестве специального учреждения Организации Объединенных Наций, ответственного за такие важнейшие сферы человеческой жизнедеятельности, как образование, наука, культура и коммуникация, обращает особое внимание на усиливающиеся социальные и этические вызовы в биомедицинской сфере.

В их числе находится социально-этическая проблематика СД как опасного массового заболевания, получившего широкое распространение в ходе цивилизационного развития, которое принесло вместе с благами денатурализацию продуктов питания, загрязнение питьевой воды и воздуха, повышение нервных нагрузок, рисков и страхов человека за себя и своих близких. Многие диабетогенные факторы, то есть воздействия, способные запустить развитие у человека СД, имеют социальную природу или проистекают из социальных обстоятельств. Социальные проблемы не только способствуют возникновению СД, но и сопровождают страдающих этим недугом людей на протяжении жизни. В свою очередь, СД порождает новые медицинские и социальные проблемы.

Внутренне комплексующий от наличия заболевания человек подчас неосознанно генерирует в себе социальную и физиологическую неуверенность, сомневаясь в собственной роли и ценности в обществе вплоть до мужской состоятельности или женской способности к продолжению рода. Психические расстройства порождаются целым спектром социальных обстоятельств: проблемами с получением квалифицированной и качественной медицинской помощи и лекарственных препаратов, непониманием и отсутствием сочувствия со стороны окружающих, собственным психологическим состоянием.

В особенности это касается тех, кого на фоне кажущегося здоровья диагноз СД застаёт врасплох, заставляя ощутить себя неполноценным членом общества. Это ведет к социальному явлению, получившему название самостигматизации, когда заболевший СД или испытывающий ухудшение заболевания человек начинает воспринимать себя потерянным в социальном плане, которому не суждено выбраться из неизлечимой болезни и вернуться к прежнему состоянию. Другие же больные СД, подсознательно ощущая потребность защиты своей психики, прибегают к социальной модели поведения, построенной на отрицании для окружающих и подчас для себя самого наличия заболевания и порождаемой этим обстоятельством необходимости определенных самоограничений.

Психические расстройства по социальным мотивам все более становятся характерны для больных СД, они встречаются, по некоторым данным, примерно у трети таких пациентов [4]. ВОЗ, Международная диабетическая федерация и другие межправительственные и неправительственные организации, занимающиеся глобальной проблемой диабета, указывают на необходимость решения усугубляющих ее социальных проблем [5]. Достижению этой цели призвано способствовать ежегодное проведение 14 ноября Всемирного дня борьбы с диабетом, учрежденного в 1991 г.

Борьба с диабетом, по сути, является частью действующей Глобальной повестки до 2030 г. и борьбы человечества за достижение целей устойчивого развития⁴. Она тесно свя-

² Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2017. Atlanta; 2017. URL: <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/statistics-report.html> (дата обращения — 15.02.2022).

³ IDF Diabetes Atlas. 9th ed. URL: <https://diabetesatlas.org/atlas/ninth-edition> (дата обращения — 15.02.2022).

⁴ Резолюция A/70/1. Преобразование нашего мира: Повестка дня в области устойчивого развития на период до 2030 года (принята Генеральной ассамблеей ООН 25.09.2015). URL: https://unctad.org/system/files/official-document/ares70d1_ru.pdf (дата обращения — 15.02.2022).

зана с задачами ликвидации нищеты и голода, улучшения здоровья, медицинского обслуживания и повышения уровня благосостояния населения, предоставления более качественного образования. В этом ряду — достижение гендерного равенства, чистая вода, санитария, энергия как ключевой фактор развития и решение проблемы занятости и улучшения экономической и социальной политики, имеющей особое значение для больных СД. Для них остро стоят вопросы смягчения социального неравенства и поддержки социально уязвимых, которыми они являются. Этика диабета, как и биоэтика в целом, неотделима от темы прав человека и задач их обеспечения.

Всеобщая декларация о биоэтике и правах человека, принятая Генеральной конференцией ЮНЕСКО 19.10.2005 г., признает, что здоровье зависит не только от прогресса науки и технологических исследований, но и от психосоциальных и культурных факторов. Она выступает «при уважении человеческого достоинства, прав человека и основных свобод» за «содействие многодисциплинарному и плюралистическому диалогу по биоэтическим проблемам между всеми заинтересованными сторонами и в рамках общества в целом». Она утверждает, что необходимо «поощрение обеспечения справедливого доступа к медицинским, научным и техническим достижениям, максимально широкому распространению знаний о таких достижениях и быстрому обмену этими знаниями» [6].

Программа ЮНЕСКО по биоэтике была предложена Генеральным директором ЮНЕСКО Федерико Майором, биохимиком по профессии, и начала осуществляться с 1993 года [6]. Позже в своей статье, написанной для юбилейного издания ЮНЕСКО по случаю 20-летия Программы по биоэтике [7], Ф. Майор отмечал, что востребованность и важность этой программы непосредственно объяснялись растущим значением биоэтики для человека, основой прав и обязанностей которого в обществе выступали его достоинство и равенство. На вопросы, является ли этически приемлемым все то, чего можно достигнуть, и допустимо ли использование какого-либо инструмента во всем спектре его возможностей, он отвечал отрицательно. Знание всегда позитивно, считает Ф. Майор, но не всегда применимо, так как его применение может осуществляться извращенным образом. Именно поэтому, указывает он, этика стала столь востребованной, в особенности в связи с расширяющимся новым знанием и влиянием экономических интересов на его использование. В контексте этики СД данное положение, как представляется, не только полностью применимо, но и особо значимо.

С борьбой против СД связана идеология экологического движения, которая является исторически первой и наибо-

лее существенной предпосылкой формирования биоэтики. Научно-технический прогресс, как стало понятно, может выступать не только как источник цивилизационных благ, но и подчас как угроза существованию человека, разрушая природную среду его обитания. В 2022 г. исполняется 50 лет докладу Римского клуба «Пределы роста» (1972), в котором указывалось, что существует предел насилия человека над природой и самим собой, за который он уже вышел, приближаясь к точке невозврата. Между тем ситуация ухудшается, характеризуясь усугублением биоэтических вызовов, что полностью относится к проблематике современного СД. Существуют предположения, что продолжающаяся разработка биологического оружия и средств генной инженерии может с использованием последних научных и технологических достижений задействовать факторы генерирования СД и сделать его развитие направленным.

Тема человека будущего непосредственно включает в себя проблематику СД и генных модификаций, которым человек может быть подвержен не только прямо, но и косвенно через пищу из генно-модифицированных животных и растений и медикаменты, в которых он нуждается. Выступающие против генно-модифицированных организмов в связи с неизученностью и непредсказуемостью последствий их применения указывают на то, что следует готовиться к генетическим войнам, которые неминуемо затронут биосоциальные и биомедицинские аспекты глобальной проблемы СД и выживания тех, кто составит круг пораженных этим заболеванием.


В России биоэтика в настоящее время выходит на новый уровень. С 2018 г. действует в обновленном составе Российский национальный комитет по биоэтике при Комиссии РФ по делам ЮНЕСКО, который возглавил известный российский ученый, академик РАН А.Г. Чучалин, избранный вице-президентом Межправительственного комитета по биоэтике ЮНЕСКО. Активно развиваются такие актуальные направления, как этика диабета и этика ожирения, тесную взаимосвязь которых подтвердил прошедший в марте 2022 г. представительный международный конгресс по глобальной проблеме ожирения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глобальные социальные и этические вызовы, среди которых проблема СД по своему объему, значению и влиянию на состояние социума занимает не последнее место, ставят перед человечеством вопросы экзистенциального характера. Адекватные ответы на них надо находить совместными усилиями мирового научного сообщества.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wang L., Peng W., Zhao Z. et al. Prevalence and treatment of diabetes in China, 2013–2018. *JAMA*. 2021; 326: 2498. DOI: 10.1001/jama.2021.22208
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М.; 2021. 222 с. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds. *Standards of specialized diabetes care*. M.; 2021. 222 p. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM12802
3. Саямов Ю.Н. Биоэтика и глобальные вызовы. *Международная жизнь*. 2019; 1: 145–61. [Sayamov Yu.N. *Bioethics and global challenges*. *International Life*. 2019; 1: 145–61. (in Russian)]
4. Безбах В.Н. Стратегия лечения и особенности клиники психических расстройств и психосоциальных проблем у больных сахарным диабетом. *Социально-психиатрические аспекты сахарного диабета. Международный эндокринологический журнал*. 2005; 1: 19–22. [Bezakh V.N. *Treatment strategy and features*

- of the clinic of mental disorders and psychosocial problems in patients with diabetes mellitus. *Socio-psychiatric aspects of diabetes mellitus*. *International Journal of Endocrinology*. 2005; 1: 19–22. (in Russian)]
5. Цветкова Н.А., Александрова М.И. Особенности социально-психологической адаптации женщин, больных сахарным диабетом. *Социальная политика и социология*. 2012; 3: 91–7. [Tsvetkova N.A., Alexandrova M.I. *Features of socio-psychological adaptation of women with diabetes mellitus*. *Social Policy and Sociology*. 2012; 3: 91–7. (in Russian)]
6. Саямов Ю.Н. Биоэтика и глобальные вызовы. В кн.: *Биоэтика и глобальные вызовы. Документы и размышления*. М.; 2020: 8, 33–6. [Sayamov Yu.N. *Bioethics and global challenges*. In: *Bioethics and global challenges*. *Documents and reflections*. M.; 2020: 8, 33–6. (in Russian)]
7. Mayor Zaragoza F. *Dignity as the foundation for all Human Rights*. In: Solonos G., ed. *Global bioethics: what for? 20th anniversary of UNESCO's Bioethics Programme*. Paris; 2015: 47–52. 

Поступила / Received: 22.03.2022

Принята к публикации / Accepted: 01.04.2022

Ожирение и COVID-19: инсайты двух пандемий

Ю.Ш. Халимов, П.В. Агафонов, Е.Б. Киреева, Ю.В. Орлов

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

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: представить патофизиологические механизмы развития коронавирусной инфекции у пациентов с ожирением, а также подходы к коррекции ожирения у данных больных по результатам анализа крупных рандомизированных клинических исследований кардиоваскулярной безопасности, представленных в базах данных PubMed, Cochrane Library, Google Scholar.

Основные положения. По результатам клинических исследований ожирение рассматривается как важнейший фактор риска развития множества коморбидных заболеваний, в том числе тяжелых форм и смертельных исходов новой коронавирусной инфекции. В основе более высокой частоты встречаемости и тяжести течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с ожирением лежит комплекс факторов, главными из которых являются увеличение сердечно-сосудистого риска, в том числе склонность к тромбозам, снижение эффективности дыхательной системы, нарушение иммунного ответа, а также наличие хронического воспалительного состояния. Перечислены основные группы лекарственных препаратов, которые могут быть использованы для борьбы с липотоксичностью.

Заключение. Доказано, что спектр позитивных эффектов новых антигипергликемических препаратов из групп агонистов глюкагоноподобного пептида 1 типа и ингибиторов натрий-глюкозного контранспортера 2 типа в сочетании с хорошо изученным профилем эффективности и безопасности представляет новую возможность для лечения ожирения в условиях пандемии коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, ожирение, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа, ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера 2 типа, сердечно-сосудистые осложнения, профилактика.

Вклад авторов: Халимов Ю.Ш. — создание концепции обзора, сбор и обработка материала, написание и редактирование текста статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Агафонов П.В., Киреева Е.Б., Орлов Ю.В. — сбор и обработка материала, написание текста статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., Киреева Е.Б., Орлов Ю.В. Ожирение и COVID-19: инсайты двух пандемий. Доктор.Ру. 2022; 21(2): 59–66. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-59-66

Obesity and COVID-19: Insights from Two Pandemics

Yu.Sh. Khalimov, P.V. Agafonov, E.B. Kireeva, Yu.V. Orlov

S.M. Kirov Military Medical Academy (a Federal Government-funded Military Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Defense; 6 Academician Lebedev St., St. Petersburg, Russian Federation 194044

ABSTRACT

Objective of the Review: To present the pathophysiological mechanisms of the coronavirus infection in obese patients, and approaches to obesity correction in this group of patients following an overview of large randomized clinical trials of cardiovascular safety from PubMed, Cochrane Library, Google Scholar.

Key Points. Clinical trials have demonstrated that obesity is a significant risk factor of a number of comorbidities, including severe and fatal cases of the novel coronavirus infection. A higher prevalence and severity of the novel coronavirus infection in obese patients is caused by a set of factors, with the most significant factor being an increased cardiovascular risk, including tendency to blood-clotting, reduced respiratory efficiency, impaired immune response, and chronic inflammations. Main groups of medicinal products that can be used to manage lipotoxicity have been listed.

Conclusion. It has been proven that a range of positive effects from new antihyperglycemic agents (glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors), combined with a well-studied efficiency and safety profile, is a new method to manage obesity during the coronavirus pandemic.

Keywords: novel coronavirus infection, obesity, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors, cardiovascular complications, prevention.

Contributions: Khalimov, Yu.Sh. — review concept, collection and processing of data, preparation and editing of the text of the article, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Agafonov, P.V., Kireeva, E.B., Orlov, Yu.V. — collection and processing of data, text of the article.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Халимов Юрий Шавкатович (**автор для переписки**) — д. м. н. профессор, начальник кафедры военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 7315-6746. <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275X>. E-mail: yushkha@gmail.com

Агафонов Павел Владимирович — к. м. н., докторант при кафедре военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 3303-4786. <https://orcid.org/0000-0003-4934-320X>. E-mail: agafonov23@yandex.ru

Киреева Елена Борисовна — к. м. н., доцент кафедры военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 8954-1927. E-mail: kir72@mail.ru

Орлов Юрий Викторович — начальник отделения клиники военно-полевой терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 7720-4444. E-mail: orlov21021975@mail.ru



В настоящее время ожирение является одной из ведущих медицинских проблем в Российской Федерации. По данным ВОЗ, распространенность избыточной массы тела и ожирения в российской популяции составила 59,2% и 23,1% соответственно, т. е. приобрела характер пандемии [1]. По результатам проведенного в РФ многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах РФ) с участием 25 224 человек в возрасте 25–64 года, частота ожирения в популяции достигла 29,7% [2].

ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Сегодня ожирение рассматривается как важнейший фактор риска множества коморбидных заболеваний, включая СД 2 типа (СД2), патологию сердечно-сосудистой системы, нейродегенеративные заболевания, онкологию и неалкогольную жировую болезнь печени. Особую роль ожирение играет в развитии инфекций. Показано, что пациенты с ожирением более подвержены инфекционным заболеваниям и их отягощенному течению [3].

При анализе результатов обследования 268 больных, госпитализированных с гриппом А (H1N1) в Калифорнии, отмечено, что у 58% из них диагностировано ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²), причем наличие морбидного ожирения (ИМТ ≥ 40 кг/м²) ассоциировалось с летальным исходом.

Исследование, проведенное в Мексике, подтвердило более высокий риск госпитализации при наличии ожирения (особенно морбидного) не только при гриппе, но и при заболеваниях, вызванных другими вирусными патогенами, включая коронавирус, метапневмовирус, парагрипп и риновирус [4].

Начало 2020 г. ознаменовалось пандемией новой коронавирусной инфекции, которая характеризуется высокой летальностью (от 2% до 10%) [5]. В результате проведенных эпидемиологических исследований стало понятно, что тяжесть течения инфекции COVID-19 и риск летальных исходов связаны с такими факторами, как пожилой возраст пациентов [6] и наличие сопутствующих заболеваний — СД2, сердечно-сосудистых заболеваний, АГ и онкологии [7]. Недавние исследования, проведенные во многих странах, показали, что важный независимый фактор прогнозирования риска инфицирования COVID-19 и неблагоприятного исхода данного заболевания — наличие ожирения [8].

Наиболее крупным и значимым по числу проанализированных случаев в настоящий момент является отчет Национального центра аудита и исследований интенсивной терапии (ICNARC) Великобритании. В нем изучены данные по 5578 пациентам, госпитализированным в отделение интенсивной терапии в связи с тяжелым течением COVID-19, среди которых 63% имели ожирение или избыточную массу тела. Более того, из 1795 пациентов, которым потребовалась расширенная респираторная поддержка, почти у 70% отмечалось ожирение или избыток массы тела¹.

По результатам других исследований, проведенных в США, среди пациентов с ИМТ > 30 кг/м² частота госпитализаций по поводу инфекции COVID-19 в обычное отделение стационара или в ОРИТ оказалась в 2 раза и в 1,8 раза выше, чем у пациентов без ожирения. Более заметное различие отме-

чено у пациентов с ИМТ > 35 кг/м², для которых повышение вероятности госпитализации в обычные отделения стационара или в ОРИТ составило 2,2 и 3,6 раза соответственно [9].

Еще одно подтверждение тесной связи ожирения и тяжести течения инфекции COVID-19 получено во французском исследовании A. Simonnet, по результатам которого среди больных с тяжелым течением COVID-19, находившихся на ИВЛ, доля лиц с ожирением оказалась в 2 раза больше, чем с нормальной массой тела [10]. Кроме того, в группе пациентов с ИМТ > 35 кг/м² частота тяжелого течения инфекции с необходимостью использования ИВЛ могла достигать 90% [10].

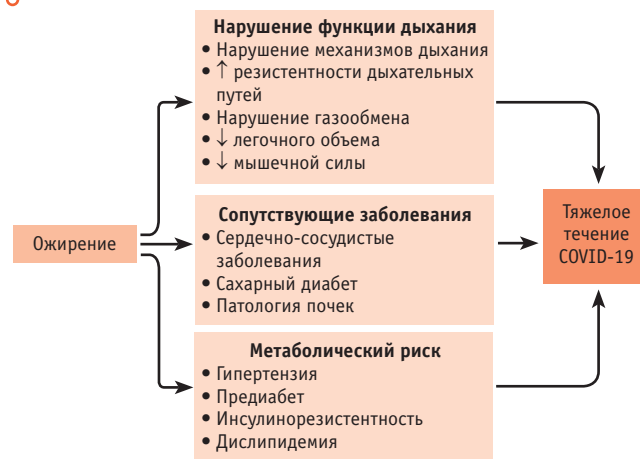
Таким образом, имеющиеся эпидемиологические данные о протекании COVID-19 позволяют выделить ожирение в качестве важнейшего прогностического фактора риска тяжелого течения этого заболевания, критических состояний и смерти [10].

В основе более высокой частоты встречаемости и тяжести течения инфекции COVID-19 у пациентов с ожирением лежит комплекс факторов, главными из которых являются увеличение сердечно-сосудистого риска, в том числе склонность к тромбозам, снижение эффективности дыхательной системы, нарушение иммунного ответа, наличие хронического воспалительного состояния, а также нарушение метаболического ответа (рис. 1) [11].

Ожирение считается общепризнанным источником хронического воспаления, поскольку сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов и увеличением содержания белков острой фазы [12]. Пациенты с ожирением имеют более высокую активность ядерного фактора транскрипции (NF-κB) и более высокую экспрессию РНК провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-α, ИЛ-2 и ИЛ-6 [12]. Нарушение баланса между про- и противовоспалительными факторами снижает резистентность организма в борьбе с инфекциями и способствует развитию осложнений со стороны различных органов-мишеней вируса COVID-19, в том

Рис. 1. Множественные патогенетические пути, обеспечивающие взаимосвязь ожирения и увеличения тяжести течения инфекции COVID-19 [11]

Fig. 1. Numerous pathogenic paths ensuring the relation between obesity and increased COVID-19 severity [11]



¹ ICNARC report on COVID-19 in critical care 08 May 2020. URL: <https://www.icnarc.org/Our-Audit/Audits/Cmp/Reports> (дата обращения — 15.02.2022).

числе одного из самых опасных осложнений — цитокинового шторма. Причиной развития последнего является активация выработки интерферона, интерлейкинов, хемокинов, ФНО и колониестимулирующего фактора, однако главное патогенетическое звено связано с гиперпродукцией ИЛ-6 [13].

По данным метаанализа крупных рандомизированных многоцентровых исследований, уровень ИЛ-6 — сильный и независимый предиктор летальных исходов при инфекции, вызванной COVID-19 [14]. Поскольку жировая ткань человека является главным источником ИЛ-6 и его рецептора ИЛ-6R [14], она способна обеспечивать резервуар для активации ИЛ-6 и каскадной передачи сигналов при вирусной инфекции.

Распространение вируса из пораженных органов в окружающую их жировую ткань занимает несколько дней, что способствует у пациентов с ожирением развитию отсроченного цитокинового шторма с повреждением сердца, легких и печени [14].

Негативные эффекты хронического воспаления у больных с ожирением дополняются нарушениями клеточного иммунитета. Известно, что важным фактором иммунодефицита у лиц с ожирением становится нарушение структуры и целостности лимфоидной ткани за счет избыточного отложения жировой ткани [15]. Любое изменение архитектуры лимфоидной ткани может отрицательно повлиять на ее функционирование, что приводит к изменению распределения популяций иммунных клеток, нарушению активности Т-клеток и снижению иммунной защиты.

По данным В. Adler и соавт., ожирение и метаболический синдром оказывают сильное влияние на функционирование лимфоидной ткани [16]. Ожирение приводит к увеличению отложения липидов в первичных лимфоидных органах (костном мозге и тимусе), что нарушает распределение популяции лейкоцитов и вызывает заметное изменение общей иммунной защиты [16].

Предполагается, что ожирение способствует преждевременному «старению» иммунной системы, а наиболее заметные изменения наблюдаются у пожилых людей [17]. В целом ожирение нарушает целостность иммунной системы и значительно воздействует на развитие, миграцию и разнообразие лейкоцитов у пациентов с COVID-19 (рис. 2).

Не меньшее значение в патогенезе COVID-19 у пациентов с ожирением имеет увеличение сердечно-сосудистых рисков. В последние годы стало понятно, что повышенная масса тела не всегда ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском и ухудшением прогноза [19]. Традиционные показатели для определения наличия и степени ожирения, такие как окружность талии и ИМТ, продемонстрировали низкую специфичность [20]. Этим объясняется возрастающий интерес к изучению висцерального (или эктопического) ожирения, которое, по результатам многочисленных исследований, стало считаться патогенетической платформой для развития метаболических нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, а также тяжелого течения инфекции COVID-19 [21].

Особую роль играет жировая ткань, окружающая сердце и коронарные сосуды, в частности эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ). По сравнению с подкожными жировыми клетками в эпикардиальных адипоцитах отмечена более сильная экспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) — активного транспортера вируса в клетку организма-хозяина. Это обуславливает негативную роль ЭЖТ в качестве вирусного резервуара при COVID-19 (рис. 3) [22].

Объемная и гиперваскуляризованная ЭЖТ у людей с ожирением может способствовать более активному распространению вируса, иммунному ответу и большей секреции провоспалительных цитокинов [24]. Кроме того, у пациентов с COVID-19 ЭЖТ способна непосредственно передавать провоспалительный секрет в миокард через сеть мелких кровеносных сосудов *vasa vasorum*, а также паракринно. Это, в свою очередь, усиливает сигнальный воспалительный каскад и способствует развитию дисфункции кардиомиоцитов, миокардита и ХСН.

Высокие сердечно-сосудистые риски у пациентов с ожирением тесно связаны с еще одним патогенетическим фактором — повышенной склонностью к тромбообразованию [25]. Известно, что ожирение само по себе увеличивает риск тромбозов легочной артерии [25]. Это объясняется более высокими уровнями факторов свертываемости крови, повышенным соотношением тромбин/антитромбин, а также гиперактивацией тромбоцитов [26]. Согласно данным К.Н. Borch

Рис. 2. Схема развития иммуносупрессии у пациентов с ожирением [18].

Примечание: ИЛ — интерлейкин, ФНО — фактор некроза опухоли

Fig. 2. Pattern of immunosuppression development in obese patients [18].

Note. IL: interleukin; TNF: tumour necrosis factor

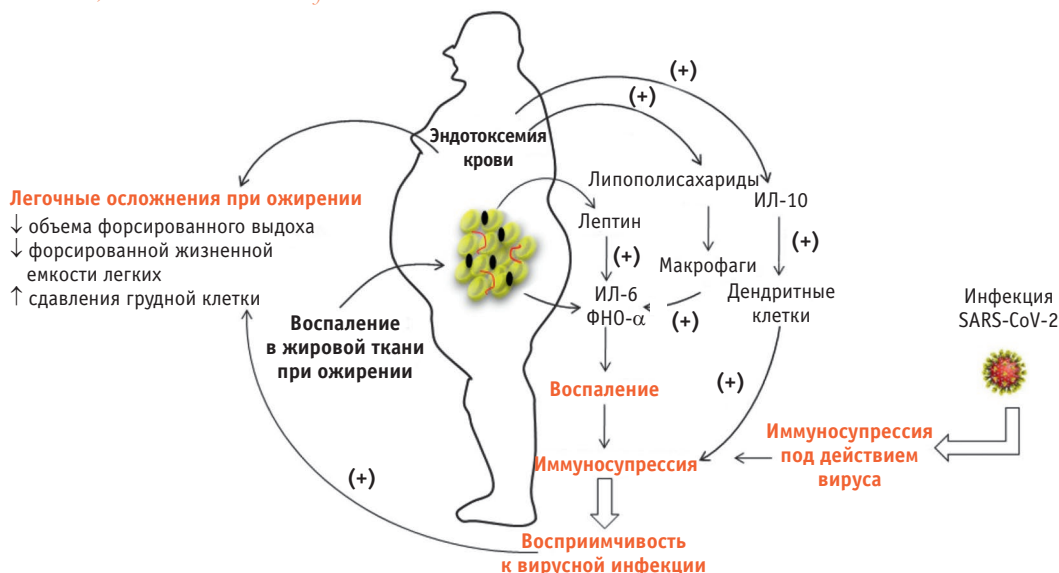
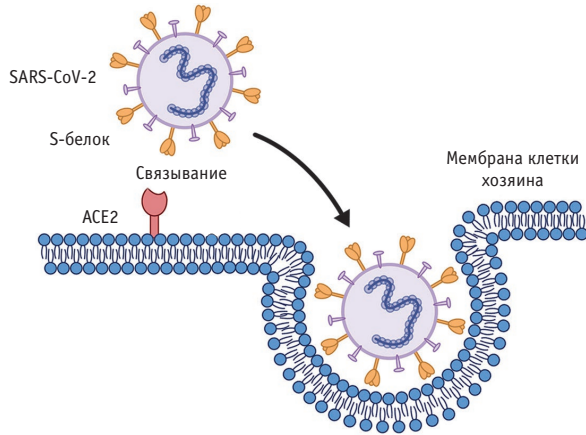


Рис. 3. Схема проникновения вирусных частиц SARS-CoV-2 в эпикардальную жировую ткань с участием ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) [23]

Fig. 3. Pattern of SARS-CoV-2 viral particle penetration to epicardial adipose tissue with the participation of angiotension-converting enzyme 2 (ACE2) [23]



и соавт., у больных с ожирением риск артериальных тромбозов и венозных тромбоэмболий повышен в 2–5 раз [27].

Анализ свертывающей системы показал, что при коронавирусной инфекции значительно увеличиваются уровни D-димеров и антифосфолипидных антител, поэтому одним из важных элементов лечения данной категории пациентов является адекватная гипокоагуляция для профилактики тромботических осложнений [27].

Еще один негативный эффект ожирения — снижение эффективности дыхательной системы. В первую очередь это связано с рестриктивными нарушениями дыхания за счет уменьшения остаточного объема и жизненной емкости легких. Кроме того, отложение жировой ткани вокруг ребер повышает массу грудной клетки и снижает растяжимость ее стенок, что обуславливает затруднения в увеличении объема грудной клетки на вдохе и выдохе. Отложение жировой ткани в средостении ограничивает подвижность легких, а при избыточном отложении жира в брюшной полости уменьшается экскурсия диафрагмы [28].

Отмеченное у таких больных снижение объема форсированного выдоха также свидетельствует о вкладе ожирения в патогенез дыхательных нарушений и обструктивной составляющей [28]. По этой причине даже у относительно здоровых людей с ожирением наблюдается смешанный характер дыхательных нарушений, который объясняет склонность к снижению сатурации крови кислородом и развитию гиперкапнии. Дополнительный вклад в развитие гипоксии у подобных пациентов вносит высокая частота синдрома апноэ во сне [29].

Таким образом, ожирение снижает резервы дыхательной системы, повышая риски легочных осложнений и ухудшая прогноз пациентов с инфекцией COVID-19.

Не вызывает сомнений, что перечисленные патогенетические пути, обеспечивающие взаимосвязь ожирения и тяжести течения COVID-19, приводят к значительному увеличению числа осложнений у таких больных (рис. 4). В последнее время в качестве важного маркера возможных осложнений COVID-19 стали рассматривать соотношение уровней дипептидилпептидазы 4 типа (DPP-4) и глюкагоноподобного пептида 1 типа (GLP-1) — важных биологически активных веществ, принимающих участие в регуляции углеводного обмена.

Рис. 4. Дисбаланс факторов, приводящих к развитию осложнений у пациентов с инфекцией COVID-19 и нормальной массой тела или ожирением [24].

Примечание: ACE2 — ангиотензинпревращающий фермент 2, Ang II — ангиотензин II, DPP-4 — дипептидилпептидаза 4 типа, GLP-1 — глюкагоноподобный пептид 1 типа

Fig. 4. Imbalance of factors that causes complications in patients with COVID-19 infection and normal body weight or obesity [24].

Note. ACE2: angiotension-converting enzyme 2; Ang II: angiotensin II; DPP-4: dipeptidyl peptidase type 4, GLP-1: glucagon-like peptide-1



Показано, что трансмембранный белок DPP-4 может выступать в качестве функционального рецептора для спайк-белка многих вирусов, в том числе для вируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS)-CoV [24]. Кроме того, DPP-4 играет важную роль в процессах регуляции иммунной системы, активируя пути T-клеток и NK-кВ [30].

Пептид GLP-1, напротив, обладает плейотропными защитными свойствами, которые включают кардиопротективное, противовоспалительное и иммуномодулирующее, антифибротическое, антитромботическое и вазопротективное действие [31]. Выявленные особенности обмена биологически активных веществ могут использоваться для разработки подходов к лечению инфекции COVID-19 у пациентов с ожирением.

Анализ последствий пандемии COVID-19 показал, что ее негативные эффекты связаны не только с самой инфекцией и ее осложнениями, но и с изменениями образа жизни населения. Проведение национальных карантинных мероприятий привело к повышению распространенности гиподинамии, усилению стресса и изменению пищевого поведения населения, замыкая порочный круг и способствуя повышению массы тела. По данным итальянского исследования пищевых привычек и изменения образа жизни во время

пандемии COVID-19, в котором приняли участие 3533 человека в возрасте от 12 до 86 лет, 34,4% респондентов отметили усиление аппетита, 40,3% — незначительную прибавку массы тела, 8,3% — значительную прибавку [32].

Получены данные, что снижение ежедневной физической активности у молодых здоровых мужчин всего на 2 недели приводит к потере мышечной массы и увеличению висцеральной жировой массы, инсулинорезистентности и повышению уровня триглицеридов в плазме [33]. Еще более заметные изменения метаболизма наблюдаются в результате соблюдения постельного режима во время инфекции COVID-19 [34]. Наконец, часто выявляемые депрессия и тревога после перенесенной инфекции COVID-19 также способствуют увеличению массы тела [35].

Понимание взаимоотношения влияния ожирения и COVID-19 определяет необходимость превентивных мер, направленных на уменьшение рисков не только неблагоприятных исходов коронавирусной инфекции, но и прогрессирования хронических заболеваний, а также снижения общего иммунного ответа организма.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К БОРЬБЕ С ОЖИРЕНИЕМ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Усилия врачей терапевтических специальностей должны быть направлены в первую очередь на повышение устойчивости к инфекции среди больных ожирением. Самым эффективным нефармакологическим методом иммуномодуляции является умеренная аэробная физическая нагрузка, снижающая выработку провоспалительных цитокинов, повышающая уровень адипонектина и позитивно влияющая на инсулино- и лептинорезистентность [36].

Наиболее вероятным клеточным механизмом действия физической активности в данном случае считается активация АМФ-зависимой протеинкиназы. Другие рекомендации по увеличению устойчивости к инфекции должны включать отказ от употребления переработанных продуктов с низким содержанием клетчатки [37], ограниченное употребление гиперкалорийных продуктов и алкоголя [38], достаточный сон (не менее 7–8 часов в сутки) [39], а также стремление избегать хронического психоэмоционального стресса [40].

При рассмотрении фармакологической терапии у пациентов с ожирением в условиях пандемии COVID-19 следует отметить, что одной из первых групп препаратов, которые предложили использовать для борьбы с липотоксичностью при различных патологических состояниях, стали статины [41]. Ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы под влиянием статинов приводит к снижению плазменных уровней холестерина ЛПНП и триглицеридов, что препятствует развитию липотоксичности под действием окисленных ЛПНП и обеспечивает противовоспалительный, антиоксидантный и антипролиферативный эффекты [42].

В наблюдательных исследованиях показана эффективность лечения статинами при вирусных инфекциях — снижение количества госпитализаций и смертельных исходов у пациентов с гриппом [43]. В настоящее время не вызывает сомнений, что с учетом небольшой стоимости, хорошей переносимости и большого объема накопленных клинических данных использование статинов в составе комплексной терапии пациентов с COVID-19 позволяет снизить массу

и объем жировой ткани, а также уменьшить число инфекционных осложнений [44].

Одним из наиболее изученных и широко применяемых препаратов первого ряда для лечения ожирения является метформин [45]. Результаты недавних экспериментальных исследований свидетельствуют, что, помимо хорошо изученного механизма — индукции АМФ-активируемой протеинкиназы печени, играющей важную роль в поддержании энергетического баланса клетки, метформин обладает важными альтернативными механизмами действия [45]. Он улучшает организацию митохондрий, позитивно влияет на функцию кардиомиоцитов за счет активации процесса аутофагии, а также снижает выработку воспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α [46].

По данным ретроспективного исследования С.Т. Bramante и соавт. с участием более 9 тыс. пациентов с инфекцией COVID-19 и избыточной массой тела или ожирением (ИМТ > 25 кг/м²), использование метформина в когорте амбулаторных больных связано со значимым снижением смертности от COVID-19 (отношение рисков (ОР) = 0,32; 95%-ный ДИ: 0,15–0,66, $p = 0,002$), а также с тенденцией к уменьшению числа госпитализаций по поводу COVID-19 (ОР = 0,78, 95%-ный ДИ: 0,58–1,04; $p = 0,087$) [47].

Вместе с тем при тяжелом течении инфекции COVID-19 с декомпенсацией углеводного обмена применение метформина может сопровождаться рисками развития лактицидоза, обезвоживания и острого почечного повреждения. В связи с этим у таких пациентов рекомендован переход на лечение инсулином короткого действия².

С учетом описанной ранее роли DPP-4 в развитии COVID-19 предприняты попытки изучения эффективности ингибиторов DPP-4 (таких как ситаглиптин, вилдаглиптин и линаглиптин) в качестве средств, блокирующих взаимодействие вируса и DPP-4 и препятствующих проникновению вируса внутрь клетки [48]. Известно, что ингибирование DPP-4 уменьшает воспаление и имеет антифибротические свойства. Ингибиторы DPP-4 могут обеспечивать некоторые защитные эффекты при тяжелом течении COVID-19, однако эффективность и безопасность данной группы препаратов при инфекции COVID-19 требует дополнительного изучения [48].

Еще одной группой препаратов, которая привлекла внимание ученых с учетом важной роли GLP-1 в защите организма от COVID-19, стали агонисты рецепторов GLP-1 (АргПП-1). Показана выраженная противовоспалительная активность АргПП-1 [49], которая теоретически может блокировать воспалительный ответ на вирус SARS-CoV2 со стороны легких.

Получены данные о дозозависимом увеличении выработки NO в культуре эндотелиальных клеток под действием лираглутида за счет активации эндотелиальной NO-синтазы, а также о сопутствующем угнетении экспрессии генов молекул клеточной адгезии и маркеров воспаления (VCAM-1, E-селектина, ICAM-1, хемоаттракционного белка моноцитов 1), что объясняет выраженные кардиопротективные и нефропротективные эффекты представителей класса АргПП-1 [50].

Недавно выяснено, что применение препаратов из группы АргПП-1 до инфицирования вирусом COVID-19 сопровождалось снижением риска смерти и других неблагоприятных исходов, например госпитализаций в обычные отделения стационара или в ОПИТ [51].

Таким образом, с учетом выраженного противовоспалительного действия и позитивных метаболических и кардио-

² Royal United Hospitals Bath. NHS Foundation Trust. Urgent safety notice: use of SGLT2 inhibitors during the COVID-19 crisis. 2020. URL: <https://www.ruh.nhs.uk/> (дата обращения — 15.02.2022).

ренальных эффектов АрГПП-1 в настоящее время являются одним из лучших вариантов лечения СД2 и ожирения в условиях пандемии COVID-19 [52].

Негативные эффекты препаратов данной группы при тяжелом течении инфекции могут быть связаны со снижением аппетита и побочными реакциями со стороны ЖКТ, поэтому в каждом случае решение о продолжении лечения препаратами АрГПП-1 на фоне инфекции COVID-19 следует принимать индивидуально [52].

Наиболее заметное влияние на массу жировой ткани отмечено у сахароснижающих препаратов из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), или глифлозинов, — единственной группы антигипергликемических препаратов с доказанным эффектом снижения массы тела. Механизм действия иНГЛТ-2 связан с селективным подавлением активности НГЛТ-2, что приводит к снижению почечного порога глюкозы, уменьшению реабсорбции глюкозы и натрия в проксимальных почечных канальцах и увеличению экскреции глюкозы с мочой и осмотическому диурезу. Повышенная потеря глюкозы с мочой (70–80 г/сут) как энергетического субстрата сопровождается снижением массы тела и уменьшением центральной и периферической инсулинорезистентности [52].

Другие протективные эффекты иНГЛТ-2 включают активацию АМФ-активируемой протеинкиназы и стимуляцию процесса фосфорилирования ацетил-КоА-карбоксилазы в скелетной мускулатуре, что сопровождается развитием существенного липолитического эффекта. Кроме того, иНГЛТ-2 стимулируют процесс преобразования белой жировой ткани в бурую, что усиливает расходование энергии [52].

Другой позитивный эффект иНГЛТ-2 связан с увеличением чувствительности инсулиновых рецепторов за счет поляризации макрофагов М2 в жировой ткани и в печени, что снижает накопление эктопического жира, уменьшает выраженность воспаления и инсулинорезистентности (рис. 5).

Применение иНГЛТ-2 у пациентов, госпитализированных по поводу инфекции COVID-19, изучалось в ходе исследования DARE-19 — единственного рандомизированного двойного слепого исследования применения сахароснижающих препаратов у больных, госпитализированных с COVID-19, с наличием по крайней мере одного фактора кардиометаболического риска [54]. В исследовании показано, что использование иНГЛТ-2 дапаглифлозина было безопасным и характеризовалось хорошей переносимостью, однако не сопровождалось значимым снижением частоты дисфункции внутренних органов или смерти, а также не приводило к улучшению клинического состояния пациентов [54].

Вместе с тем с учетом возможных рисков развития кетоацидоза и острого почечного повреждения при тяжелом течении COVID-19 от использования данной группы препаратов следует отказаться, а коррекцию показателей гликемии проводить препаратами инсулина короткого действия³.

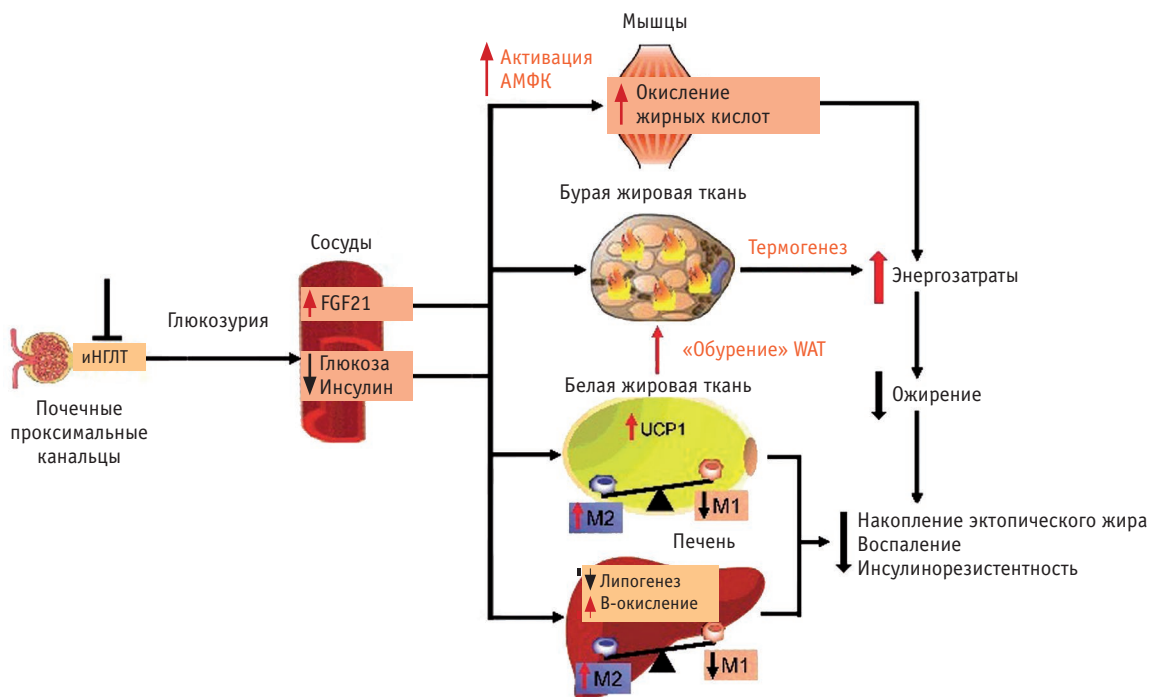
Сводные данные о положительных и негативных эффектах сахароснижающих препаратов у пациентов с инфекцией COVID-19 представлены в таблице. Важно отметить, что многие из этих данных получены в ходе ретроспективных исследований со значительным влиянием искажающих факторов в виде различных показаний к применению препаратов, различий профиля риска и тяжести инфекции COVID-19 у изученных пациентов.

Рис. 5. Протективные эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) у пациентов с ожирением [53].

Примечание: АМФК — АМФ-активируемая протеинкиназа, FGF21 — фактор роста фибробластов 21, UCP1 — разобщающий белок 1 типа, WAT — белая жировая ткань

Fig. 5. Protective effects of sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors (SGLT-2) in obese patients [53].

Note. AMPK: AMP-activated protein kinase; FGF21: fibroblast growth factor 21; UCP1: uncoupling protein type 1; WAT: white adipose tissue



³ Royal United Hospitals Bath. NHS Foundation Trust. Urgent safety notice: use of SGLT2 inhibitors during the COVID-19 crisis...

**Потенциальные эффекты сахароснижающих препаратов
у пациентов с инфекцией COVID-19 [55]**
Potential effects of antihyperglycemic agents in patients with COVID-19 infection [55]

Классы сахароснижающих препаратов	Потенциальные позитивные эффекты	Потенциальные негативные эффекты
Метформин	Стабилизирует ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2), модулирует ось «ACE2 — ангиотензин II — AT1R», ингибирует связывание вируса с клетками организма-хозяина и митохондриальный комплекс I, защищает эндотелий и сосудистое русло	Риск обезвоживания, лактацидоза, хронической болезни почек, острого почечного повреждения
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа	Снижают вирусную нагрузку, имеют кардио- и ренопротективные эффекты	Риск обезвоживания, кетоацидоза, острого почечного повреждения
Агонисты рецепторов глюконоподобного пептида 1 типа	Противовоспалительные эффекты, борьба с эндотелиальной дисфункцией, улучшение функции сердечно-сосудистой системы и почек	Снижают аппетит и ускоряют насыщаемость, возможны негативные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта
Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа	Блокируют захват вируса в клетку, снижают воспалительный ответ, хорошо переносятся пациентами	Увеличение смертности у пожилых пациентов (возможно, за счет сопутствующих заболеваний)
Инсулин	Противовоспалительные эффекты	Гипогликемия, высокие дозы увеличивают смертность при инфекции COVID-19

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение является очевидным и важным фактором риска заболеваемости тяжелыми формами и смертности от COVID-19. Сочетание пандемий ожирения и инфекции COVID-19 требует реализации четких стратегий борьбы с ожирением, пропаганды здорового питания и повышения физической активности.

Представленный в настоящем обзоре существенный вклад ожирения в развитие COVID-19 определяет возможность использования врачами-инфекционистами и эндокринологами отдельных групп препаратов, влияющих на наиболее

уязвимые патогенетические триггеры развития ожирения и сопутствующей патологии: процессы голода и насыщения, снижение чувствительности к инсулину, развитие липотоксичности и хронического воспаления. Спектр позитивных эффектов новых антигипергликемических препаратов из групп агонистов рецепторов глюконоподобного пептида 1 типа и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в сочетании с хорошо изученным профилем эффективности и безопасности представляет новую возможность для лечения ожирения в условиях пандемии COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ng M., Fleming T., Robinson M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014; 384(9945): 766–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8
- Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13(6): 4–11. [Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVDF-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13(6): 4–11. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
- Groenof T.K.J., Lely A.T., Haitjema S. et al. Evaluating a cardiovascular disease risk management care continuum within a learning healthcare system: a prospective cohort study. *BJGP Open*. 2020; 4(5): bjgpopen20X101109. DOI: 10.3399/bjgpopen20X101109
- Louie J.K., Acosta M., Winter K. et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009; 302(17): 1896–902. DOI: 10.1001/jama.2009.1583
- Rajgor D.D., Lee M.H., Archuleta S. et al. The many estimates of the COVID-19 case fatality rate. *Lancet Infect. Dis*. 2020; 20(7): 776–7. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30244-9
- Fischer F., Raiber L., Boscher C. et al. COVID-19 and the elderly: who cares? *Front. Public Health*. 2020; 8: 151. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00151
- Singh A.K., Gupta R., Misra A. Comorbidities in COVID-19: outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. *Diabetes Metab. Syndr*. 2020; 14(4): 283–7. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.016
- Sattar N., McInnes I.B., McMurray J.J.V. Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation*. 2020; 142(1): 4–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659
- Hales C.M., Fryar C.D., Carroll M.D. et al. Trends in obesity and severe obesity prevalence in US youth and adults by sex and age, 2007–2008 to 2015–2016. *J. Am. Med. Assoc*. 2018; 319(16): 1723–5. DOI: 10.1001/jama.2018.3060
- Simonnet A., Chetboun M., Poissy J. et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28(7): 1195–9. DOI: 10.1002/oby.22831
- Stefan N., Birkenfeld A.L., Schulze M.B. et al. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2020; 16(7): 341–2. DOI: 10.1038/s41574-020-0364-6
- Carrillo J.L.M., Del Campo J.O.M., Coronado O.G. et al. Adipose tissue and inflammation. In: Szablewski L., ed. *Adipose tissue*. London: IntechOpen; 2018. DOI: 10.5772/intechopen.74227
- Dobner J., Kaser S. Body mass index and the risk of infection — from underweight to obesity. *Clin. Microbiol. Infect*. 2018; 24(1): 24–8. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.02.013
- Liu X., Wang H., Shi S. et al. Association between IL-6 and severe disease and mortality in COVID-19 disease: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad. Med. J*. 2021; postgradmedj-2021-139939. DOI: 10.1136/postgradmedj-2021-139939
- Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2019; 16(4): 3–17. [Romantsova T.R., Sych Yu.P. Immunometabolism and metainflammation

- in obesity. *Obesity and Metabolism*. 2019; 16(4): 3–17. (in Russian)]. DOI: 10.14341/omet12218
16. Bowers E., Singer K. Obesity-induced inflammation: the impact of the hematopoietic stem cell niche. *JCI Insight*. 2021; 6(3): e145295. DOI: 10.1172/jci.insight.145295
 17. Cai S., Liao W., Chen S.-W. et al. Association between obesity and clinical prognosis in patients infected with SARS-CoV-2. *Infect. Dis. Poverty*. 2020; 9(1): 80. DOI: 10.1186/s40249-020-00703-5
 18. Khan A.S., Hichami A., Khan N.A. Obesity and COVID-19: oro-naso-sensory perception. *J. Clin. Med*. 2020; 9(7): 2158. DOI: 10.3390/jcm9072158
 19. Powell-Wiley T.M., Poirier P., Burke L.E. et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021; 143(21): e984–1010. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000973
 20. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 21(4): 89–96. [Chumakova G.A., Veselovskaya N.G. Methods of visceral obesity assessment in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2016; 21(4): 89–96. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-89-96
 21. Панова Е.И., Пиманкина М.С. Коронавирусная инфекция у пациента с ожирением (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины*. 2021; 11(3): 209–16. [Panova E.I., Pimankina M.S. Coronavirus infection an obese patient (literature review). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021; 11(3): 209–16. (in Russian)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-209-216
 22. Шатунова П.О., Быков А.С., Свитич О.А. и др. Ангиотензин-превращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020; 97(4): 339–45. [Shatunova P.O., Bykov A.S., Svitich O.A. et al. Angiotensin-converting enzyme 2. Approaches to pathogenetic therapy of COVID-19. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2020; 97(4): 339–45. (in Russian)]. DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-4-6
 23. Yu J., Chai P., Ge S. et al. Recent understandings toward coronavirus disease 2019 (COVID-19): from bench to bedside. *Front. Cell Dev. Biol*. 8: 476. DOI: 10.3389/fcell.2020.00476
 24. Malavazos A.E., Corsi Romanelli M.M., Bandera F. et al. Targeting the adipose tissue in COVID-19. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28(7): 1178–9. DOI: 10.1002/oby.22844
 25. Peng Y.D., Meng K., Guan H.Q. et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020; 48(6): 450–5. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105
 26. Barale C., Russo I. Influence of cardiometabolic risk factors on platelet function. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21(2): 623. DOI: 10.3390/ijms21020623
 27. Glise Sandblad K., Jern S., Åberg M. et al. Obesity in adolescent men increases the risk of venous thromboembolism in adult life. *J. Intern. Med*. 2020; 287: 734–45. DOI: 10.1111/joim.13044
 28. Бойков В.А., Кобякова О.С., Деев И.А. и др. Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с ожирением. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013; 12(1): 86–92. [Boikov V.A., Kobyakova O.S., Deyev I.A. et al. State of respiratory function in patients with obesity. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2013; 12(1): 86–92. (in Russian)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2013-1-86-92
 29. Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Фильченко И.А. и др. Жалобы на нарушения дыхания во сне и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в регионах России: данные исследования ЭССЕ-РФ. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 6: 152–8. [Bochkarev M.V., Korostovtseva L.S., Filchenko I.A. et al. Complaints on sleep breathing disorder and cardiovascular risk factors in Russian regions: data from ESSE-RF study. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 6: 152–8. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-152-158
 30. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2020; 26: 108125. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108125
 31. Alshani A., Kashour T., Badr A. Anti-diabetic drugs GLP-1 agonists and DPP-4 inhibitors may represent potential therapeutic approaches for COVID-19. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2021. DOI: 10.2174/1871530321666210809153558
 32. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46(5): 846–8. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x
 33. Walhin J.-P., Chen Y.-C., Hengist A. et al. The effects of different forms of daily exercise on metabolic function following short-term overfeeding and reduced physical activity in healthy young men: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2018; 19(1): 199. DOI: 10.1186/s13063-018-2579-6
 34. Palaiodimos L., Kokkinidis D.G., Li W. et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020; 108: 154262. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154262
 35. Baldini I., Casagrande B.P., Estadella D. Depression and obesity among females, are sex specificities considered? *Arch. Womens Ment. Health*. 2021; 24(6): 851–66. DOI: 10.1007/s00737-021-01123-6
 36. Pedersen B.K. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur. J. Clin. Invest*. 2017; 47(8): 600–11. DOI: 10.1111/eci.12781
 37. Rauber F., Da Costa Louzada M.L., Steele E.M. et al. Ultra-processed food consumption and chronic non-communicable diseases-related dietary nutrient profile in the UK (2008–2014). *Nutrients*. 2018; 10(5): 587. DOI: 10.3390/nu10050587
 38. Silva D.A.S., Tremblay M.S., Marinho F. et al. Physical inactivity as a risk factor for all-cause mortality in Brazil (1990–2017). *Popul. Health Metr*. 2020; 18(suppl.1): S13. DOI: 10.1186/s12963-020-00214-3
 39. Mosavat M., Mirsanjari M., Arabiat D. et al. The role of sleep curtailment on leptin levels in obesity and diabetes mellitus. *Obes. Facts*. 2021; 14(2): 214–21. DOI: 10.1159/000514095
 40. Frichione G.L. The challenge of stress-related non-communicable diseases. *Med. Sci. Monit. Basic Res*. 2018; 24: 93–5. DOI: 10.12659/MSMBR.911473
 41. Villar-Fincheira P., Sanhueza-Olivares F., Norambuena-Soto I. et al. Role of interleukin-6 in vascular health and disease. *Front. Mol. Biosci*. 2021; 8: 641734. DOI: 10.3389/fmolb.2021.641734
 42. Alexopoulos N., Melek B.H., Arepalli C.D. et al. Effect of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on epicardial adipose tissue in hyperlipidemic post-menopausal women: a substudy of the BELLES trial (Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning). *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 61: 1956–61. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.051
 43. Fedson D.S. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. *Antivir. Res*. 2013; 99(3): 417–35. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.06.018
 44. Zeiser R. Immune modulatory effects of statins. *Immunology*. 2018; 154(1): 69–75. DOI: 10.1111/imm.12902
 45. Pryor R., Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem. J*. 2015; 471(3): 307–22. DOI: 10.1042/BJ20150497
 46. Samuel S.M., Varghese E., Büsselberg D. Therapeutic potential of metformin in COVID-19: reasoning for its protective role. *Trends Microbiol*. 2021; 29(10): 894–907. DOI: 10.1016/j.tim.2021.03.004
 47. Bramante C.T., Buse J., Tamaritz L. et al. Outpatient metformin use is associated with reduced severity of COVID-19 disease in adults with overweight or obesity. *J. Med. Virol*. 2021; 93(7): 4273–9. DOI: 10.1002/jmv.26873
 48. Lu G., Hu Y., Wang Q. et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. *Nature*. 2013; 500(7461): 227–31. DOI: 10.1038/nature12328
 49. Rizzo M., Nikolic D., Patti A.M. et al. GLP-1 receptor agonists and reduction of cardiometabolic risk: potential underlying mechanisms. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis*. 2018; 1864(9 pt B): 2814–21. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.05.012
 50. Rowlands J., Heng J., Newsholme P. et al. Pleiotropic effects of GLP-1 and analogs on cell signaling, metabolism, and function. *Front. Endocrinol*. 2018; 9: 672. DOI: 10.3389/fendo.2018.00672
 51. Kahkoska A.R., Abrahamsen T.J., Alexander G.C. et al. N3C consortium. association between glucagon-like peptide 1 receptor agonist and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use and COVID-19 outcomes. *Diabetes Care*. 2021; 44(7): 1564–72. DOI: 10.2337/dc21-0065
 52. Del Prato S. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet. Med*. 2009; 26(12): 1185–92. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2009.02847.x
 53. Xu L., Ota T. Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization. *Adipocyte*. 2018; 7(2): 121–8. DOI: 10.1080/21623945.2017.1413516
 54. Kosiborod M.N., Esterline R., Furtado R.H.M. et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalized with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9(9): 586–94. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00180-7
 55. Steenblock S., Schwarz P.E.H., Ludwig B. et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9(11): 786–98. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00244-8

Поступила / Received: 11.02.2022

Принята к публикации / Accepted: 21.02.22

Ксантиноксидоредуктаза лимфоцитов: зависимость активности от внесуставных проявлений при ревматоидном артрите

С.А. Бедина, Е.Э. Мозговая, А.С. Трофименко, С.С. Спицина, М.А. Мамус, И.А. Зборовская

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить в лизатах лимфоцитов зависимость активности ферментов комплекса ксантиноксидоредуктазы (КОР): ксантиноксидазы (КО) и ксантиндегидрогеназы (КДГ) — от наличия внесуставных (системных) проявлений (ВП) у больных ревматоидным артритом (РА).

Дизайн: сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование вошли 77 больных с верифицированным диагнозом РА (основная группа) и 35 практически здоровых людей (контрольная группа). Лимфоциты выделяли методом А. Вюит в лимфосепе с градиентом плотности 1,077–1,079 г/мл. Активность ферментов определяли кинетическими методами и выражали в нмоль/мин/мл в пересчете на 10^7 клеток в 1 мл.

Результаты. Референтный интервал для КО — 14,11–31,33 нмоль/мин/мл; для КДГ — 18,62–39,64 нмоль/мин/мл. У больных РА в целом и в подгруппах с ВП и без них в лимфоцитах обнаружено существенное уменьшение активности обоих ферментов по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,001$), причем у больных РА с ВП активность КО и КДГ была снижена в еще большей степени ($p < 0,001$). По результатам корреляционного анализа Спирмена выявлена зависимость активности КО и КДГ от наличия ВП: прямые корреляции умеренной силы для КО ($\rho = 0,6$; $p < 0,001$), для КДГ ($\rho = 0,499$; $p = 0,000041$). Между активностью КО и КДГ обнаружена сильная прямая корреляционная связь, интенсивность которой была выше при появлении в клинической картине РА ВП: $\rho = 0,72$; $p = 0,025$ и $\rho = 0,87$, $p = 0,004$ для РА только с поражением суставов и для РА с ВП соответственно.

Заключение. В лимфоцитах больных РА обнаружены изменения энзимного профиля КОР, интенсивность которых зависит от наличия ВП в клинической картине заболевания. При уровне активности КО ниже 10,86 нмоль/мин/мл и/или активности КДГ ниже 14,31 нмоль/мин/мл у больных РА предположительно присутствуют ВП. В этом случае рекомендуется углубленное обследование пациента для более раннего их выявления с целью коррекции проводимой терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, лимфоциты, ксантиноксидоредуктаза, ксантиноксидаза, ксантиндегидрогеназа.

Вклад авторов: Бедина С.А. — определение активности ферментов, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Мозговая Е.Э. — статистическая обработка и анализ данных; Трофименко А.С. — разработка концепции, дизайна исследования; Спицина С.С. — сбор клинического материала, отбор и обследование пациентов; Мамус М.А. — обзор публикаций по теме статьи; Зборовская И.А. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: субсидия на выполнение государственного задания по работе «Проведение фундаментальных научных исследований».

Для цитирования: Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Трофименко А.С., Спицина С.С., Мамус М.А., Зборовская И.А. Ксантиноксидоредуктаза лимфоцитов: зависимость активности от внесуставных проявлений при ревматоидном артрите. Доктор.Ру. 2022; 21(2): 67–71. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-67-71

Lymphocyte Xanthine Oxidoreductase: Activity vs Extraarticular Manifestations in Rheumatoid Arthritis

S.A. Bedina, E.E. Mozgovaya, A.S. Trofimenko, S.S. Spitsina, M.A. Mamus, I.A. Zborovskaya

A.B. Zborovskiy Scientific and Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76 Zhemlyachka Str., Volgograd, Russian Federation 400138

ABSTRACT

Study Objective: To study lymphocyte lysates for the dependence of the activity of xanthine oxidoreductase (XOR) complex: xanthine oxidase (XO) and xanthine dehydrogenase (XDG) — on the presence of extraarticular (systemic) manifestations (EAM) in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Бедина Светлана Александровна (**автор для переписки**) — к. м. н., старший научный сотрудник клинко-биохимической лаборатории ФГБНУ «НИИ КуЭР им. А.Б. Зборовского». 400138, Россия, г. Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76. eLIBRARY.RU SPIN: 2228-6518. <https://orcid.org/0000-0002-5316-0185>. E-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru

Мозговая Елена Эдуардовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник клинко-биохимической лаборатории ФГБНУ «НИИ КуЭР им. А.Б. Зборовского». 400138, Россия, г. Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76. eLIBRARY.RU SPIN: 5809-3703. <https://orcid.org/0000-0003-0373-5072>. E-mail: pauka@pebma.ru

Трофименко Андрей Степанович — к. м. н., заведующий клинко-биохимической лабораторией ФГБНУ «НИИ КуЭР им. А.Б. Зборовского». 400138, Россия, г. Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76. eLIBRARY.RU SPIN: 4890-3630. <https://orcid.org/0000-0002-1627-8483>. E-mail: a.s.trofimenko@mail.ru

(Окончание на с. 68.)



Study Design: Comparative study.

Material and Methods. The study included 77 patients with verified RA (study group) and 35 apparently healthy subjects (control group). Lymphocytes were isolated using A. Böyum method in Lymphosep with a density gradient of 1.077–1.079 g/mL. Ferment activity was measured with kinetic methods and expressed in nM/min/mL equivalent to 10^7 cells per 1 mL.

Study Results. XO reference range is 14.11–31.33 nM/min/mL; that of XDG — 18.62–39.64 nM/min/mL. For RA patients as a whole and patients with and without EAMs, lymphocytes demonstrated a significant reduction in the activity of both ferments vs controls ($p < 0.001$); in RA patients with EAMs, the XO and XDG activity was even lower ($p < 0.001$). Spearman correlation analysis identified the dependence of XO and XDG activity on the presence of EAMs: direct moderate correlations for XO ($\rho = 0.6$; $p < 0.001$) and XDG ($\rho = 0.499$; $p = 0.000041$). There is a strong direct correlation between XO and XDG activity, the intensity of which was higher where RA was associated with EAMs: ($\rho = 0.72$; $p = 0.025$) and ($\rho = 0.87$, $p = 0.004$) for RA only with articular involvement and for RA with EAMs, respectively.

Conclusion. In lymphocytes of patients with RA, we found some changes in the XOR enzyme profile, the intensity of which depends on the presence of EAMs in the clinical presentation of the disease. Where XO activity is below 10.86 nM/min/mL and/or with XDG activity below 14.31 nM/min/mL, it is assumed that RA patients have EAMs. It is then recommended that the patient undergoes a comprehensive examination for early EAM identification and therapy adjustment.

Keywords: rheumatoid arthritis, lymphocytes, xanthine oxidoreductase, xanthine oxidase, xanthine dehydrogenase.

Contributions: Bedina, S.A. — ferment activity measurement, data analysis and interpretation, text of the article; Mozgovaya, E.E. — statistical processing and analysis of data; Trofimenko, A.S. — concept and study design; Spitsina, S.S. — clinical material collection, patient selection and examination; Mamus, M.A. — thematic publications reviewing; Zborovskaya, I.A. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Source of funding: State subsidy for the Fundamental Scientific Researches.

For citation: Bedina S.A., Mozgovaya E.E., Trofimenko A.S., Spitsina S.S., Mamus M.A., Zborovskaya I.A. Lymphocyte Xanthine Oxidoreductase: Activity vs Extraarticular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. Doctor.Ru. 2022; 21(2): 67–71. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-67-71

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) — одно из самых распространенных хронических воспалительных заболеваний суставов, встречающееся у 1% населения мира. Несмотря на то что начало болезни чаще приходится на четвертое десятилетие жизни, РА может возникнуть в любом возрасте [1]. В первую очередь при РА поражаются суставы, что проявляется в виде прогрессирующего эрозивного синовита и деструктивного артрита. Однако у значительного числа пациентов (в 18–41% случаев) наряду с суставным синдромом возникают внесуставные (системные) проявления (ВП) [1–3]. Спектр ВП охватывает различные состояния с разными прогнозами: от ревматоидных узелков до поражения легких, сердечно-сосудистой системы и системного васкулита. Достаточно часто развитие системных ВП сопровождается инвалидностью, психическими расстройствами, что приводит к снижению качества жизни, сокращению ее продолжительности и представляет собой серьезное экономическое и социальное бремя как для отдельных людей, так и для общества в целом [1, 2, 4].

Наиболее частыми ВП являются сердечно-сосудистые заболевания, заболевания легких (у 30–50% больных) и кожные проявления (у 20–35% пациентов) [2]. При сердечно-сосудистых и легочных болезнях имеет место высокий риск преждевременного летального исхода. Основная причина смерти больных РА — сердечно-сосудистые заболевания, у таких пациентов риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 50% выше, чем в общей популяции [2, 5].

Более того, ВП иногда возникают и как первое проявление РА. Ряд широко распространенных и серьезных сопутствующих заболеваний, вызванных РА, таких как атеросклероз, дисфункция миокарда, интерстициальное заболевание

легких и саркопения, могут клинически проявляться за годы до возникновения боли в суставах или синовита [1, 2, 4].

Появление в последние годы новых стратегий в лечении РА позволило контролировать активность заболевания с последующим уменьшением риска тяжелых ВП. Тем не менее, несмотря на снижение частоты тяжелых ВП и риска преждевременной смерти у больных РА, в диагностике и терапии заболевания все еще остаются проблемы, обусловленные прежде всего теоретическими пробелами в знаниях об этиологии и патогенезе РА [2].

Считается, что взаимодействия между различными факторами провоцируют нарушения иммунитета и вызывают воспалительный процесс, приводящий к повреждению синовиальных структур. Важную роль в этом процессе играет окислительный стресс (ОС) — состояние, при котором пул активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота (АФА) увеличивается с течением времени либо за счет усиления их производства, либо за счет снижения антиоксидантной защиты, либо за счет комбинации этих факторов [6, 7].

В физиологических условиях АФК и АФА необходимы для поддержания окислительно-восстановительного баланса клетки и играют значительную роль в защитных механизмах против различных патогенов. В случае если их концентрации превышают физиологические уровни, они способны повреждать различные клеточные структуры, способствуя возникновению ОС и развитию воспаления [7]. Тот факт, что ОС имеет решающее значение в запуске и поддержании процессов, наблюдаемых при системных воспалительных состояниях, включая РА, не вызывает сомнений. Точные же механизмы, посредством которых ОС может способствовать возникновению и сохранению местного (в суставах) и системного

Спицина Светлана Сергеевна — младший научный сотрудник клиничко-биохимической лаборатории ФГБНУ «НИИ КуЭР им. А.Б. Зборовского». 400138, Россия, г. Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76. eLIBRARY.RU SPIN: 2072-1614. <https://orcid.org/0000-0001-5127-611X>. E-mail: svetlanahime@vandex.ru

Мамус Мария Анатольевна — младший научный сотрудник клиничко-биохимической лаборатории ФГБНУ «НИИ КуЭР им. А.Б. Зборовского». 400138, Россия, г. Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76. eLIBRARY.RU SPIN: 5119-9808. <https://orcid.org/0000-0002-5488-1451>. E-mail: m.mamus@yandex.ru

Зборовская Ирина Александровна — д. м. н., профессор, директор ФГБНУ «НИИ КуЭР им. А.Б. Зборовского». 400138, Россия, г. Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76. eLIBRARY.RU SPIN: 2165-4396. <https://orcid.org/0000-0003-3898-7667>. E-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru (Окончание. Начало см. на с. 67.)

воспаления при РА, особенно на ранних стадиях, еще предстоит определить [7]. Однако уже известно, что взаимодействие между клетками иммунной системы и эндогенными и/или экзогенными антигенами запускает в организме продукцию АФК и АФА.

Важная роль в этом процессе отводится Т- и В-лимфоцитам [8]. Основным источником супероксидных радикалов в Т-лимфоцитах признается никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидаза (НАДФ-оксидаза). Но авторы допускают возможность продукции АФК многими другими ферментами: цитохромами P450 и b5, липоксигеназой, циклооксигеназой, α -кетоглутарат- и глицеролфосфатдегидрогеназой, оксидоредуктазой (дегидрогеназой, оксидазой, монооксигеназой, диоксигеназой, пероксидазой) [9].

Одним из источников АФК и АФА является ксантиноксидоредуктаза (КОР; ЕС 1.17.3.2), образованная двумя компонентами: ксантиндегидрогеназой (КДГ; ЕС 1.17.1.4) и ксантиноксидазой (КО; ЕС 1.17.3.2). Обе формы КОР представляют собой важный компонент врожденной иммунной системы и вносят определенный вклад в генерацию свободных радикалов при различных заболеваниях [10–12]. В то же время роль энзима в патогенезе РА остается невыясненной. С учетом сопряженности иммунных и оксидантных механизмов в патогенезе РА определенный интерес представляет изучение активности КОР в лимфоцитах — специфических иммунных клетках, являющихся ключевыми участниками врожденного и адаптивного иммунного ответа.

Цель исследования: изучить в лизатах лимфоцитов зависимость активности ферментов комплекса КОР (КО и КДГ) от наличия ВП у больных РА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Письменное информированное согласие получено от всех участников.

В исследование вошли 112 человек, из них 77 (больные РА) составили основную группу (20 мужчин (26%) и 57 женщин (74%), средний возраст — 45 [37; 49] лет); 35 (16 (45,7%) мужчин и 19 (54,3%) женщин, средний возраст — 39 [34; 46] лет) практически здоровых доноров станции переливания крови — контрольную группу. Группы были сопоставимы по полу ($p = 0,064$, критерий χ^2 с поправкой Йейтса) и возрасту.

Все больные проходили лечение на базе ревматологического отделения ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25» г. Волгограда. Верификация диагноза осуществлялась на основе ACR/EULAR критериев 2010 года, уровень активности оценивался по шкале Disease Activity Score (DAS28).

Критерии включения в основную группу: верифицированный диагноз РА, возраст старше 18 лет и подписанное информированное согласие. Критерии исключения: возраст младше 18 лет, наличие воспалительных заболеваний иного генеза, онкологических заболеваний, беременность, отказ от участия в исследовании.

Объект исследования — лимфоциты венозной крови здоровых людей и больных РА, выделенные методом А. Вюит в лимфосепе (JCN Biomedicals) с градиентом плотности 1,077–1,079 г/мл [13]. Забор крови у пациентов производили на момент поступления в ревматологическое отделение. Для определения жизнеспособности лимфоцитов суспензию клеток окрашивали 0,2%-ным раствором трипанового синего, живые клетки подсчитывали микроскопическим методом

в камере Горяева. Окрашенные клетки признавались нежизнеспособными и исключались из подсчета. Далее лимфоциты лизировали в 1%-ном растворе тритона X-100 с последующим трехкратным замораживанием-оттаиванием.

Активность КО в лизатах лимфоцитов оценивали при помощи метода Н.М. Kalcska в кинетическом варианте, разработанном Е.Г. Дягиной [14], концентрацию ксантина (субстрата КО) при этом измеряли спектрофотометрически при 293 нм.

Активность КДГ в лизатах лимфоцитов определяли кинетическим методом по Z.J. Devenyi и соавт. [15] с использованием ксантина и никотинамидадениндинуклеотида, регистрируя образующийся восстановленный никотинамидадениндинуклеотид спектрофотометрически при 340 нм.

Для обеспечения аналитической специфичности значения активностей КО и КДГ вычислены разности активностей основной пробы и контрольной пробы без ксантина. Активность энзимов в лизатах лимфоцитов выражали в нмоль/мин/мл в пересчете на 10^7 клеток в 1 мл.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного пакета Statistica 6.0. Для сравнения групп использовали критерий Манна — Уитни. Для анализа статистических связей признаков выполняли корреляционный анализ по Спирмену. Полученные в результате статистического анализа данные представляли в виде Me [Q_{25} ; Q_{75}], где Me — медиана, Q_{25} и Q_{75} — 25-й и 75-й процентиля. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ распределения пациентов по гендерному признаку демонстрирует преобладание женщин среди пациентов с РА. Основной контингент (74%) составили больные в возрасте от 30 до 50 лет. Данный факт согласуется с результатами клинико-демографических исследований больных РА в различных популяциях [1].

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов с РА отражена в *таблице 1*. Больше всего оказалось пациентов со 2-й степенью активности (63,6%). В результате комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования у 26 (33,8%) больных РА нами выявлены ВП (см. *табл. 1*). Преимущественно диагностировалось

Таблица 1 / Table 1

Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом (РА) (n = 77) Clinical profile of patients with rheumatoid arthritis (RA) (n = 77)

Параметры	Значения
Средняя продолжительность болезни, годы; Me [Q_{25} ; Q_{75}]	8 [6; 10]
Активность РА по Disease Activity Score 28, n (%):	
• минимальная;	16 (20,8)
• умеренная;	49 (63,6)
• высокая	12 (15,6)
Частота системных проявлений РА, n (%):	
• сердечно-сосудистые поражения;	20 (25,9)
• поражения легких;	22 (28,6)
• поражения почек;	8 (10,4)
• церебральный васкулит;	3 (3,9)
• периферическая полинейропатия;	6 (7,8)
• ревматоидные узелки	14 (18,2)

одновременное поражение нескольких систем органов. Сходные данные получены и в зарубежных исследованиях [1–5].

Референтный диапазон (95-перцентильный интервал) для КО составил 14,11–31,33 нмоль/мин/мл, для КДГ — 18,62–39,64 нмоль/мин/мл. Пол и возраст при изучении энзимной активности в группе больных РА не учитывались, т. к. в контрольной (референтной) группе не была установлена зависимость активности ферментов КОР от этих параметров.

По сравнению с показателями референтной группы у больных РА в целом, а также в подгруппах с ВП и без них в лимфоцитах обнаружено существенное снижение активности обоих ферментов (табл. 2). В группе больных РА с ВП активность КО и КДГ снижена в большей степени, чем у пациентов с РА без ВП.

По результатам корреляционного анализа Спирмена выявлена зависимость активности КО и КДГ от наличия ВП: прямые корреляции умеренной силы для КО ($\rho = 0,6$; $p < 0,001$), для КДГ ($\rho = 0,499$; $p = 0,000041$). Между активностью КО и КДГ обнаружена сильная прямая корреляционная связь, интенсивность которой была выше при появлении в клинической картине РА ВП: $\rho = 0,72$; $p = 0,025$ и $\rho = 0,87$, $p = 0,004$ для РА только с поражением суставов и для РА с ВП соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно многочисленным литературным данным, в патогенез РА вовлечен ОС. Свободные радикалы инициируют и способствуют прогрессированию суставных и сердечно-сосудистых повреждений, поддерживая окислительно-восстановительные модификации белка и продукцию цитокинов, которые

дополнительно увеличивают образование прооксидантных агентов и тем самым замыкают порочный круг [1, 6, 7]. Полученные нами данные свидетельствуют о значительном изменении активности энзимов прооксидантного комплекса КОР в периферических лимфоцитах крови у больных РА, зависящем от наличия внесуставных (системных) проявлений. Эти изменения имеют однонаправленный характер и проявляются снижением активности КО и КДГ.

По-видимому, эти данные указывают на то, что в лимфоцитах больных РА реализация свободно-радикальных процессов и генерация АФК и АФА происходит не за счет активации ферментного комплекса КОР, а в результате иных механизмов, сопровождающихся образованием свободных радикалов и ОС или непосредственно в лимфоцитах, или за счет АФК и АФА, продуцируемых другими иммунными клетками, находящимися рядом с лимфоцитами в очаге воспаления, например фагоцитами, нейтрофилами [7, 9].

Кроме того, в ранее опубликованных исследованиях нами продемонстрировано увеличение активности КО в плазме при обеих формах заболевания с более существенным повышением активности фермента при наличии у больных ВП. Активность КДГ в плазме была также повышена в присутствии системных поражений [16].

Снижение активности прооксидантных энзимов в лимфоцитах периферической крови на фоне повышения их активности в плазме, по-видимому, является следствием увеличения проницаемости мембран лимфоцитов. Более того, снижение активности КО и КДГ можно объяснить присутствием в клетках специализированных антиоксидантных систем (супероксиддисмугаза, каталазы, глутатионпероксидазы, пероксиредоксинов и др.), контролирующих производство АФК. Однако для получения более полной картины состояния окислительно-восстановительного баланса необходимо изучение компонентов антиоксидантной защиты, что станет предметом наших дальнейших исследований.

Вместе с тем не стоит забывать и о том, что КО и КДГ являются частью пуринового метаболизма, представляющего собой сопряженную мультиферментную систему, в которой метаболиты первой реакции служат субстратом для последующей, и активность энзимов пуринового каскада зависит от активности соседних ферментов цикла, от содержания продуктов, образующихся в ходе катализируемых ими реакций, и от присутствия активаторов/ингибиторов энзимных реакций. Поскольку активность аденозидеаминазы, катализирующей образование гипоксантина/ксантина, являющегося субстратом для КОР, снижена в лимфоцитах больных РА [17], логично ожидать уменьшения активности изучаемых нами ферментов, что мы и наблюдаем.

Вероятно, на фоне сниженной активности АДА в лимфоцитах имеется повышенное содержание аденозина со всеми вытекающими из этого негативными последствиями для функций лимфоцитов, проявляющимися дискоординацией иммунных процессов, гиперпродукцией антител В-клетками на фоне снижения числа супрессорных Т-клеток, а сопутствующее повышение активности АМФ-деаминазы и снижение активности 5'-нуклеотидазы являются адаптационными, компенсаторными реакциями, направленными на уменьшение содержания внутриклеточного аденозина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В патогенезе ревматоидного артрита (РА) принимает участие окислительный стресс (ОС), проявления которого наблюдаются в различных биологических средах организма [16, 18].

Таблица 2 / Table 2

Активность энзимов в лимфоцитах больных ревматоидным артритом (РА) в зависимости от наличия внесуставных проявлений (ВП), нмоль/мин/мл; Me [Q₂₅; Q₇₅]

Lymphocyte enzyme activity in patients with rheumatoid arthritis (RA) vs. the presence of extraarticular manifestations, nM/min/mL; Me [Q₂₅; Q₇₅]

Группы	Ксантиноксидаза	Ксантиндегидрогеназа
Референтная группа	20,94 [18,68; 22,67]	29,76 [26,56; 33,70]
Группа РА в целом	11,70 [9,99; 12,90]	15,21 [12,85; 17,86]
РА с ВП	9,77 [8,22; 10,86]	14,08 [11,71; 15,29]
РА без ВП	12,80 [11,42; 13,82]	16,94 [14,31; 19,52]

Примечание. И для ксантиноксидазы, и для ксантиндегидрогеназы все значения статистически значимо различались ($p < 0,001$, критерий Манна — Уитни): при сравнении референтной группы с больными РА в целом и с подгруппами РА с ВП и без ВП, а также при сравнении подгрупп РА с ВП и без ВП друг с другом.

Note. Both for xanthine oxidase and xanthine dehydrogenase all values were statistically different ($p < 0.001$, Mann–Whitney test): when the reference group was compared to the RA patients as a whole and patients with and without EAMs, and when RA patients with and without EAMs were compared with each other.

При этом лимфоциты не являются исключением, о чем свидетельствуют ранее опубликованные данные [7, 8]. Однако в силу снижения активности ксантиноксидазы (КО) и ксантиндегидрогеназы (КДГ) вклад ферментного комплекса ксантиноксидоредуктазы (КОР) в реализацию ОС в лимфоцитах не может рассматриваться как значимый. Активация свободно-радикальных процессов в лимфоцитах, вероятно, происходит в результате образования активных форм кислорода и активных форм азота посредством иных механизмов. В лимфоцитах же на первый план выступают изменения в адениловом звене пуринового метаболизма, способные вызвать нарушение функциональных свойств лимфоцитов и дискоординацию иммунных процессов.

Усугубление иммунных нарушений при генерализации ревматоидного процесса с развитием внесуставных прояв-

лений (ВП) характеризуется существенными изменениями пуринового метаболизма. Эти изменения сопровождаются снижением в лимфоцитах субстрата для КОР, что объясняет наиболее низкие показатели активности фермента именно в данной группе пациентов.

Поскольку в лимфоцитах больных РА наблюдаются изменения enzymного профиля КОР, интенсивность которых зависит от наличия или отсутствия ВП в клинической картине заболевания, возможно, ориентируясь на показатели активности ферментов, прогнозировать наличие/присоединение ВП. При уровне активности КО ниже 10,86 нмоль/мин/мл и/или активности КДГ ниже 14,31 нмоль/мин/мл у больных РА предположительно присутствуют ВП. В этом случае рекомендуется углубленное обследование пациента для более раннего их выявления с целью коррекции проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stojanovic A., Veselinovic M., Draginic N. et al. The influence of menopause and inflammation on redox status and bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021; 9458587. DOI: 10.1155/2021/9458587
2. Marcucci E., Bartoloni E., Alunno A. et al. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo.* 2018; 70(4): 212–24. DOI: 10.4081/reumatismo.2018.1106
3. Мусеев С.В., Новиков П.И., Чеботарёва Н.В. и др. Внесуставные (системные) проявления ревматоидного артрита. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020; 29(1): 53–60 [Moiseev S.V., Novikov P.I., Chebotareva N.V. et al. Extraarticular (systemic) manifestations of rheumatoid arthritis. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2020; 29(1): 53–60. (in Russian)]. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-53-60
4. Giles J.T. Extra-articular manifestations and comorbidity in rheumatoid arthritis: potential impact of pre-rheumatoid arthritis prevention. *Clin. Ther.* 2019; 41(7): 1246–55. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.04.018
5. Figus F.A., Piga M., Azzolin I. et al. Rheumatoid arthritis: extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun. Rev.* 2021; 20(4): 102776. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102776
6. Ferreira H.B., Melo T., Paiva A. et al. Insights in the role of lipids, oxidative stress and inflammation in rheumatoid arthritis unveiled by new trends in lipidomic investigations. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10(1): 45. DOI: 10.3390/antiox10010045
7. da Fonseca L.J.S., Nunes-Souza V., Goulart M.O.F. et al. Oxidative stress in rheumatoid arthritis: what the future might hold regarding novel biomarkers and add-on therapies. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2019; 7536805. DOI: 10.1155/2019/7536805
8. Bala A., Mondal C., Haldar P.K. et al. Oxidative stress in inflammatory cells of patient with rheumatoid arthritis: clinical efficacy of dietary antioxidants. *Inflammopharmacology.* 2017; 25(6): 595–607. DOI: 10.1007/s10787-017-0397-1
9. Belikov A.V., Schraven B., Simeoni L. T cells and reactive oxygen species. *J. Biomed. Sci.* 2015; 22: 85. DOI: 10.1186/s12929-015-0194-3
10. Furuhashi M. New insights into purine metabolism in metabolic diseases: role of xanthine oxidoreductase activity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2020; 319(5): E827–34. DOI: 10.1152/ajpendo.00378.2020
11. Battelli M.G., Bortolotti M., Polito L. et al. The role of xanthine oxidoreductase and uric acid in metabolic syndrome. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2018; 1864(8): 2557–65. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.05.003
12. Polito L., Bortolotti M., Battelli M.G. et al. Xanthine oxidoreductase: a leading actor in cardiovascular disease drama. *Redox. Biol.* 2021; 48: 102195. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102195
13. Зборовская И.А., Бедина С.А., Трофименко А.С. и др. Влияние обезболивающих препаратов на активность ферментов пуринового метаболизма в плазме крови и лимфоцитах у больных ревматоидным артритом. *Российский журнал боли.* 2018; 3(57): 47–53. [Zborovskaya I.A., Bedina S.A., Trofimenko A.S. et al. Influence of analgetics on plasma and lymphocytic activity of the purine metabolism enzymes in rheumatoid arthritis patients. *Russian Journal of Pain.* 2018; 3(57): 47–53. (in Russian)]. DOI: 10.25731/RASP.2018.03.018
14. Дягина Е.Г. Активность КО в сыворотке крови у больных с хирургическими заболеваниями печени, желчевыводящих путей и другими заболеваниями. *Лабораторное дело.* 1973; 11: 647–49. [Dyagina E.G. XO activity in serum of patients with surgical hepatic and bile conditions and other diseases. *Laboratornoe Delo.* 1973; 11: 647–49. (in Russian)]
15. Devenyi Z.J., Orchard J.L., Powers R.E. Xanthine oxidase activity in mouse pancreas: effects of caerulein-induced acute pancreatitis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1987; 149(3): 841–5. DOI: 10.1016/0006-291x(87)90484-0
16. Бедина С.А., Трофименко А.С., Мозговая Е.Э. и др. Активность ферментов прооксидантной и антиоксидантной систем в плазме крови больных ревматоидным артритом. *Якутский медицинский журнал.* 2020; 2(70): 28–30. [Bedina S.A., Trofimenko A.S., Mozgovaya E.E. et al. Activity of prooxidant and antioxidant systems enzymes in plasma of rheumatoid arthritis patients. *Yakut Medical Journal.* 2020; 2(70): 28–30. (in Russian)]. DOI: 10.25789/YMJ.2020.70.08
17. Мартемьянов В.Ф., Галаева О.Ю., Бедина С.А. и др. Энзимы пуринового метаболизма в клетках крови больных ревматоидным артритом в процессе эволюции болезни. *Доктор.Ру.* 2012; 2(70): 38–43. [Martemyanov V.F., Galaeva O.Yu., Bedina S.A. et al. Rheumatoid arthritis: purine metabolism enzymes in blood cells and disease evolution. *Doctor.Ru.* 2012; 2(70): 38–43. (in Russian)]
18. Mateen S., Moin S., Khan A.Q. et al. Increased reactive oxygen species formation and oxidative stress in rheumatoid arthritis. *PLOS One.* 2016; 11(4): e0152925. DOI: 10.1371/journal.pone.0152925

Поступила / Received: 16.09.2021

Принята к публикации / Accepted: 21.11.2021



Частота и структура поражения сердца при системной красной волчанке

Т.А. Панафидина, Т.В. Попкова, Л.В. Кондратьева

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определение структуры и частоты поражения сердца у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), оценка связи с активностью, длительностью заболевания и противоревматической терапией.

Дизайн: проспективное одномоментное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 87 больных СКВ (90,8% женщин), медиана возраста составила 32 [28; 41] года, длительности СКВ — 6 [1; 10] лет, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2К — 9 [4; 16] баллов, Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index — 0 [0; 1] баллов. Все пациенты осмотрены кардиологом, определялись традиционные факторы риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний, выполнена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), по показаниям — суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления. Концентрацию N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) определяли в сыворотке крови методом электрохемилюминесценции

Результаты. Самым частым поражением сердца была недостаточность клапанов с разной степенью регургитации, выявленная у 92% пациентов, эндокардит встречался у 30%, пролапс створок митрального или трикуспидального клапанов — у 33,3%. Патология перикарда обнаружена у 44,8% больных, преобладал адгезивный перикардит (61,5%). Миокардит установлен у 4,6%, участников, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — у 5,7%, сердечная недостаточность (СН) — у 11,5%, нарушения ритма и проводимости сердца — у 18,4% и 2,3% соответственно, инфаркт миокарда (ИМ) — у 2,3%. Дислипидемия и артериальная гипертензия (АГ) выявлены у 50,6% и 46% пациентов. У 31% больных обнаружен повышенный уровень NT-proBNP (> 125,0 пг/мл), медиана концентрации NT-proBNP составила 91,8 [27,1–331,2] пг/мл.

Пациенты были разделены на две группы: больные 1-й группы на момент обследования не получали глюкокортикоиды (ГК), иммуносупрессанты и генно-инженерные биологические препараты, участники 2-й группы принимали разнообразные комбинации этих препаратов. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту и полу, у них также не выявлены различия по частоте недостаточности клапанов (86,7% и 97,6%), эндокардита (26,2% и 33,3%), перикардита (42,9% и 46,7%), нарушений ритма (19% и 17,8%) и проводимости сердца (2,4% и 2,2%), ИБС (2,4% и 8,9%), СН (7% и 15,5%). ИМ и миокардит диагностированы только у пациентов 1-й группы (4,4% и 9,5% соответственно), но эти различия между группами не были статистически значимыми. Во 2-й группе чаще, чем в 1-й, встречалась АГ (62,2% и 28,6%, $p < 0,01$), по частоте других ТФР различия не обнаружены, но концентрация общего холестерина и индекс массы тела во 2-й группе оказались выше, чем в 1-й: 5,7 и 4,5 ммоль/л ($p < 0,05$); 22,66 и 22,10 кг/м² ($p < 0,01$). Концентрация NT-proBNP у нелеченых больных была больше, чем во 2-й группе (150,7 и 32,6 пг/мл соответственно, $p < 0,01$), превышая при этом нормальные значения.

Заключение. Несмотря на юный возраст пациентов, терапия (в первую очередь ГК) и большая длительность СКВ ассоциированы с нарастанием частоты ТФР (АГ, гиперхолестеринемии, избыточной массы тела), а миокардит и превышение нормальной концентрации NT-proBNP, напротив, характерны для нелеченых больных с высокой активностью СКВ. Необходимы совместное с кардиологом ведение пациентов с СКВ, умение оценивать доклинические маркеры СН как потенциально смертельного осложнения, особенно у лиц с высокой активностью болезни, контролировать ТФР, использовать минимальные дозы ГК в период ремиссии/низкой активности.

Ключевые слова: системная красная волчанка, поражение сердца, перикардит, миокардит, эндокардит, NT-proBNP, эхокардиография.

Вклад авторов: Панафидина Т.А. — разработка концепции и плана исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала, внесение результатов в электронную базу данных, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация полученных результатов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Попкова Т.В. — разработка концепции и плана исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Кондратьева Л.В. — разработка концепции и плана исследования, обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация полученных результатов, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования. Настоящее исследование выполнено в рамках поисковой темы «Разработка персонализированного подхода к диагностике и профилактике нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите и системной красной волчанке» (AAAA-A20-120051490038-7).

Для цитирования: Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Кондратьева Л.В. Частота и структура поражения сердца при системной красной волчанке. Доктор.Ру. 2022; 21(2): 72–79. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-72-79



Frequency and Structure of Heart Damage in Systemic Lupus Erythematosus

T.A. Panafidina, T.V. Popkova, L.V. Kondratieva

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a Kashirskoye Shosse, Moscow, Russian Federation 350086

ABSTRACT

Study Objective: To identify the structure and prevalence of cardiac involvement in patients with systemic lupus erythematosus (SLE); evaluation of the relationship with the activity, disease duration and antirheumatic therapy.

Study Design: Prospective cross-sectional study.

Панафидина Татьяна Александровна (автор для переписки) — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории системной красной волчанки ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а. eLIBRARY.RU SPIN: 9790-8158. <https://orcid.org/0000-0003-1053-6952>. E-mail: panafidina@inbox.ru
(Окончание на с. 73.)

Material and Methods. The study included 87 patients with SLE (90.8% women), with the median age of 32 [28; 41] years old and disease duration of 6 [1; 10] years; Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, modification 2K, was 9 [4; 16] points, Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index was 0 [0; 1] points. All patients were examined by a cardiologist, and traditional risk factors (TRF) of cardiovascular diseases were identified. Patients underwent transthoracic echocardiography (ECHO); if indicated, 24-hour ECG and blood pressure monitoring was performed. Serum NT-proBNP concentration was measured with electrochemiluminescence.

Study Results. The most common cardiac complication was valvular insufficiency with various degree of regurgitation, which was diagnosed in 92% patients; endocarditis was recorded in 30%; mitral or tricuspid valve prolapse was observed in 33.3%. Pericardium pathologies were diagnosed in 44.8% patients, and adhesive pericarditis prevailed (61.5%). Myocarditis was observed in 4.6%, ischemic heart disease (IHD) — in 5.7%, cardiac failure (CF) — in 11.5%, rhythm and cardiac conduction disturbances — in 18.4% and 2.3%, respectively, myocardial infarction (MI) — in 2.3%. Dislipidemy and arterial hypertension (AH) were recorded in 50.6% and 46% patients. 31% demonstrated high NT-proBNP levels (> 125.0 pg/mL); median NT-proBNP concentration was 91.8 [27.1–331.2] pg/mL.

Patients were divided into two groups: group 1 did not take any glucocorticoids (GC), immunosuppressants and genetically engineered biologic drugs; group 2 had various combinations of these products. Patients in both groups were of similar age and sex; they did not have any differences in the prevalence of valvular insufficiency (86.7% and 97.6%), endocarditis (26.2% and 33.3%), pericarditis (42.9% and 46.7%), rhythm disturbance (19% and 17.8%), and impaired cardiac conduction (2.4% and 2.2%), IHD (2.4% and 8.9%), CF (7% and 15.5%). MI and myocarditis were diagnosed only in group 1 (4.4% and 9.5%, respectively); however, these differences were not statistically significant. AH was observed more frequently in group 2 than in group 1 (62.2% and 28.6%, $p < 0.01$); other TRFs did not demonstrate any differences; however, total cholesterol concentration and body mass index in group 2 were higher than in group 1: 5.7 and 4.5 mmol/L ($p < 0.05$); 22.66 and 22.10 kg/m² ($p < 0.01$). NT-proBNP concentration in untreated patients was higher than in group 2 (150.7 and 32.6 pg/mL, respectively, $p < 0.01$), exceeding the normal values.

Conclusion. Despite the juvenile age of patients, the therapy (mostly GC) and longer disease duration are associated with higher incidence of TRF (AH, hypercholesterolemia, overweight), while myocarditis and high NT-proBNP concentration are typical of untreated patients with highly active SLE. SLE patients should be followed up by a cardiologist; symptom-free CF markers should be identified as this condition is life-threatening, especially in patients with extremely active disease; TRFs should be monitored; and minimal GC doses should be used during remission/low-activity disease.

Keywords: systemic lupus erythematosus; cardiac involvement; pericarditis; myocarditis; endocarditis; NT-proBNP; ECHO.

Contributions: Panafidina, T.A. — concept and plan of the study, patient selection, examination and management, clinical material collection, statistical data processing, analysis and interpretation of the results, thematic publications reviewing, text of the article, approval of the manuscript for publication; Popkova, T.V. — concept and plan of the study, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Kondratieva, L.V. — concept and plan of the study, thematic publications reviewing, statistical data processing, analysis and interpretation of the results, text of the article, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Source of funding. The study was conducted as part of the exploration topic “Development of a personalised approach to diagnosis and prevention of carbohydrate metabolism disorders and cardiovascular complications in rheumatoid arthritis and exanthematous lupus erythematosus” (AAAA-A20-120051490038-7).

For citation: Panafidina T.A., Popkova T.V., Kondratieva L.V. Frequency and structure of heart damage in systemic lupus erythematosus. Doctor.Ru. 2022; 21(2): 72–79. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-72-79

ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое мульти-системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии с широким спектром клинических проявлений и непредсказуемым течением [1]. Поражение сердца встречается более чем у 50% пациентов с СКВ, оно является одной из основных причин летальности. При СКВ могут вовлекаться все анатомические структуры: перикард, эндокард, сосуды сердца, миокард с развитием сердечной недостаточности (СН) как финала сердечно-сосудистого континуума [2].

Считается, что в основе патогенеза поражения сердца при СКВ лежит совместное или независимое влияние аутоиммунного хронического воспаления, ускоренного развития атеросклероза и применения некоторых противоревматических препаратов [2]. По данным эпидемиологического исследования (США, 1999–2016 гг., $n = 45$ млн чел), у пациентов с СКВ ($n = 95$ тыс., 0,21%) поражение сердца регистрировалось гораздо чаще, чем в контрольной группе [2]: нарушения ритма и проводимости — у 22% и 6%, ИБС — у 13% и 4%, значимое поражение клапанов — у 11% и 2%, инфаркт миокарда (ИМ) — у 6% и 2%, легочная гипертензия — у 2,2% и 0,2%, СН — у 1,0% и 0,2% больных соответственно.

Цель данного исследования — определение структуры и частоты поражения сердца у пациентов с СКВ, оценка связи с активностью, длительностью заболевания и противоревматической терапией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 87 пациентов (79 (90,8%) женщин и 8 (9,2%) мужчин), медиана возраста составила 32 [28; 41] года. Все больные соответствовали классификационным критериям СКВ Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) 1997 г. [3, 4] и критериям Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ACR 2012 г. [5], наблюдались в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с января 2019 года по декабрь 2020 года и подписали информированное согласие на участие в исследовании в рамках поисковой темы «Разработка персонализированного подхода к диагностике и профилактике нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите и системной красной волчанке» АААА-А20-120051490038-7. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом.

Popkova Татьяна Валентиновна — д. м. н., руководитель отдела системных ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а. eLIBRARY.RU SPIN: 2664-3965. <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>. E-mail: popkovatv@mail.ru

Kondratyeva Любовь Валерьевна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории системной красной волчанки ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а. eLIBRARY.RU SPIN: 4576-1548. <https://orcid.org/0000-0003-1147-5936>. E-mail: kondratyeva.liubov@yandex.ru

(Окончание. Начало см. на с. 72.)

Критерии исключения: возраст моложе 18 лет или старше 65 лет, наличие тяжелой сопутствующей патологии (инфекции, злокачественных новообразований) или беременности, участие в клинических испытаниях. Проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов. Активность СКВ определяли с помощью индекса Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2K (SLEDAI-2K) [6]. Для оценки необратимых изменений применяли индекс Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index (SLICC/DI) [7].

Все пациенты осмотрены кардиологом, у них определялись традиционные факторы риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (АГ, дислипидемия, курение, избыточная масса тела, СД, отягощенная наследственность по ССЗ, менопауза, гиподинамия), выполнена трансторакальная ЭхоКГ, по показаниям — суточное мониторирование ЭКГ и АД. Оценивались следующие параметры ЭхоКГ: диастолическая и систолическая функции ЛЖ, фракция выброса (ФВ), толщина миокарда ЛЖ, размеры камер сердца, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), состояние перикарда, сердечных клапанов.

Концентрацию N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) определяли в сыворотке крови методом электрохемилюминесценции на анализаторе Cobas e 411 с использованием тест-системы Elecsys proBNP II (Roche Diagnostics, Швейцария). В норме уровень NT-proBNP составляет $\leq 125,0$ пг/мл, согласно инструкции фирмы-изготовителя и рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической СН [8].

Статистическая обработка проведена с использованием методов параметрической и непараметрической статистики прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft. Inc., США). Переменные представлены в виде медианы (Me) с указанием в скобках верхнего и нижнего квартилей [25-й; 75-й перцентили]. Достоверность различий между двумя несвязанными группами оценивали с помощью критерия Манна — Уитни, между тремя — Краскела — Уоллеса. Качественные показатели в двух несвязанных группах сравнивались в таблице сопряженности 2×2 при помощи теста χ^2 , при количестве наблюдений менее 5 применялся точный критерий Фишера. Уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$ [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана длительности СКВ составила 6 [1; 10] лет, активность заболевания соответствовала умеренной (SLEDAI-2K — 9 [4; 16] баллов), индекс повреждения SLICC/DI — 0 [0; 1] баллов. Основные клинические проявления болезни: гематологические нарушения (48,2%), нефрит (44,8%), артрит (36,8%), поражение кожи (33,3%) и серозит (32,2%). Восемьдесят пять (97,7%) пациентов имели иммунологические нарушения: повышенный уровень антинуклеарного фактора (АНФ) выявлен у 94,3%, антител к двуспиральной ДНК (анти-дс-ДНК) — у 77% больных СКВ. Сопутствующие антифосфолипидный синдром (АФС) [10] и синдром Шёгрена [11] обнаружены у 8 (9,2%) и 9 (10,3%) пациентов соответственно.

Самым частым поражением сердца при СКВ оказалась недостаточность клапанов с разной степенью регургитации (от незначительной до умеренной, не требующей хирургического лечения), выявленная у 80 (92%) пациентов: у 77 (88,5%) — недостаточность трикуспидального, у 71 (81,6%) — митрального, у 55 (6,23%) — клапана легочной

артерии и у 12 (13,8%) — аортального клапана. При этом эндокардит (утолщение створок, вегетации) обнаружен у 26 (30%), пролапс створок митрального или трикуспидального клапанов — у 29 (33,3%) пациентов. Самым редким вариантом был стеноз митрального, трикуспидального и аортального клапанов — по 1 (1,2%) человеку.

Патология перикарда найдена у 39 (44,8%) пациентов: у 24 (61,5%) из них отмечался адгезивный (утолщение, уплотнение, сепарация листков) перикардит, у 15 (38,5%) — экссудативный.

Диагноз миокардита установлен у 4 (4,6%) больных СКВ на основании клинических диагностических критериев острого миокардита (New York Heart Association, 1998).

ИБС верифицирована у 5 (5,7%), СН — у 10 (11,5%), инфаркт миокарда (ИМ) — у 2 (2,3%), нарушения ритма и проводимости сердца — у 16 (18,4%) и 2 (2,3%) пациентов с СКВ соответственно.

Дислипидемия и АГ выявлены у 44 (50,6%) и 40 (46%) участников исследования.

Медиана ФВ ЛЖ составила 64 [60; 68]%, конечного систолического размера ЛЖ — 30 [26; 32] мм, конечного диастолического размера ЛЖ — 48 [44; 50] мм, толщины межжелудочковой перегородки — 9 [8; 9] мм, задней стенки миокарда ЛЖ — 8,5 [8,0; 9,5] мм, передне-заднего размера левого предсердия (ЛП) — 34 [31; 37] мм, СДЛА — 26 [22; 31] мм рт. ст. Диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ (ДДЛЖ) выявлена у 21 (24,1%), систолическая дисфункция — у 7 (8%), гипертрофия миокарда ЛЖ — у 13 (14,9%), дилатация ЛП — у 14 (16%), увеличение размеров правого предсердия — у 9 (10,3%), повышение СДЛА ≥ 35 мм рт. ст. — у 8 (9,2%) больных.

Медиана концентрации NT-proBNP составила 91,8 [27,1–331,2] пг/мл, повышенный уровень NT-proBNP ($> 125,0$ пг/мл) обнаружен у 27 (31%) человек.

Для оценки возможной связи патологии сердца с терапией, применяемой при СКВ, пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу включены больные, которые на момент обследования не получали глюкокортикоиды (ГК), иммуносупрессанты и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Пациенты 2-й группы принимали разнообразные комбинации этих препаратов. В 1-ю группу вошли 42 пациента (39 женщин и 3 мужчины) с медианой возраста 31 [27; 40] год, 4 (9,5%) из них принимали только гидроксихлорохин в дозе 200 мг/сут. Среди них были как впервые заболевшие, так и длительно болеющие СКВ, но отменившие назначенную ранее терапию.

Во 2-ю группу включили 45 больных (40 женщин и 5 мужчин), медиана возраста — 34 [28; 45] года. ГК получали 44 (97,8%) из них, медиана дозы — 10 [8; 15] мг/сут при расчете на преднизолон. За весь период болезни у 22 (48,9%) больных применялся циклофосфамид, у 17 (37,8%) — азатиоприн, у 16 (35,5%) — микофенолата мофетил, у 9 (20%) — метотрексат, у 43 (95,5%) — гидроксихлорохин и у 9 (20%) — ГИБП (ритуксимаб, белимумаб).

Сравнительная клинико-лабораторная характеристика пациентов обеих групп представлена в *таблице 1*. Группы были сопоставимы по возрасту и полу, преобладали женщины (93% и 89%). Пациенты 2-й группы имели большую длительность болезни, чем участники 1-й группы (96 и 18 мес, $p < 0,00001$), меньшую активность (SLEDAI-2K — 4 и 12 баллов, $p < 0,001$), более высокий индекс повреждения (SLICC/DI — 1 и 0 баллов, $p < 0,001$), у них реже встречались на момент исследования поражения кожи (11% и 57%, $p < 0,0001$), суставов (22,2% и 52,4%, $p < 0,05$) и гематологические нарушения (24,4% и 73,8%, $p < 0,0001$).

Основными клиническими проявлениями СКВ у пациентов 1-й группы были гематологические нарушения (73,8%), поражения кожи (57%), почек (54,8%) и суставов (52,4%), у всех выявлены также иммунологические нарушения: повышение уровня АНФ — у 100%, анти-дс-ДНК — у 81% больных.

Во 2-й группе преобладали нефрит (35,5%), серозит (28,9%), гематологические нарушения (24,4%) и артрит (22,2%), у 95,5% пациентов найдены иммунологические нарушения. По частоте сопутствующего АФС и синдрома Шёгрена различия отсутствовали.

Таким образом, наше разделение больных СКВ на группы по факту приема антиревматической терапии (ГК, иммуносуп-

рессантов, ГИБП) позволило оценить ее связь с активностью и длительностью СКВ, поскольку группы по этим показателям значимо различались.

Нелеченные пациенты с СКВ с высокой активностью и больные, получавшие антиревматическую терапию, но с низкой активностью и большей длительностью СКВ не различались по частоте недостаточности клапанов (86,7% и 97,6%), эндокардита (26,2% и 33,3%), перикардита (42,9% и 46,7%) (как экссудативного, так и адгезивного), нарушений ритма (19% и 17,8%) и проводимости сердца (2,4% и 2,2%), ИБС (2,4% и 8,9%), СН (7% и 15,5%); $p > 0,05$ во всех случаях (табл. 2). ИМ и миокардит диагностированы только у пациентов 1-й группы (4,4% и 9,5% соответственно), но эти различия между группами не были статистически значимыми ($p = 0,05$).

У участников 2-й группы чаще, чем в 1-й группе, встречалась АГ (62,2% и 28,6% соответственно, $p < 0,01$), по частоте

Таблица 1 / Table 1

Сравнительная характеристика больных системной красной волчанкой (СКВ)
Comparison of patients with systemic lupus erythematosus (SLE)

Показатели	1-я группа (n = 42)	2-я группа (n = 45)
Мужчины/женщины, n (%)	3/39 (7/93)	5/40 (11/89)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	31 [27; 40]	34 [28; 45]
Длительность болезни, месяцы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	18 [6; 60]	96 [72; 156]*
Проявления СКВ, n (%):		
• поражение кожи;	24 (57,0)	5 (11,0)*
• язвы слизистых оболочек;	12 (28,6)	6 (13,3)
• артрит/артралгии;	22 (52,4)	10 (22,2)*
• серозит;	15 (35,7)	13 (28,9)
• нефрит;	23 (54,8)	16 (35,5)
• нейropsychические нарушения;	5 (11,9)	4 (8,9)
• гематологические нарушения	31 (73,8)	11 (24,4)*
Иммунологические нарушения, n (%):	42 (100,0)	43 (95,5)
• антинуклеарный фактор;	42 (100,0)	40 (89,0)
• антитела к двуспиральной ДНК;	34 (81,0)	33 (73,3)
• антиSm;	15 (35,7)	8 (17,8)
• антифосфолипидные антитела;	10 (23,8)	9 (20,0)
• гипокомплементемия	26 (61,9)	20 (44,4)
Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2К, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	12 [8; 19]	4 [2; 10]*
Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 0]	1 [0; 2]*
Сопутствующий антифосфолипидный синдром, n (%)	3 (7,1)	5 (11,0)
Сопутствующий синдром Шёгрена, n (%)	7 (16,7)	2 (4,4)

* Здесь и в таблице 2: отличия от 1-й группы статистически значимы ($p < 0,05$).

* Here and in Table 2: differences w/ group 1 are statistically significant ($p < 0.05$).

Таблица 2 / Table 2

Частота поражения сердца и традиционные факторы риска (ТФР) у больных системной красной волчанкой
Prevalence of cardiac involvement and traditional risk factors (TRF) in patients with systemic lupus erythematosus

Показатели	1-я группа (n = 42)	2-я группа (n = 45)
Перикардит, n (%)	18 (42,9)	21 (46,7)
• экссудативный;	10/18 (55,5)	5/21 (23,8)
• адгезивный	8/18 (44,5)	16/21 (76,2)
Миокардит, n (%)	4 (9,5)	0
Эндокардит, n (%)	11 (26,2)	15 (33,3)
Недостаточность клапанов с регургитацией, n (%)	41 (97,6)	39 (86,7)
Нарушения ритма сердца, n (%)	8 (19,0)	8 (17,8)
Нарушения проводимости сердца, n (%)	1 (2,0)	1 (2,2)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	1 (2,4)	4 (8,9)
Инфаркт миокарда, n (%)	0	2 (4,4)
Сердечная недостаточность, n (%)	3 (7,0)	7 (15,5)
ТФР:		
• артериальная гипертензия, n (%);	12 (28,6)	28 (62,2)*
• дислипидемия, n (%);	17 (40,5)	27 (60,0)
• общий холестерин, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили];	4,5 [3,5; 6,0]	5,7 [4,5; 6,2]*
• избыточная масса тела, n (%);	4 (9,5)	11 (24,4)
• индекс массы тела, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	20,10 [18,10; 21,63]	22,66 [19,96; 25,10]*
Прием гипотензивных препаратов, n (%)	5 (11,9)	18 (40,0)*
Концентрация NT-проBNP, пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	150,7 [48,9; 436,8]	32,6 [21,2; 111,2]*

других ТФР различия не обнаружены, но концентрация общего холестерина и значение ИМТ во 2-й группе были выше, чем у пациентов 1-й: 5,7 и 4,5 ммоль/л ($p < 0,05$); 22,66 и 22,10 кг/м² ($p < 0,01$) (см. табл. 2).

Концентрация NT-проBNP у нелеченых больных оказалась больше, чем во 2-й группе (150,7 и 32,6 пг/мл соответственно, $p < 0,01$), превышая при этом нормальные значения (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным метаанализа 20 исследований по применению ЭхоКГ у пациентов с СКВ, не имеющих диагностированного поражения сердца на момент включения (всего 1117 пациентов и 901 здоровый участник контрольной группы), самыми частыми проявлениями были изменения клапанов (регургитация, утолщение створок, режес — вегетации и стеноз) и перикардит: 34,4% и 25,4% соответственно [12]. Аналогичные результаты получены и в нашей работе.

Несмотря на то что характерным классическим поражением клапанов при СКВ является небактериальный тромботический эндокардит Либмана — Сакса [13], большинство исследователей сходятся во мнении, что самое частое изменение сердечных клапанов — это недостаточность с разной степенью регургитации [14]. Некоторые указывают на большую частоту недостаточности аортального клапана [14], другие — митрального [15].

В нашем исследовании чаще встречалась недостаточность трикуспидального и митрального клапанов, реже — аортального; изменения не были клинически значимыми и не требовали хирургической коррекции.

В качестве возможных причин данных изменений обсуждаются влияние аутоиммунного воспаления в эндокарде, клапанах, расслоение аорты, АГ [16] и терапия ГК [17]. Применение ГК может приводить к быстрому «заживлению» вальвулита/эндокардита с последующим рубцеванием и укорочением клапанных створок и хорд, которые нарушают состоятельность клапана.

По результатам аутопсии, эндокардит Либмана — Сакса встречается у 13–74% пациентов с СКВ, при применении ГК его частота снизилась до 35% [14]. Вегетации могут быть на любом клапане (или нескольких), чаще — митральном и трикуспидальном. Хорды, папиллярные мышцы, эндокард предсердий и желудочков поражаются редко. Вегетации состоят из мононуклеаров, отложений иммунных комплексов, фибрина, тромботических масс; их наличие, по некоторым данным, ассоциировано с позитивностью по антифосфолипидным антителам и сопутствующим АФС [18–21].

В большинстве своем изменения на клапанах у пациентов с СКВ бессимптомны, в редких случаях определяются шумы при аускультации, по результатам некоторых исследований, они ассоциируются с большей длительностью болезни, но не с ее активностью [22–25].

По нашим данным, структурные (утолщение створок, вегетации) и функциональные (недостаточность с регургитацией) нарушения сердечных клапанов с одинаковой частотой встречались как у нелеченых больных с высокой активностью заболевания, так и у длительно болеющих пациентов, получающих терапию, с низкой активностью СКВ, что позволяет сделать вывод об отсутствии влияния данных параметров на частоту и вид поражения клапанов.

Частота перикардита при СКВ варьирует от 12% (по данным клинического исследования и ЭхоКГ) до 62% (по результатам аутопсии). В среднем он встречается у каждого четвер-

того пациента [14]. В 76% случаев перикардит ассоциирован с плевритом и крайне редко (1%) является первым признаком СКВ [14, 26]. Перикардальная жидкость по составу — преимущественно экссудат (повышенное содержание белка с нормальным или низким уровнем глюкозы), количество лейкоцитов и полиморфноядерных клеток увеличено, в ткани перикарда могут определяться депозиты иммуноглобулина и С3 компонента комплемента как следствие иммунокомплексного воспаления. Такие осложнения, как констриктивный перикардит или тампонада сердца, встречаются крайне редко ($< 1\%$), тампонада — в основном у пациентов с лекарственно-индуцированной волчанкой [14].

По нашим данным, перикардит выявлен у 44,8% больных СКВ, среди нелеченых пациентов преобладал экссудативный, среди леченых — адгезивный, но различия не были статистически значимыми ($p = 0,05$).

Миокардит может протекать бессимптомно (в большинстве случаев) или с разнообразными неспецифическими клиническими проявлениями (лихорадкой, одышкой, болью в грудной клетке, сердцебиением, аритмией, отеками). Клинически проявляющийся миокардит, ассоциированный с дисфункцией (систолической и/или диастолической) миокарда ЛЖ, носит название воспалительной кардиомиопатии [27]. Воспалительная кардиомиопатия, ассоциированная с СКВ, может быть обнаружена у 10% пациентов. При аутопсии частота его выявления возрастает до 40–57% [28].

Повышение уровня натрийуретического пептида (BNP или NT-проBNP) не специфично для миокардита, но позволяет оценить выраженность изменений внутрисердечной гемодинамики, степень изменения давления в ЛЖ. Нарастание концентрации свидетельствует о дебюте СН и дает возможность определить ее выраженность и прогрессирование у больного миокардитом. По динамике уровня NT-проBNP проводится оценка эффективности лечения и делается прогноз. При сохранении его высокой концентрации можно предположить наличие активного воспаления, его хронизации. Поэтому, согласно рекомендациям кардиологов, следует всем пациентам с клиническим подозрением на миокардит проводить исследование исходного уровня NT-проBNP и его динамики [27].

Среди инструментальных методов диагностики миокардита применяют ЭКГ (чувствительность — всего 47%), ЭхоКГ (позволяет исключить другие причины воспалительной кардиомиопатии — пороки сердца, рестриктивную и гипертрофическую кардиомиопатию, оценить систолическую и диастолическую функции желудочков, величину ФВ, размеры камер сердца, толщину их стенок, давление заполнения ЛЖ и давление в легочной артерии, влияющие на прогноз и эффективность терапии), МРТ с парамагнитным контрастным усилением, биопсию миокарда («золотой стандарт» диагностики) [27].

МРТ с парамагнитным контрастным усилением — на сегодняшний день самый информативный метод визуализации очагов воспаления в миокарде, повреждения и некроза миоцитов, оптимизирующий диагностику острого миокардита. Здоровый миокард, не аккумулирующий контраст-парамагнетик, визуализируется низкоинтенсивным сигналом, высокоинтенсивные области аккумуляции контраста отражают фиброз и некроз в миокарде, при этом отсроченное МРТ-сканирование спустя 12–25 мин после введения контраста позволяет визуализировать уже необратимые повреждения миокарда [29].

Данный метод рекомендован для определения участков миокарда, из которых целесообразно осуществить забор биоптата. Исходная мозаичность поражения миокарда снижает чувствительность и ценность эндомикардиальной биопсии,

которая зависит от количества биоптатов и их размеров: при получении и последующем анализе 4–5 образцов чувствительность метода составляет 50%, а при анализе 17 биоптатов — 79% [30], поэтому формулировать диагностическое заключение следует при наличии не менее 3 образцов размером 1–2 мм [31], обязательно с использованием иммуногистохимического метода и ПЦР в образцах ткани миокарда и периферической крови для исключения инфекционной причины.

Согласно рекомендациям, для первичного выявления воспаления миокарда радионуклидные методы визуализации, в том числе и позитронно-эмиссионная томография с применением фтордезоксиглюкозы 18, не применяются, так как обладают низкой специфичностью [32, 33].

В нашем исследовании миокардит (преимущественно воспалительная кардиомиопатия) был выявлен только у нелеченых больных с высокой степенью активности СКВ.

Нарушения ритма и проводимости у больных СКВ встречаются довольно редко: их частота варьирует от 10% [34] до 22% [2]. Они не имеют каких-либо особенных черт, ассоциации со специфическими для СКВ аутоантителами и терапией также не обнаружены. В настоящем исследовании нарушения ритма выявлены у 18,4% больных СКВ, проводимости сердца — у 2,3%, различий между группами не было.

Частой причиной поражения коронарных артерий при СКВ является ускоренное развитие атеросклероза, реже — тромбоз, эмболизм, вазоспазм, коронариит. У больных СКВ вдвое больше атеросклеротических бляшек в коронарных и бедренных артериях, чем у людей, страдающих ревматоидным артритом и СД — заболеваниями с высоким кардиоваскулярным риском [35]. По сравнению с общей популяцией относительный риск развития ИМ и инсульта при СКВ повышен в 3 раза, СН и сердечной смерти — в 4 раза [36]. Пик распространения ССЗ, связанных с атеросклерозом, у пациентов с СКВ приходится на возраст 40–50 лет, в то время как в общей популяции — на 65–74 года [37].

Прогрессирование атеросклероза при СКВ обусловлено не только повышенной частотой всех ТФР, но и влиянием специфических факторов, связанных с самой болезнью: высокой активностью, наличием необратимых изменений, нефрита, нейропсихических нарушений, позитивностью по антифосфолипидным антителам, большой кумулятивной дозой ГК [38, 39]. В разные периоды болезни наибольшее влияние на развитие ССЗ, обусловленных атеросклерозом, оказывают разные факторы риска. Так, в проспективном наблюдении (2000–2007) за женщинами с СКВ и здоровыми участницами группы контроля ($n = 250$ в каждой группе, средний возраст — 44 года) с исходно низким кардиоваскулярным риском, рассчитанным по Фрамингемской шкале, главными предикторами ССЗ являлись собственно СКВ, увеличение возраста, концентрация триглицеридов $> 2,8$ ммоль/л [39]. Продолжение наблюдения (2008–2015 гг., средний возраст — 51 год) выявило, помимо увеличения возраста, большой вклад ТФР (АГ, СД, дислипидемии, высоких значений ИМТ), наличия необратимых органических повреждений (по индексу SLICC/DI) и высокой кумулятивной дозы ГК.

Авторы предполагают, что в первой декаде заболевания ведущую роль в развитии ССЗ играют факторы, связанные с СКВ, в последующие годы — ТФР, возможно, усиленные длительным приемом ГК [39].

В нашем исследовании различия по частоте ИБС, ИМ, СН у пациентов, получавших и не получавших ГК, иммуносупрессанты и ГИБП, отсутствовали. Вероятно, это обусловлено молодым возрастом — 31 и 34 года соответственно. Но на фоне указанной терапии (в 97,8% случаев использо-

вались ГК) чаще наблюдались АГ, увеличение уровня общего холестерина и значения ИМТ, что подтверждает мнение о влиянии ГК на частоту ТФР.

Согласно данным М. Petri и соавт. [40], повышение дозы преднизолона на каждые 10 мг ассоциировано с увеличением массы на 2,5 кг, концентрации общего холестерина на 0,19 моль/л и АД на 1,1 мм рт. ст.

В настоящее время определение концентрации NT-proBNP используют для скрининга СН, оценки ее тяжести и прогноза, а также мониторинга эффективности проводимой терапии. Кроме того, высокий уровень NT-proBNP является независимым фактором риска не только СН, но и фибрилляции предсердий, инсульта/транзиторной ишемической атаки, смерти в общей популяции даже при введении поправки на ТФР развития ССЗ [41–43].

Существуют единичные работы, посвященные изучению концентрации BNP/NT-proBNP при аутоиммунных воспалительных заболеваниях. При СКВ уровень данного биомаркера определялся только у больных, получающих патогенетическую терапию [44–46]. Концентрация BNP/NT-proBNP у больных СКВ была выше, чем в контрольной группе, это повышение ассоциировалось прежде всего с миокардиальной дисфункцией, но не было связано с поражением сосудов, в том числе и атеросклеротическим, с маркерами воспаления, активностью СКВ.

Ранее мы впервые определили уровень NT-proBNP у пациентов с СКВ, не получающих специфическую антиревматическую терапию [47], и обнаружили корреляцию концентрации биомаркера с иммунологическими показателями активности СКВ (повышением уровней антител IgG к кардиолипину, антидс-ДНК, антинуклеарных антител, гипокомплементемией по C4 компоненту) и показателями, отражающими нарушение функции почек (увеличением содержания креатинина, мочевой кислоты, снижением скорости клубочковой фильтрации).

В настоящем исследовании наблюдалась аналогичная картина — повышение концентрации NT-proBNP у пациентов без лечения и с высокой активностью заболевания по сравнению с таковой у леченых больных СКВ с низкой активностью. Вероятно, при СКВ в отсутствие терапии имеет место аутоиммунное поражение собственно кардиомиоцитов и/или опосредованное снижение функции миокарда, обусловленное поражением почек.

В целом иммуносупрессивная терапия при СКВ, подавляя активность болезни, потенциально должна снижать кардиоваскулярный риск. Гидроксихлорохин эффективен в профилактике обострений СКВ и повышении выживаемости пациентов, при этом он уменьшает риск атеросклероза [48], тромбозов [49] и ГК-индуцированной гиперхолестеринемии [50, 51], снижая в итоге кардиоваскулярный риск у больных СКВ, несмотря на единичные сообщения о его кардиотоксичности [52].

ГК оказывают двойственный эффект: с одной стороны, снижают активность СКВ, с другой — приводят к повышенной частоте АГ, гиперхолестеринемии, ожирению [53], но все негативное воздействие связано с большой длительностью приема и высокой кумулятивной дозой [54–56]. Терапия азатиоприном ассоциирована с сосудистыми событиями [57, 58], влияние метотрексата, циклофосфида и микофенолата мофетила на кардиоваскулярный риск у пациентов с СКВ до конца не ясно [59, 60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам нашего исследования, самым частым вариантом поражения сердца у пациентов с системной красной

волчанкой (СКВ) являются функциональные нарушения клапанов (недостаточность с разной степенью регургитации), преимущественно трикуспидального и митрального, перикардит, эндокардит (утолщение створок клапанов и вегетации), нарушения ритма и сердечная недостаточность (СН). Кроме того, по данным ЭхоКГ, нередко определялись субклинические предикторы СН: диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ (24,1%), дилатация левого предсердия (16%), гипертрофия миокарда ЛЖ (14,9%).

Несмотря на молодой возраст пациентов, терапия (в первую очередь глюкокортикоидами, ГК) и большая длительность СКВ ассоциированы с нарастанием частоты тради-

ционных факторов риска (ТФР) (АГ, гиперхолестеринемии, избыточной массы тела), а миокардит и превышение нормального значения концентрации N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, напротив, характерны для нелеченых больных с высокой активностью СКВ. Практикующему ревматологу следует обратить внимание на необходимость совместного с кардиологом ведения больных СКВ, оценки доклинических маркеров СН как потенциально смертельного осложнения, особенно у пациентов с высокой активностью болезни, и контроля ТФР с использованием минимальной дозы ГК в период ремиссии/низкой активности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов Е.Л., ред. Ревматология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 429–81. [Nasonov E.L., ed. Rheumatology. Clinical guidelines. M.: GEOTAR-Media; 2010: 429–81. (in Russian)]
2. Kim C.H., Al-Kindi S.G., Jandali B. et al. Incidence and risk of heart failure in systemic lupus erythematosus. *Heart*. 2017; 103(3): 227–33. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309561
3. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982; 25(11): 1271–7. DOI: 10.1002/art.1780251101
4. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40(9): 1725. DOI: 10.1002/art.1780400928
5. Petri M., Orbai A.-M., Alarcón G.S. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(8): 2677–86. DOI: 10.1002/art.34473
6. Gladman D.D., Ibañez D., Urowitz M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J. Rheumatol*. 2002; 29(2): 288–91.
7. Gladman D.D., Ginzler E., Goldsmith C. et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum*. 1996; 39(3): 363–9. DOI: 10.1002/art.1780390303
8. McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2012. Российский кардиологический журнал. 2012; 17(4S3): 1–68. [McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Russian Journal of Cardiology*. 2012; 17(4S3): 1–68. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2012-4s3
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2002. 312 с. [Rebrova O.Yu. *Statistical analysis of medical information. Use of STATISTICA*. M.: MediaSfera; 2002. 312 p. (in Russian)]
10. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost*. 2006; 4(2): 295–306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
11. Насонов Е.Л., ред. Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov E.L., ed. *Rheumatology. Russian clinical guidelines*. M.: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (in Russian)]
12. Chen J., Tang Y., Zhu M. et al. Heart involvement in systemic lupus erythematosus: a systemic review and meta-analysis. *Clin. Rheumatol*. 2016; 35(10): 2437–48. DOI: 10.1007/s10067-016-3373-z
13. Libman E., Sacks B. A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch. Intern. Med*. 1924; 33(6): 701–37. DOI: 10.1001/archinte.1924.00110300044002
14. Doria A., Iaccarino L., Sarzi-Puttini P. et al. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005; 14(9): 683–6. DOI: 10.1191/0961203305lu22000a
15. Mohammed A.G., Alghamdi A.A., Aljahlan M.A. et al. Echocardiographic findings in asymptomatic systemic lupus erythematosus patients. *Clin. Rheumatol*. 2017; 36(3): 563–8. DOI: 10.1007/s10067-016-3486-4
16. Doherty N.E., Siegel R.J. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am. Heart J*. 1985; 110: 1257–65. DOI: 10.1016/0002-8703(85)90023-7
17. Bulkley B.H., Roberts W.C. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy: a study of 36 necropsy patients. *Am. J. Med*. 1975; 58: 243–64. DOI: 10.1016/0002-9343(75)90575-6
18. Asherson R.A., Hughes G.R. The expanding spectrum of Libman Sacks endocarditis: the role of antiphospholipid antibodies. *Clin. Exp. Rheumatol*. 1989; 7(3): 225–8.
19. Leung W.H., Wong K.L., Lau C.P. et al. Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med*. 1990; 89(4): 411–19. DOI: 10.1007/bf01453668
20. Vianna J.L., Khamashta M.A., Ordi-Ros J. et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. *Am. J. Med*. 1994; 96(1): 3–9. DOI: 10.1016/0002-9343(94)90108-2
21. Ziporen L., Goldberg I., Arad M. et al. Libman-Sacks endocarditis in the antiphospholipid syndrome: immunopathologic findings in deformed heart valves. *Lupus*. 1996; 5(3): 196–205. DOI: 10.1177/096120339600500306
22. Gabrielli F., Alcini E., Prima M.A. et al. Cardiac involvement in connective tissue diseases and primary antiphospholipid syndrome: echocardiographic assessment and correlation with antiphospholipid antibodies. *Acta Cardiol*. 1996; 51(5): 425–39.
23. Leszczynski P., Straburzyńska-Migaj E., Korczowska I. et al. Cardiac valvular disease in patients with systemic lupus erythematosus. Relationship with anticardiolipin antibodies. *Clin. Rheumatol*. 2003; 22: 405–8. DOI: 10.1007/s10067-003-0751-0
24. Yu X.H., Li Y.N. Echocardiographic abnormalities in a cohort of Chinese patients with systemic lupus erythematosus — a retrospective analysis of eighty-five cases. *J. Clin. Ultrasound*. 2011; 39(9): 519–26. DOI: 10.1002/jcu.20863
25. Omdal R., Lunde P., Rasmussen K. et al. Transesophageal and transthoracic echocardiography and Doppler-examinations in systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Rheumatol*. 2001; 30(5): 275–81. DOI: 10.1080/030097401753180354
26. Estes D., Christian C.L. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine*. 1971; 50(2): 85–95. DOI: 10.1097/00005792-197103000-00001
27. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Масенко В.П. и др. Диагностика и лечение миокардитов. Евразийский кардиологический журнал. 2019; 3: 4–33. [Tereshchenko S.N., Zhiron I.V., Masenko V.P. et al. *Diagnosis and treatment of myocarditis*. *Eurasian Heart Journal*. 2019; 3: 4–33. (in Russian)]
28. Perel-Winkler A., Bokhari S., Geraldino-Pardilla L. et al. Myocarditis in systemic lupus erythematosus diagnosed by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Lupus Sci. Med*. 2018; 5(1): e000265. DOI: 10.1136/lupus-2018-000265
29. Baccouche H., Mahrholdt H., Meinhardt G. et al. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur. Heart J*. 2009; 30(23): 2869–79. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp328

30. Chow L.H., Radio S.J., Sears T.D. et al. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989; 14(4): 915–20. DOI: 10.1016/0735-1097(89)90465-8
31. Parrillo J.E., Aretz H.T., Palacios I. et al. The results of transvenous endomyocardial biopsy can frequently be used to diagnose myocardial diseases in patients with idiopathic heart failure. *Endomyocardial biopsies in 100 consecutive patients revealed a substantial incidence of myocarditis. Circulation.* 1984; 69(1): 93–101. DOI: 10.1161/01.cir.69.1.93
32. Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2013; 34(33): 2636–48. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz210
33. Yilmaz A., Klingel K., Kandolf R. et al. Imaging in inflammatory heart disease: from the past to current clinical practice. *Hellenic J. Cardiol.* 2009; 50(6): 449–60.
34. Buleu F., Sirbu E., Caraba A. et al. Heart involvement in inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55(6): 249. DOI: 10.3390/medicina55060249
35. Tektonidou M.G., Kravvariti E., Protogerou A. et al. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: comparable risk with diabetes mellitus and rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2017; 16(3): 308–12. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.01.009
36. Lim S.Y., Bae E.H., Han K.D. et al. Systemic lupus erythematosus is a risk factor for cardiovascular disease: a nationwide, population-based study in Korea. *Lupus.* 2018; 27(13): 2050–6. DOI: 10.1177/0961203318804883
37. Reiss A.B., Jacob B., Ahmed S. et al. Understanding accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: toward better treatment and prevention. *Inflammation.* 2021; 44(5): 1663–82. DOI: 10.1007/s10753-021-01455-6
38. Попкова Т.В., Алекберова З.С., Александрова Е.Н. и др. Факторы риска кардиоваскулярных нарушений и атеросклероза при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология.* 2004; 42(4): 10–14. [Popkova T.V., Alekberova Z.S., Aleksandrova E.N. et al. Cardiovascular disturbances and atherosclerosis risk factors in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology Science and Practice.* 2004; 42(4): 10–14. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2004-795
39. Tselios K., Gladman D.D., Su J. et al. Evolution of risk factors for atherosclerotic cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a longterm prospective study. *J. Rheumatol.* 2017; 44(12): 1841–9. DOI: 10.3899/jrheum.161121
40. Petri M., Lakatta C., Magder L. et al. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am. J. Med.* 1994; 96(3): 254–9. DOI: 10.1016/0002-9343(94)90151-1
41. Wang T.J., Larson M.G., Levy D. et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350(7): 655–63. DOI: 10.1056/NEJMoa031994
42. Mirjafari H., Welsh P., Verstappen S.M. et al. N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and mortality risk in early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Registry (NOAR). *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73(4): 684–90. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202848
43. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал.* 2017; 1: 7–81. [Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2017; 1: 7–81. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
44. Goldenberg D., Miller E., Perna M. et al. Association of N-terminal pro-brain natriuretic peptide with cardiac disease, but not with vascular disease, in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(1): 316–7. DOI: 10.1002/art.33374
45. Chung C.P., Solus J.F., Oeser A. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic lupus erythematosus: relationship with inflammation, augmentation index and coronary calcification. *J. Rheumatol.* 2008; 35(7): 1314–19.
46. Karadag O., Calguneri M., Yavuz B. et al. B-type natriuretic peptide (BNP) levels in female systemic lupus erythematosus patients: what is the clinical significance? *Clin. Rheumatol.* 2007; 26(10): 1701–4. DOI: 10.1007/s10067-007-0575-4
47. Панафидина Т.А., Сохова М.А., Попкова Т.В. и др. Клиническое значение N-концевого фрагмента натрийуретического пептида у пациентов с системной красной волчанкой, не получающих патогенетическую терапию. *Научно-практическая ревматология.* 2017; 55(4): 376–81. [Panafidina T.A., Sokhova M.A., Popkova T.V. et al. Clinical significance of N-terminal fragment of natriuretic peptide in patients with systemic lupus erythematosus who do not receive pathogenetic therapy. *Rheumatology Science and Practice.* 2017; 55(4): 376–81. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-376-381
48. Selzer F., Sutton-Tyrrell K., Fitzgerald S. et al. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension.* 2001; 37(4): 1075–82. DOI: 10.1161/01.hyp.37.4.1075
49. Jung H., Bobba R., Su J. et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(3): 863–8. DOI: 10.1002/art.27289
50. Rahman P., Gladman D.D., Urowitz M.B. et al. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J. Rheumatol.* 1999; 26(2): 325–30.
51. Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus.* 1996; 5(suppl.1): S16–22.
52. Nord J.E., Shah P.K., Rinaldi R.Z. et al. Hydroxychloroquine cardiotoxicity in systemic lupus erythematosus: a report of 2 cases and review of the literature. *Semin. Arthritis Rheum.* 2004; 33(5): 336–51. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2003.09.012
53. Karp I., Abrahamowicz M., Fortin P.R. et al. Recent corticosteroid use and recent disease activity: independent determinants of coronary heart disease risk factors in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum.* 2008; 59(2): 169–75. DOI: 10.1002/art.23352
54. Manzi S., Selzer F., Rairie J.E. et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(1): 51–60. DOI: 10.1002/1529-0131(199901)42:1<51::AID-ANR7>3.0.CO;2-D
55. Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus.* 2000; 9(3): 170–5. DOI: 10.1191/096120300678828226
56. Doria A., Shoenfeld Y., Wu R. et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62(11): 1071–7. DOI: 10.1136/ard.62.11.1071
57. Fernandez-Nebro A., Rua-Figueroa I., OliveMarques A. et al. Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a nationwide study in Spain from the RELESSER Registry. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(29): e1183. DOI: 10.1097/MD.0000000000001183
58. Toloza S.M., Uribe A.G., McGwin G. Jr et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(12): 3947–57. DOI: 10.1002/art.20622
59. Pons-Estel G.J., Gonzalez L.A., Zhang J. et al. Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA (LXVIII), a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48(7): 817–22. DOI: 10.1093/rheumatology/kep102
60. Kiani A.N., Magder L.S., Petri M. Mycophenolate mofetil (MMF) does not slow the progression of subclinical atherosclerosis in SLE over 2 years. *Rheumatol. Int.* 2012; 32(9): 2701–5. DOI: 10.1007/s00296-011-2048-y **D**

Поступила / Received: 26.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 05.03.2022



Нимесулид: преимущества, перспективы применения во время эпидемии коронавирусной инфекции

М.С. Елисеев

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотреть особенности действия нимесулида и возможность его применения при COVID-19.

Основные положения. Важным преимуществом нимесулида является максимально быстрое наступление анальгетического эффекта, обусловленное быстрым и не зависящим от приема пищи всасыванием препарата в желудочно-кишечном тракте, почти полным связыванием с альбумином крови, одинаково быстрым достижением максимальной концентрации в синовиальной жидкости и в крови. Получены данные, открывающие перспективы применения нимесулида при терапии COVID-19.

Заключение. Мнение, что нимесулид должен быть включен в пул лекарственных препаратов, изучаемых при лечении COVID-19, представляется разумным. Хотя не ясно, состоятся ли такие исследования и каков будет их конечный результат, выбор нимесулида в качестве одного из основных средств для лечения боли и воспаления как врачами, так и пациентами не случаен, полностью осознан и обоснован.

Ключевые слова: нимесулид, нестероидные противовоспалительные препараты, COVID-19.

Конфликт интересов: Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании ООО «Др. Редди'с Лабораторис», что не повлияло на собственное мнение автора.

Для цитирования: Елисеев М.С. Нимесулид: преимущества, перспективы применения во время эпидемии коронавирусной инфекции. Доктор.Ру. 2022; 21(2): 80–83. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-80-83



Nimesulide: Advantages, Perspective Use During the Coronavirus Pandemic

M.S. Eliseev

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a Kashirskoye Shosse, Moscow, Russian Federation 350086

ABSTRACT

Objective of the Review: To discuss the specific properties of Nimesulide and its use in COVID-19.

Key Points. A significant advantage of Nimesulide is a very rapid analgesic effect, due to rapid and meal-independent absorption in the gastrointestinal tract, almost complete binding to blood albumin, equally rapid achievement of the maximum concentration both in synovial fluid and blood. Now we have some data on the promising use of Nimesulide for COVID-19 management.

Conclusion. An idea that Nimesulide should be among the medicinal products undergoing assessment for the use for COVID-19 management, seems rather rational. Although it is not clear whether such studies will be conducted and what their outcome will be, selection of Nimesulide as one of the primary drugs for pain management and inflammation therapy both by medical professionals and patients is not by chance; it is completely informed and justified.

Keywords: Nimesulide, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COVID-19.

Conflict of interest: The article was published with the financial support of Dr. Reddy's Laboratories, which did not affect the author's own opinion.

For citation: Eliseev M.S. Nimesulide: Advantages, Perspective Use During the Coronavirus Pandemic. Doctor.Ru. 2022; 21(2): 80–83. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-80-83

Появление, регистрация, внедрение в клиническую практику и, в итоге, реальная востребованность на рынке любого лекарственного средства — до сих пор большое событие, несмотря на то что выбор исходно нередко весьма велик. Однако, казалось бы, незыблемое место одного препарата рано или поздно занимает другой, более эффективный, с лучшим профилем безопасности, более выгодный по результатам медико-экономического анализа.

Это относится и к наиболее часто применяемому классу лекарственных препаратов для лечения боли и воспаления, — НПВП. И в мире в целом, и в нашей стране их количество давно исчисляется десятками, а торговых наименова-

ний — сотнями и тысячами. Тем не менее некоторые из них применяются все реже и реже и исчезают из пула наиболее широко используемых препаратов (например, пироксикам, индометацин, реопирин, метамизол натрия и др.), другие, напротив, стойко удерживают лидирующие позиции и в некоторых случаях являются незаменимыми.

Так, если анализировать фармацевтический рынок России, рассматривая ТОП-20 брендов лекарственных препаратов по стоимостному объему продаж, то в их числе будет всего несколько НПВП, занимающих ведущие места, и среди них непременно присутствует нимесулид, сосуществующий с другими НПВП на протяжении уже почти 40 лет, в частности

Елисеев Максим Сергеевич — к. м. н., старший научный сотрудник, заведующий лабораторией микрокристаллических артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а. eLIBRARY.RU SPIN: 2524-7320. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>. E-mail: elicmax@yandex.ru

препарат Найз (Dr. Reddy's Laboratories)¹. На его успехе не отражается и конкуренция с более чем двумя десятками НПВП. Нимесулид применяется для лечения острой боли, то есть коротким курсом, и имеет низкую стоимость. Количество брендовых наименований нимесулида, зарегистрированных в Российской Федерации, исчисляется десятками.

Среди преимуществ препарата, выделяющих его в ряду других НПВП, — максимально быстрое наступление анальгетического эффекта, обусловленное возможностью достижения значимой для купирования боли концентрации препарата в крови уже через 30 мин, при этом он начинает действовать еще раньше — всего через 15 мин после приема [1, 2].

Наиболее актуальна проблема острой боли в ревматологии, например при купировании приступа артрита при подагре, когда боль в пораженных суставах возникает внезапно, как правило, нестерпимо сильная, она достигает максимальной интенсивности в течение очень короткого времени, и результат во многом зависит от того, насколько скоро удастся назначить адекватную терапию [3]. В исследовании Ф.М. Кудяева и соавт. сравнивали скорость наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов таблетированных нимесулидов и диклофенака натрия при остром подагрическом артрите [4]. Пациенты по результатам рандомизации получали либо Найз по 100 мг 2 р/сут, либо другой таблетированный нимесулид по той же схеме, либо диклофенак натрия по 75 мг 2 р/сут на протяжении 7 дней. К концу курса терапии приступ артрита был полностью купирован у 75% принимавших Найз, у 43% — другой нимесулид и лишь у 13% — диклофенак.

Но не менее важно, что интенсивность боли, оцененная по ВАШ, была минимальной при приеме именно Найза, причем лучший, чем у других средств, анальгетический эффект препарата сохранялся на протяжении всего периода исследования.

Столь явные различия имеют несколько причин, среди которых — быстрое и не зависящее от приема пищи всасывание препарата в ЖКТ, почти полное связывание с альбумином крови, достижение максимальной концентрации в синовиальной жидкости столь же быстрое, как в крови, более того, большая концентрация достигается при низком рН среды, что характерно для очага воспаления [5, 6].

У препарата есть практически «эксклюзивные» механизмы действия, не связанные с ингибированием циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2): снижение образования и активности ЦОГ-2, а также продукции провоспалительных белков, медиаторов воспаления и ферментов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , урокиназы, субстанции P, лизозимов, β -глокуронидазы), супероксидных анионов при фагоцитозе нейтрофилов и моноцитов за счет ингибирования транслокации протеинкиназы C и фосфодиэстеразы IV типа; ингибирование агрегации и миграции нейтрофилов; уменьшение высвобождения тучными клетками и базофилами гистамина, активация глюкокортикоидных рецепторов. Все это объясняет лучшие эффекты препарата, чем у других НПВП, по данным ряда исследований [7–9].

Наконец, если говорить непосредственно о препарате Найз, то быстрота развития анальгетического эффекта связана также с ускоренным распадом таблетки (дезинтеграцией), обусловленным присутствием в составе оптимальной комбинации дезинтегрантов [10].

Интересны данные двух небольших исследований, основанных на анализе самостоятельного выбора пациентами

лекарственного препарата (самолечения). В первом случае анкетирован 201 взрослый житель Непала, из них 38,2% за последние полгода самостоятельно принимали лекарственные средства. Из 11 препаратов или их комбинаций нимесулид уступал только парацетамолу [11]. Сложно предположить, что выбор был интуитивным, скорее он основан на личном опыте, что подтверждают данные другой работы, в рамках которой было проведено анкетирование более 400 больных подагрой с целью определения частоты использования ими отдельных препаратов для купирования приступа артрита [12]. В качестве альтернативы ранее принимаемым средствам, среди которых первую позицию занимал диклофенак (59%), им предложили использовать нимесулид (исходно его применяли при лечении артрита лишь 17% пациентов). Через какое-то время был проведен повторный опрос, по результатам которого оказалось, что выбор в пользу нимесулида сделали 73% больных, тогда как доля принимавших диклофенак сократилась до 9%.

Если говорить о назначении НПВП в целом, независимо от выбора конкретного препарата в конкретной клинической ситуации, то использование их при различных заболеваниях и состояниях основано на комплексном эффекте (анальгетическом, противовоспалительном и жаропонижающем). Механизмы реализации указанных эффектов, а также нежелательных явлений, свойственных НПВП, довольно хорошо изучены, поэтому показания и противопоказания к их применению не претерпевают сколь либо значимых изменений и оговорены в национальных рекомендациях, объединяющих врачей разных специальностей [13].

В связи с этим любые данные о новых перспективах использования НПВП вне означенных рамок представляются крайне интересными и важными, особенно об их назначении при COVID-19, проявления которого включают гипертермию, боль различной локализации (миалгии, артралгии, краниалгии), системное воспаление; и симптоматическое лечение, особенно при легком течении инфекции, может быть основным. Подход к использованию НПВП при лечении COVID-19 основан сейчас на анализе рутинного их назначения. На показатели смертности прием НПВП влияния не оказывает [14, 15]. Согласно сообщению ВОЗ, прием НПВП не влияет негативно на выживаемость, качество жизни и вероятность развития тяжелых нежелательных явлений у больных COVID-19².

Иными словами, назначение НПВП у таких больных особо не регламентируется. С другой стороны, проводится огромное количество исследований, направленных на поиск простых, эффективных и безопасных средств терапии данной инфекции, способных снизить не только выраженность симптомов, но и риск развития осложнений и улучшить прогноз заболевания.

Известно, что ключевую роль в доступе вируса SARS-CoV-2 в клетку, дабы окончательно реализовать повреждающее его действие, играет клеточный рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), относящийся к ренин-ангиотензин-альдостероновой системе [16]. ACE2 экспрессируется на мембранах пневмоцитов II типа, энтероцитов тонкого кишечника, эндотелиальных клетках сосудов, гладкомышечных органных клетках, а взаимодействие SARS-CoV-2 с ACE2 приводит к накоплению ангиотензина II, брадикинина, способствуя развитию острого респираторного дистресс-синдрома, отека легких и миокардита.

¹ Фармацевтический рынок России. URL: <https://dsm.ru/upload/iblock/230/2308aa3aa7c8cea7d7756149eb74c87d.pdf> (дата обращения — 15.02.2022).

² WHO. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19. URL: [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19) (дата обращения — 15.02.2022).

Связывание S-белка (обычно S-гликопротеина) с рецептором ACE2 происходит на участке, который называется «мотив связывания с рецептором» (receptor binding motif). Связывание области S1 с рецептором вызывает конформационные изменения в S-белке, активизируя область S2, непосредственно отвечающую за проникновение вируса в клетку. Особенности SARS-CoV-2 сопряжены со значительными изменениями в структуре S1-субъединицы его S-белка, а консервативные остатки S2, управляющие процессом слияния вирусного капсида с клеточной мембраной, схожи у SARS-CoV и SARS-CoV-2 [17–19], но отсутствуют у других коронавирусов [20, 21].

Указанные особенности, возможно, являются одной из причин высокой трансмиссивности SARS-CoV-2 и сложных иммунных процессов, отягощающих течение инфекции. Эти сведения могут быть полезны при поиске перспективных методов терапии COVID-19.

C. Sava и соавт. проанализировали данные РНК-секвенирования нормальных тканей легких человека из Атласа генома рака аденокарциномы легких (проект TCGA-LUAD) и провели корреляционный анализ между ACE2 и другими генами из TCGA-LUAD, чтобы сформировать сеть всех возможных ACE2-интеракторов [22]. После того как была создана сеть белок-белкового взаимодействия, содержащая гены, коэкспрессируемые с ACE2, в нее интегрировали данные о взаимодействии с белками лекарственных препаратов, чтобы проверить, есть ли достаточное представительство генов-мишеней для отдельных лекарственных средств. Из 7338 лекарственных средств авторы определили 36 потенциальных препаратов для будущих стратегий лечения, из них выделив 5: нимесулид, флутиказона пропионат, тиабендазол, фототрин и диданозин. Удивительно, но среди потенциально активных в отношении SARS-CoV-2 лишь последний являлся противовирусным препаратом, применяющимся для лечения ВИЧ, а остальные, за исключением нимесулида и флутиказона, широко не используются и весьма токсичны.

Помимо представленных данных *in silico* [22], возможный механизм реализации противовирусного действия нимесулида рассмотрен в работе M. Scalise и C. Indiveri [23]. Недавно полученная трехмерная структура ACE2 демонстрирует его физическое взаимодействие с переносчиком плазматической мембраны, участвующим в доставке аминокислот в клетки, BOAT1 (SLC6A19). Рецептор, на который нацелен SARS-CoV-2, представляет собой суперкомплекс, образованный димером ACE2-BOAT1, в котором ACE2 связывает вирусный белок, а BOAT1 стабилизирует гетеродимер.

В целом полученные данные предполагают, что, даже если BOAT1 не взаимодействует напрямую с вирусом, он может играть роль в его интернализации, стабилизируя и/или участвуя в конформационных изменениях рецептора [24]. Следовательно, можно полагать, что рецепторный комплекс ACE2-BOAT1 является многообещающей мишенью для лечения COVID-19.

Ранее обнаружено высокоаффинное взаимодействие нимесулида с крысиной изоформой транспортера BOAT1, которая практически идентична человеческой, при этом нимесулид связывался с BOAT1 и полностью блокировал его транспортную функцию [25].

В опыте на животных показано, что нимесулид уменьшал выраженность гистологического повреждения поджелудочной железы при тяжелом остром панкреатите и опосредованном им отеке легких [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мнение, что нимесулид должен быть включен в пул лекарственных препаратов, изучаемых при лечении COVID-19, представляется разумным. Хотя не ясно, состоятся ли такие исследования и каков будет их конечный результат, выбор нимесулида в качестве одного из основных средств для лечения боли и воспаления как врачами, так и пациентами не случаен, полностью осознан и обоснован.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*. 2006; 14(3–4): 120–37. DOI: 10.1007/s10787-006-1505-9
- Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: Vein J.R., Botting R.M., eds. *Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors*. William Harvey Press; 2001: 524–40.
- Елисеев М.С. Алгоритм диагностики и лечения подагры. *Русский медицинский журнал*. 2015; 23(7): 410–14. [Eliseev M.S. Algorithm for gout diagnostics and management. *RMJ*. 2015; 23(7): 410–14. (in Russian)]
- Кудаева Ф.М., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления противовоспалительного и анальгетического эффекта таблетированных нимесулидов и диклофенака натрия при подагрическом артрите: рандомизированное исследование. *Научно-практическая ревматология*. 2008; 46(1): 55–9. [Kudaeva F.M., Barskova V.G., Nasonova V.A. Comparison of speed of anti-inflammatory and analgesic effect appearance of nimesulid and diclofenac sodium tablets in gout arthritis: a randomized study. *Rheumatology Science and Practice*. 2008; 46(1): 55–9. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2008-854
- Davis R., Brodgen R.N. Nimesulide: an update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1994; 48(3): 431–54. DOI: 10.2165/00003495-199448030-00009
- Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics of nimesulide. *Clin. Pharmacokinet*. 1998; 35(4): 247–74. DOI: 10.2165/00003088-199835040-00001

- Rainsford K.D., ed. *Nimesulide — actions and uses*. Basel: Birkhäuser; 2005. 433 p. DOI: 10.1007/3-7643-7410-1
- Барскова В.Г., Елисеев М.С., Кудаева Ф.М. Нимесулид. *Терапевтический архив*. 2007; 79(8): 92–7. [Barskova V.G., Eliseev M.S., Kudaeva F.M. Nimesulide. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2007; 79(8): 92–7. (in Russian)]
- Kress H.G., Baltov A., Basiński A. et al. Acute pain: a multifaceted challenge — the role of nimesulide. *Curr. Med. Res. Opin.* 2016; 32(1): 23–36. DOI: 10.1185/03007995.2015.1100986
- Кнорринг Г.Ю., Верткин А.Л. «Правильный» нимесулид: взгляд фармаколога. *Доктор.Ру*. 2019; 10(165): 38–42. [Knorring G.Yu., Vyortkin A.L. 'Correct' nimesulide: a pharmacologist's opinion. *Doctor.Ru*. 2019; 10(165): 38–42. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-38-42
- Paudel S., Aryal B. Exploration of self-medication practice in Pokhara valley of Nepal. *BMC Public Health*. 2020; 20(1): 714. DOI: 10.1186/s12889-020-08860-w
- Барскова В.Г., Гильмутдинова Е.В. Применение нимесулида при подагрическом артрите: эффективность, безопасность и приверженность больных к лечению. *Справочник поликлинического врача*. 2007; 7: 40–5. [Barskova V.G., Gilmudinova E.V. Use of Nimesulide in gouty arthritis: efficiency, safety and compliance. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2007; 7: 40–5. (in Russian)]
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015; 9(1): 4–23. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. *Clinical guidelines "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice"*. *Modern Rheumatology*

- Journal. 2015; 9(1): 4–23. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
14. Wong A.Y., MacKenna B., Morton C.E. et al. Use of non-steroidal antiinflammatory drugs and risk of death from COVID-19: an OpenSAFELY cohort analysis based on two cohorts. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80(7): 943–51. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219517
 15. Bruce E., Barlow-Pay F., Short R. et al. Prior routine use of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and important outcomes in hospitalised patients with COVID-19. *J. Clin. Med.* 2020; 9(8): 2586. DOI: 10.3390/jcm9082586
 16. Li W., Moore M.J., Vasilieva N. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003; 426(6965): 450–4. DOI: 10.1038/nature02145
 17. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181(2): 271–80.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
 18. Мухачёв Е.В., Сирецкая Т.В., Цветков А.О. Анализ специфических спектральных характеристик s-белков коронавируса, рассчитанных по модели резонансного распознавания. Прикладные проблемы безопасности технических и биотехнических систем. 2020; 2: 24–32. [Mukhachev E.V., Siretskaia T.V., Tsvetkov A.O. The analysis of specific spectral characteristics s-proteins coronaviruses calculated on the resonant recognition model. *Prikladnye problemy bezopasnosti tekhnicheskikh i biotekhnicheskikh sistem.* 2020; 2: 24–32. (in Russian)]. DOI 10.25960/2500-2538.2020.2.24.
 19. Харченко Е.П. Коронавирус SARS-Cov-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2020; 19(2): 13–30. [Kharchenko E.P. The coronavirus SARS-Cov-2: the characteristics of structural proteins, contagiousness, and possible immune collisions. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2020; 19(2): 13–30. (in Russian)]. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30
 20. Ge X.Y., Li J.L., Yang X.L. et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature.* 2013; 503(7477): 535–8. DOI: 10.1038/nature12711
 21. Menachery V.D., Dinnon K.H. 3rd, Yount B.L. Jr et al. Trypsin treatment unlocks barrier for zoonotic bat coronavirus infection. *J. Virol.* 2020; 94(5): e01774–19. DOI: 10.1128/JVI.01774-19
 22. Cava C., Bertoli G., Castiglioni I. In silico discovery of candidate drugs against COVID-19. *Viruses.* 2020; 12(4): 404. DOI: 10.3390/v12040404
 23. Scalise M., Indiveri C. Repurposing nimesulide, a potent inhibitor of the BOAT1 subunit of the SARS-CoV-2 receptor, as a therapeutic adjuvant of COVID-19. *SLAS Discov.* 2020; 25(10): 1171–3. DOI: 10.1177/2472555220934421
 24. Yan R., Zhang Y., Li Y. et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020; 367(6485): 1444–8. DOI: 10.1126/science.abb2762
 25. Pochini L., Seidita A., Sensi C. et al. Nimesulide binding site in the BOAT1 (SLC6A19) amino acid transporter. Mechanism of inhibition revealed by proteoliposome transport assay and molecular modelling. *Biochem. Pharmacol.* 2014; 89(3): 422–30. DOI: 10.1016/j.bcp.2014.03.014
 26. Yang Z., Ji W., Li M. et al. Protective effect of nimesulide on acute lung injury in mice with severe acute pancreatitis. *Am. J. Transl. Res.* 2019; 11(9): 6024–31. ■

Поступила / Received: 13.04.2022

Принята к публикации / Accepted: 26.04.2022

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертензия	НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
АД — артериальное давление	ОР — относительный риск
АЛТ — аланинаминотрансфераза	ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
АМФ — аденозинмонофосфат	ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
АСТ — аспартатаминотрансфераза	ОШ — отношение шансов
ВАШ — визуальная аналоговая шкала	ПЦР — полимеразная цепная реакция
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека	РНК — рибонуклеиновая кислота
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения	СД — сахарный диабет
ДИ — доверительный интервал	УЗИ — ультразвуковое исследование
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота	ФНО — фактор некроза опухоли
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт	ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ИБС — ишемическая болезнь сердца	ЧСС — частота сердечных сокращений
ИВЛ — искусственная вентиляция легких	ЭКГ — электрокардиография, электрокардиограмма
ИЛ — интерлейкин	ЭхоКГ — эхокардиография, эхокардиограмма
ИМТ — индекс массы тела	ACR — American College of Rheumatology
ИФА — иммуноферментный анализ	СРБ — С-реактивный белок
ЛЖ — левый желудочек сердца	EULAR — European League Against Rheumatism
ЛПВП — липопротеины высокой плотности	Ig — иммуноглобулин
ЛПНП — липопротеины низкой плотности	
МРТ — магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма	