

КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

DOCTOR.RU CARDIOLOGY INTERNAL MEDICINE

Авторы номера

Барбараш О.Л.
Трошина Е.А.
Вёрткин А.Л.
Ткачёва О.Н.
Баранова Е.И.
Лусс Л.В.
Беркович О.А.
Денисова Д.В.
Эмануэль В.Л.
Беляева О.Д.
Лапин С.В.
Кнорринг Г.Ю.
Щербакова Л.В.
Галкина О.В.
Никонов Е.Л.
Рымар О.Д.
Шахтшнейдер Е.В.
Полякова Е.А.
Аксёнов В.А.
Кашин С.В.
и другие

Евгений Леонидович Никонов

Интервью с профессором, заместителем
председателя экспертного совета по науке
Департамента здравоохранения города Москвы
читайте на с. 4–5

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 10 (165), 2019

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Кардиология Терапия
со специальным разделом
«Эндокринология»
№ 10 (165), 2019

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

Импакт-фактор РИНЦ:
2-летний 2018 — 0,438

Главный редактор
«Доктор.Ру» Кардиология Терапия
Карпов Ю.А., д. м. н., профессор

Научные редакторы

Барбараш О.Л., член-корреспондент РАН,
д. м. н., профессор
Белан Э.Б., д. м. н., профессор
Богданов А.Р., д. м. н.
Петунина Н.А., член-корреспондент РАН,
д. м. н., профессор
Понасенко А.В., к. м. н.
Рагозин А.К., к. м. н., доцент
Решетняк Т.М., д. м. н., профессор
Трошина Е.А., член-корреспондент РАН, д. м. н.,
профессор
Щербаков П.Л., д. м. н., профессор

Реклама
sales@journaldoctor.ru

Шеф-редактор
Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция
Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото

на первой обложке, с. 4, 63 из архива
НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»,
на с. 62, 63 из архива ООО «РУСМЕДИКАЛ
ИВЕНТ»,
на с. 63 из личных архивов Недогоды С.В.
и Павлова Ч.С.

Адрес редакции
107078, г. Москва,
ул. Новая Басманная,
д. 23, стр. 1а, а/я 52.
Тел.: +7 (495) 580-09-96
E-mail: redactor@journaldoctor.ru

■ — на правах рекламы

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.)

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

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

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

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».
Периодичность: 11 номеров в год.
Тираж Print-версии: 5 000 экз.
Digital-распространение: ~ 10 000 адр.

На journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU
доступны полные тексты статей.
Каждой статье присвоен DOI

Подписной индекс журнала в каталоге
Агентства «Роспечать»:
на полугодие — 18413;
на год — 80366

ДОКТОР.РУ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

№ 10 (165), 2019

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕРЕ

4–5 **Профессор Е.Л. Никонов:** «Обучение в течение всей жизни — актуальный тренд современного образования»

КАРДИОЛОГИЯ

- 6–10 **Содержание микроРНК-203 в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с абдоминальным ожирением**
Полякова Е.А., Зарайский М.И., Беляева О.Д., Беркович О.А., Баранова Е.И., Шляхто Е.В.
- 11–15 **Роль питания в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний**
Барбараш О.Л., Шибанова И.А., Помешкина С.А., Цыганкова Д.П.
- 16–22 **Пожилой пациент с фибрилляцией предсердий: как повысить безопасность антикоагулянтной терапии?**
Воробьева Н.М., Ткачёва О.Н.

ТЕРАПИЯ

- 23–30 **Подготовка к созданию национальной программы скрининга колоректального рака**
Никонов Е.Л., Галкова Э.В., Кашин С.В., Горелов М.В., Жарова М.Е.
- 31–37 **Иммунотерапия воспалительных заболеваний кишечника**
Никонов Е.Л., Аксёнов В.А., Скворцова Т.А., Жарова М.Е.
- 38–42 **«Правильный» нимесулид: взгляд фармаколога**
Кнорринг Г.Ю., Вёрткин А.Л.
- 43–45 **Первичное развитие истинной пищевой аллергии у пациентов пожилого возраста. Клиническое наблюдение**
Сидорович О.И., Лусс Л.В.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- 46–51 **Показатели тиреотропного гормона и пролактина в популяционной выборке женщин в возрасте 25–45 лет**
Рымар О.Д., Воевода С.М., Денисова Д.В., Шахтштейндер Е.В., Стахнёва Е.М., Щербакова Л.В.
- 52–56 **Выявляемость субклинического гипотиреоза и содержание антител к тиреоидной пероксидазе у больных многопрофильного стационара**
Волкова А.Р., Дыгун О.Д., Галкина О.В., Бобрешова Т.Ю., Азизова К.В., Эмануэль Ю.В.
- 57–62 **Новые методы выявления антифосфолипидных антител**
Ткаченко О.Ю., Лапин С.В., Мазинг А.В., Блинова Т.В., Бутина С.Е., Эмануэль В.Л.
- 63–65 **Семейные формы аутоиммунного полигландулярного синдрома 2-го типа: клинический случай**
Ларина А.А., Трошина Е.А., Юкина М.Ю.

Анонс

ЧИТАЙТЕ В СЛЕДУЮЩЕМ НОМЕРЕ:

- оригинальную статью о больных интерстициальными заболеваниями легких, госпитализированных в многопрофильную больницу;
- трудный случай дифференциальной диагностики гранулематозного полиангиита (гранулематоза Вегенера) при сочетании трех гранулематозных процессов в легких у одного больного;
- обзор о маркерах фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий.

INTERVIEW

- 4–5 **Prof. E.L. Nikonov:** “Life-long training is a current trend in education.”

CARDIOLOGY

- 6–10 **Serum miRNA-203 Expression in Patients with Coronary Artery Disease and Abdominal Obesity**
E.A. Polyakova, M.I. Zarskiy, O.D. Belyaeva, O.A. Berkovich, E.I. Baranova, E.V. Shlyakhto
- 11–15 **The Role of Diet in the Prevention of Cardiovascular Disease**
O.L. Barbarash, I.A. Shibanova, S.A. Pomeshekina, D.P. Tsygankova
- 16–22 **An Elderly Patient with Atrial Fibrillation: Ways to Enhance Safety of Anticoagulant Therapy**
N.M. Vorobyeva, O.N. Tkacheva

INTERNAL MEDICINE

- 23–30 **Preparation for Introduction of a National Screening Program for Colorectal Cancer**
E.L. Nikonov, Z.V. Galkova, S.V. Kashin, M.V. Gorelov, M.E. Zharova
- 31–37 **Immunotherapy for Inflammatory Bowel Disease**
E.L. Nikonov, V. A. Akseyonov, T.A. Skvortsova, M.E. Zharova
- 38–42 **‘Correct’ Nimesulide: A Pharmacologist’s Opinion**
G.Yu. Knorring, A.L. Vyortkin
- 43–45 **The Primary Development of True Food Allergies in the Elderly: a Clinical Case**
O.I. Sidorovich, L.V. Luss

ENDOCRINOLOGY

- 46–51 **Thyroid-Stimulating Hormone and Prolactin Levels in a Population-based Sample of Women Aged 25 to 45**
O.D. Rymar, S.M. Voevoda, D.V. Denisova, E.V. Shakhtshneider, E.M. Stakhnyova, L.V. Shcherbakova
- 52–56 **Detectability of Asymptomatic Hypothyroidism and Thyroperoxidase Antibodies Content in Patients from a Multidisciplinary In-patient Hospital**
A.R. Volkova, O.D. Dygun, O.V. Galkina, T.Yu. Bobreshova, K.V. Azizova, Yu.V. Emanuel
- 57–62 **New Methods for Detecting Antiphospholipid Antibodies**
O.Yu. Tkachenko, S.V. Lapin, A.V. Mazing, T.V. Blinova, S.E. Butina, V.L. Emanuel
- 63–65 **A Clinical Case of Type 2 Familial Polyglandular Autoimmune Syndrome**
A.A. Larina, E.A. Troshina, M.Yu. Yukina

Preview

IN OUR NEXT ISSUE

- Original article on the therapy for patients with interstitial lung disease hospitalised to a general hospital;
- A difficult case of differential diagnosis of granulomatous polyangitis (Wegener’s disease) with a combination of three granulomatous processes in a patient’s lungs;
- A review of fibroid heart markers in patients with atrial fibrillation.

Peer-Reviewed Journal of Research and Clinical Medicine
Doctor.Ru Cardiology Internal Medicine
with a special Endocrinology section
No. 10 (165), 2019

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 indexed by the Russian Science Citation Index
2-year impact factor (2018): 0.438

Editor-in-Chief
Doctor.Ru Cardiology Internal Medicine
Yu.A. Karpov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors:
O.L. Barbarash, Professor, Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences
E.B. Belan, Professor, Doctor of Medical Sciences
A.R. Bogdanov, Doctor of Medical Sciences
N.A. Petunina, Professor, Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences
A.V. Ponasenko, Candidate of Medical Sciences
A.K. Ragozin, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences
T.M. Reshetnyak, Professor, Doctor of Medical Sciences
E.A. Troshina, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences
P.L. Scherbakov, Professor, Doctor of Medical Sciences

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

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

Journal layout and color scheme
E.A. Beleseva, e.beleseva@journaldoctor.ru

Photos
Front cover and pages 4 and 63: Archive of the nonprofit partnership RUSMEDICAL GROUP, Pages 62 and 63: Archive of RUSMEDICAL EVENT LLC, Page 63: Courtesy of S.V. Nedogoda and Ch.S. Pavlov

Journal Central Office:
23 Novaya Basmannay St., bld. 1a, Moscow, 107078
or P.O. Box 52, Moscow, 107078
Tel.: +7 (495) 580-09-96
E-mail: redactor@journaldoctor.ru

■ This is paid promotional information

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

Doctor.Ru was registered by the Russian Federation Ministry of the Press, Broadcasting and Mass Communications (PI 77-13286 issued August 5, 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)

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

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

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

Printed by: Union Print LLC
Frequency: 11 issues a year
Print version circulation: 5,000 copies
Digital distribution: approx. 10,000 addresses

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 Rospetchat catalogue:
18413 (6-month subscription)
80366 (12-month subscription)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель: **Краснов В.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Гепле Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Карпов Ю.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Лусс Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Малыгин А.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Пасечник И.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Разумов А.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Хамошина М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Шмелёв Е.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Щербakov П.Л.**, д. м. н., профессор, 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
Вёрткин А.Л., 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
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
Дронов И.А., к. м. н., г. Москва, Россия
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
Карлова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия

Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Конь И.Я., д. м. н., профессор, г. Москва, 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
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
Мартынов А.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва, Россия
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петунина Н.А., 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
Рассулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Савельева Г.И., 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
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Турбина Л.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань, Россия
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
Школьникова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар, Россия
Щербакoва М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Оганян М.Р., к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения
Fitze Ingo, MD, Prof., Germany
Kantsevov Sergey V., MD, Prof., USA
Malfetheriner Peter, MD, Prof., Germany
Megraud Francis, Prof., France
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Ireland
Tohru Iton, MD, Prof., Japan

MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD

MANAGING EDITORIAL BOARD

Chairman of the Editorial Board: **Krasnov, V.N.**, MD, Moscow, Russia

Members: **Geppe, N.A.**, MD, Moscow, Russia; **Karpov, Yu.A.**, MD, Moscow, Russia; **Khamoshina, M.B.**, MD, Moscow, Russia; **Luss, L.V.**, MD, Moscow, Russia; **Malyavin, A.G.**, MD, Moscow, Russia; **Pasechnik, I.N.**, MD, Moscow, Russia; **Razumov, A.N.**, Academician at the RAS*, MD, Moscow, Russia; **Shcherbakov, P.L.**, MD, Moscow, Russia; **Shmelev, E.I.**, MD, Moscow, Russia

ADVISORY EDITORIAL BOARD

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
Borodin, 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
Dronov, I.A., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Fatкуллин, I.F., MD, Kazan, Russia
Fitze Ingo, MD, Prof., Germany
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
Ilykovich, 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., USA
Karpova, E.P., MD, Moscow, Russia
Kochetkov, A.V., MD, Moscow, Russia
Kon, I.Ya., MD, Moscow, Russia
Kondyurina, E.G., MD, Novosibirsk, Russia
Korotky, N.G., MD, Moscow, Russia
Kozlova, L.V., MD, Smolensk, Russia
Lukushkina, E.F., MD, Nizhny Novgorod, Russia
Maev, I.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Malakhov, A.B., MD, Moscow, Russia
Malfetheriner Peter, MD, Prof., Germany
Martynov, A.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Mazurov, V.I., Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Megraud Francis, Prof., 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, Armenia
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Ireland
Osipenko, M.F., MD, Novosibirsk, Russia
Ovechkin, A.M., MD, Moscow, Russia
Petrov, R.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Petunina, N.A., MD, Moscow, Russia
Podchernyaeva, N.S., MD, Moscow, Russia
Prilepskaya, V.N., MD, Moscow, Russia
Protsenko, D.N., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia

Radzinsky, V.E., Associate Member of 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
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
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
Suturina, L.V., MD, Irkutsk, Russia
Tatochenko, V.K., MD, Moscow, Russia
Tohru Iton, MD, Prof., Japan
Tsukanov, V.V., MD, Krasnoyarsk, Russia
Turbina, L.G., MD, Moscow, Russia
Turova, E.A., MD, Moscow, Russia
Vasilieva, E.Yu., MD, Moscow, Russia
Vertkin, A.L., MD, Moscow, Russia
Veselov, V.V., MD, Moscow, Russia
Yakhno, N.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Zabolotskikh, T.V., MD, Blagoveshchensk, Russia

*RAS — The Russian Academy of Sciences

«Обучение в течение всей жизни — актуальный тренд современного образования»



Никонов Евгений Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, председатель Экспертного совета по науке, заместитель председателя проектного комитета Департамента здравоохранения города Москвы. Член Центрального совета Российского научного медицинского общества терапевтов.

Автор более 200 научных работ, под его руководством защищены 6 кандидатских диссертаций.

— **Уважаемый Евгений Леонидович, расскажите о том, каким Вы видите дальнейшее развитие системы постдипломного образования врачей?**

— Обучение в течение всей жизни — актуальный тренд современного образования. Однако сегодня у российского врача есть два серьезных препятствия на пути к его осуществлению: во-первых, угасающая мотивация к обучению, во-вторых, отсутствие контроля и коррекции сферы постдипломного медицинского образования.

Чтобы оживить интерес медицинских работников к обучению, постоянному совершенствованию и развитию своих навыков, необходимо свежим взглядом посмотреть на систему постдипломного медицинского образования и привести ее в соответствие с высокими мировыми стандартами.

На пути к этой цели должны быть решены три ключевые задачи. Первая из них — уход от фронтальной формы работы. Сейчас курс повышения квалификации в том виде, в котором его знает большинство врачей (приехал, послушал лекцию, в лучшем случае задал пару вопросов и получил очередной сертификат), изжил себя. Врачу, чтобы действительно овладеть новыми техниками, необходима практика во всех ее формах.

Вторая причина — переход от накопления знаний к накоплению ценных алгоритмов. Если ранее врачу требовалось обладать, образно выражаясь, головой, туго набитой знаниями — терминами, названиями и свойствами лекарств и т. д., то сейчас ему прежде всего необходимо быстро и четко выстраивать план действий исходя из предлагаемых обстоятельств.

И третья задача — создание условий для выстраивания индивидуальных образовательных траекторий. У каждого

медицинского работника, будь то нейрохирург или рентгенолаборант, должна быть возможность выбрать не только направление обучения, но и способ получения знаний и навыков. Следовательно, необходимо предоставлять максимально гибкие образовательные услуги.

— **Как, по вашему мнению, должно развиваться постдипломное медицинское образование?**

— Мне видится четыре приоритетных направления развития современного постдипломного медицинского образования.

Первое из них — использование специализированных мобильных приложений. Практически во всех странах мира врачи обучаются при помощи таких приложений, как Uptodate, Coursera, Medscape, Omnio и др. Они позволяют медицинскому работнику осваивать новые технологии и техники, знакомиться с изменениями в стандартах, узнавать результаты новейших практических исследований в области фармакологии, диагностики, хирургии, смотреть видеокурсы и даже сдавать тесты и зачеты по итогам прохождения курсов.

Таким образом мы сделаем постдипломное образование доступным для всех медицинских работников, поможем сэкономить время на обучение, дадим возможность учиться у мировых экспертов без финансовых и временных затрат, позволим самостоятельно выстраивать образовательную траекторию и формировать удобный график занятий.

Второе направление — широкое использование симуляционных техник и технологий. Сегодня флагманом этого направления можно считать Медицинский симуляционный центр при Боткинской больнице. Однако его мощностей не хватает, чтобы предо-

ставить качественные образовательные услуги всем практикующим врачам Москвы. Конечно, надо вкладывать средства в дальнейшее развитие этого центра и других подобных ему.

Помимо высокотехнологичных реалистичных манекенов и компьютерных программ, целесообразно использовать пять составляющих.

Практика на трупах — это необходимое звено между высокотехнологичным манекеном и живым пациентом. Многие учебные анатомические театры в России были закрыты, так как медицинским вузам оказалось не по карману их содержать. Сейчас самое время их возродить — не только для студентов, но и для практикующих врачей.

Во всем мире принято практиковать сложные *хирургические операции на животных*. Это позволяет хирургу выработать необходимые навыки, чтобы снизить риск врачебной ошибки.

2D и 3D-печать особенно актуальна для таких специальностей, как травматология, кардио- и нейрохирургия. Например, нейрохирург ставит перед собой задачу научиться оперировать определенный тип опухоли. Чтобы представить ее себе во всех подробностях и продумать ход будущей операции, полезно воспользоваться 3D-моделью этой опухоли.

Использование digital-технологий возможно во многих сферах: это и видеотрансляции из операционных, и онлайн-тренажеры с режимом обратной связи, которые помогают врачам значительно повысить качество всех выполняемых ими действий, и онлайн-симуляторы, позволяющие, например, хирургам в точности повторять все действия опытных специалистов.

В применении таких образовательных технологий наибольшего успеха

достиг Федеральный центр нейрохирургии (г. Тюмень). Здесь охотно проходят обучение специалисты из разных стран мира. Аналогичные технологии используются и на нашей кафедре, а также во время ежегодных ярославских эндоскопических симпозиумов.

Образовательные медицинские эксперименты: суть этого метода в создании специальных условий и ситуаций, в которых врач не сможет обойтись рутинными, заученными решениями; он должен быстро реагировать на вызовы внешней среды, решать сложные спонтанные задачи. Это может быть имитация серьезного ДТП, реанимационные действия в тех или иных условиях и т. д.

Основные преимущества симуляционных методов в постдипломном медицинском образовании — возможность обучать команду и снижать риски. В медицине чаще всего важнейшую работу выполняет не один специалист, а целый коллектив. Поэтому новому методу ведения операций следует обучать, например, не одного только нейрохирурга, а всю его команду, включая ассистентов, медсестер и др.

Третье направление постдипломного образования — использование ресурса социальных медиа. Медицина — сфера, где специалисты различных отраслей могут весьма успешно обучаться друг у друга, при условии, что для этого будет создана надлежащая инфраструктура: специализированные образовательные медиа- и радиоканалы для врачей; узкопрофессиональные группы в социальных сетях; открытый онлайн-ресурс по принципу TED-talks.

Четвертое направление — стажировки на месте — незаменимый компонент постдипломного медицинского образования, но в настоящий момент требующий пересмотра некоторых принципов и включения новых звеньев.

— Расскажите, пожалуйста, об этом подробнее. Какие новые звенья Вы имеете в виду?

— Прежде всего стажировку в рабочей команде. Следует сократить путь врача от получения диплома до полноценного включения в практикующую команду.

Необходима также ротация между медицинскими организациями. Лучшая стажировка для врача, работающего в поликлинике, — две-три недели в многопрофильном стационаре, и наоборот. Полезно наладить и сквозную связь между медицинскими организациями.

Кроме того, во всем мире принято, что успешного руководителя, заведую-

щего отделением или лидера команды приглашают в отделения других организаций здравоохранения, чтобы он дал экспертную оценку и помог наладить рабочий процесс.

Полезны также открытые лекции, визиты и мастер-классы опытных специалистов.

Для обеспечения функционирования новых направлений постдипломного образования медицинских работников, необходим единый координирующий центр, который помогал бы каждому медицинскому работнику легко включиться в процесс непрерывного обучения, выстроить индивидуальный образовательный маршрут и продумать «дизайн» карьеры, координировать работу всех систем образовательного процесса.

— Кто из специалистов должен быть там задействован?

— В нем должны работать социальные психологи, способные провести диагностику и оценить уровень амбиций каждого участника процесса, медицинские тьюторы — специалисты по подбору методов и технологий обучения под конкретные запросы врачей. Необходимы и менеджеры в сфере образования, организующие процессы стажировки, ротации кадров, образовательные эксперименты и т. д. Медиаспециалисты будут преобразовывать и адаптировать информацию под тот или иной формат, редактировать образовательные медиа, а аналитики — работать с big data и корректировать работу системы в соответствии с накапливаемыми данными о результатах непрерывного образования медиков.

Это мои представления. То, как сложится ситуация, будут ли урегулированы в российском законодательстве вопросы легитимности непрерывного медицинского развития, появится ли ясность для врачей в отношении процессов сертификации, аккредитации и аттестации, примут ли участие в этих процессах профессиональные общественные организации, мы увидим в ближайшие годы.

— В Москве реализуется проект «Московский врач». Расскажите, пожалуйста, о причинах его создания и итогах работы.

— Проект «Московский врач», стартовавший в 2017 году, направлен на стимулирование самообразования врачей, поддержание высокого уровня владения профессиональными навыками и компетенциями, изучение и внедрение в практику передового

мирового опыта. Кандидаты, претендующие на статус «Московский врач», проходят комплекс оценочных процедур и тестирований, который включает в том числе и проверку практических навыков. Необходимо отметить, что конкурс по подтверждению статуса «Московский врач» исключительно добровольный и очень строгий. Однако получить его может любой врач России!

Претенденты представляют портфолио с описанием профессиональных и научных достижений, которое обязательно учитывается при прохождении итоговой аттестации. В настоящее время статус «Московский врач» присваивается по более чем 25 специальностям, и перечень постоянно расширяется. Сегодня им обладают более 600 человек. Подтвердившие высокое звание получают ежемесячно дополнительно к основной заработной плате 15 тысяч рублей.

В рамках этого проекта специалисты кафедры гастроэнтерологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова приняли участие в создании базы тестов и ситуационных задач по гастроэнтерологии и эндоскопии, сопоставимых по сложности с требованиями, предъявляемыми к врачам в Европе и США.

— Какие образовательные проекты сейчас реализуются на вашей кафедре?

— Наиболее значимыми для населения являются программы скрининга рака. Научно обоснованы сейчас только три такие программы — в отношении рака молочной железы, рака шейки матки и колоректального рака. Специалисты кафедры участвуют в реализации двух проектов: StundUP (стандарты качества эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта) и Quacol (качественная колоноскопия). Об одном из них в настоящем выпуске журнала «Доктор.Ру» есть статья. Подробная информация по образовательным проектам StundUP и Quacol представлена на сайте <https://endoexpert.ru>.

— Что бы Вы пожелали нашим читателям?

— Желаю здоровья, неисчерпаемой энергии, творческих успехов и профессиональных и научных достижений. Рекомендую принять участие в конкурсе и подтвердить очень важный и, безусловно, уникальный статус специалиста «Московский врач».

Специально для *Доктор.Ру*
Сергеева Е.Б.



Содержание микроРНК-203 в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с абдоминальным ожирением

Е.А. Полякова^{1,2}, М.И. Зарайский¹, О.Д. Беляева^{1,2}, О.А. Беркович¹, Е.И. Баранова^{1,2}, Е.В. Шляхто^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

Цель исследования: определить уровень экспрессии микрорибонуклеиновой кислоты 203 (микроРНК-203) в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и абдоминальным ожирением (АО) с различной тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Дизайн: одномоментное исследование типа «случай — контроль».

Материалы и методы. Основная группа — 80 больных ИБС: 49 мужчин и 31 женщина (возраст мужчин — 60,7 ± 0,8 года, женщин — 61,1 ± 1,1 года). Среди больных ИБС 51 человек страдал АО: 34 мужчины и 17 женщин. Группа сравнения-1 — 20 обследованных без ИБС, но с АО, группа сравнения-2 — 20 человек без ИБС и без АО, сопоставимые по возрасту с участниками основной группы. Уровень экспрессии микроРНК-203 в сыворотке крови оценивали с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Содержание микроРНК-203 в сыворотке крови у больных ИБС выше, чем у обследованных без ИБС. Выявлены также различия в содержании микроРНК-203 в сыворотке крови у больных ИБС и АО: при многососудистом поражении коронарных артерий оно было выше, чем при одно- или двухсосудистом поражении (145,71 ± 15,73 УЕЭ против 73,70 ± 9,67 УЕЭ соответственно; $p < 0,0001$). У больных ИБС без АО при различном числе пораженных коронарных артерий содержание микроРНК-203 в сыворотке крови не различалось. Установлено, что у пациентов с ИБС в сочетании с АО при уровне микроРНК-203 в сыворотке крови, равном 101,00 УЕЭ или более, многососудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий определяется в 100% случаев.

Заключение. Полученное пороговое значение уровня микроРНК-203 в сыворотке крови у пациентов с ИБС в сочетании с АО может рассматриваться в качестве критерия оценки наличия многососудистого атеросклероза коронарных артерий у больных ИБС.

Ключевые слова: микроРНК-203, ишемическая болезнь сердца, абдоминальное ожирение, атеросклероз.

Вклад авторов: Полякова Е.А. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Зарайский М.И. — обработка, анализ и интерпретация данных; Беляева О.Д. — отбор, обследование и лечение пациентов; Беркович О.А. — обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи; Баранова Е.И. — проверка критически важного содержания, обзор публикаций по теме статьи; Шляхто Е.В. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Полякова Е.А., Зарайский М.И., Беляева О.Д., Беркович О.А., Баранова Е.И., Шляхто Е.В. Содержание микроРНК-203 в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с абдоминальным ожирением. Доктор.Ру. 2019; 10(165): 6–10. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-6-10



Serum miRNA-203 Expression in Patients with Coronary Artery Disease and Abdominal Obesity

Е.А. Polyakova^{1,2}, М.И. Zاراisky¹, О.Д. Belyaeva^{1,2}, О.А. Berkovich¹, Е.И. Baranova^{1,2}, Е.В. Shlyakhto^{1,2}

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 6-8 Lev Tolstoy St., St. Petersburg 197022

² V.A. Almazov National Medical Research Center (a Federal Government-funded Institution), Russian Ministry of Health; 2 Akkuratov St., St. Petersburg 197341

Objective of the Study: To measure the serum expression of micro-ribonucleic acid 203 (miRNA-203) in patients with coronary artery disease (CAD), abdominal obesity (AO), and coronary artery atherosclerosis of varying severity.

Study Design: This was a cross-sectional case-control study.

Баранова Елена Ивановна — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, директор Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; заведующая научно-исследовательской лабораторией метаболического синдрома ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 2569-0316. E-mail: baranova.grant2015@yandex.ru

Беляева Ольга Дмитриевна — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, заведующая лабораторией артериальной гипертензии Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории метаболического синдрома, профессор кафедры внутренних болезней Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 8836-4768. E-mail: olgad.bel@gmail.com
(Окончание на с. 7.)

Materials and Methods: The main group consisted of 80 CAD patients: 49 men and 31 women (mean age of the male participants, 60.7 ± 0.8 , mean age of the female participants 61.1 ± 1.1). Fifty-one CAD patients had AO: 34 men and 17 women. The first comparison group was made up of 20 people with AO but without CAD, and the second comparison group comprised 20 people without CAD or AO. Participants in the comparison groups were matched by age to those in the main group. Serum expression of miRNA-203 was measured by real-time polymerase chain reaction.

Study Results: In the CAD patients serum expression of miRNA-203 was higher than in the people without CAD. The study also revealed differences in serum expression of miRNA-203 in the subgroup of CAD patients with AO: It was higher in those with involvement of multiple coronary arteries, than in those with involvement of one or two coronary arteries (145.71 ± 15.73 relative expression units [REU] vs. 73.70 ± 9.67 REU, respectively; $p < 0.0001$). In CAD patients with involvement of various numbers of coronary arteries but without AO, serum miRNA-203 expression did not differ. All CAD patients with AO (100%) and serum miRNA-203 expression of 101.00 REU or higher had multivessel coronary artery atherosclerosis.

Conclusion: The threshold level of serum miRNA-203 expression, determined in this study for CAD patients with AO, may be viewed as a diagnostic marker of multivessel coronary artery atherosclerosis in CAD patients.

Keywords: miRNA-203, coronary artery disease, abdominal obesity, atherosclerosis.

Contribution: Polyakova, E.A. — study design, patient selection, examination and management, thematic publications reviewing, statistical data processing, manuscript preparation; Zarayskiy, M.I. — data review, analysis and interpretation; Belyaeva, O.D. — patient selection, examination and management; Berkovich, O.A. — patient examination and management, thematic publications reviewing; Baranova, E.I. — review of critically important material, thematic publications reviewing; Shlyakhto, E.V. — 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.

For citation: Polyakova E.A., Zarayskiy M.I., Belyaeva O.D., Berkovich O.A., Baranova E.I., Shlyakhto E.V. Serum miRNA-203 Expression in Patients with Coronary Artery Disease and Abdominal Obesity. Doctor.Ru. 2019; 10(165): 6–10. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-6-10

Многососудистый атеросклероз коронарных артерий при ИБС сопровождается более тяжелым течением заболевания, ранним развитием осложнений и худшим прогнозом, что требует проведения ранней диагностики и лечения таких пациентов [1, 2].

Несмотря на всестороннюю изученность процессов атерогенеза, открытыми остаются вопросы: почему одни пациенты с ИБС при равных условиях имеют однососудистое поражение, в то время как у других выявляются стенозы трех и более коронарных артерий и что является причиной такого тяжелого течения заболевания? Принцип персонифицированного подхода в современной медицине диктует необходимость изучения и поиска новых высокочувствительных и специфических маркеров неблагоприятного течения и прогноза ИБС.

Результаты недавних исследований указывают на участие микроРНК в патогенезе различных заболеваний, в том числе коронарного атеросклероза и его клинического проявления — ИБС [3–5].

Доказана роль микроРНК на всех этапах формирования атеросклеротической бляшки, включая эндотелиальную дисфункцию (микроРНК-23/27/24, микроРНК-130а, микроРНК-133 и др.), клеточную адгезию (микроРНК-27а/б, микроРНК-221 и др.), формирование и разрыв атеросклеротической бляшки (микроРНК-130а, микроРНК-221, микроРНК-144 и др.), хроническое воспаление, миграцию

и активацию моноцитов в стенке сосудов (микроРНК-27а, микроРНК-203 и др.), образование липопротеинов (микроРНК-122, микроРНК-133а/б и др.), активность тромбоцитов (микроРНК-27а, микроРНК-633 и др.), функцию гладкомышечных клеток (микроРНК-26, микроРНК-195 и др.).

Показано, что зрелые молекулы микроРНК могут связываться с комплементарными участками матричной РНК (мРНК) целевых генов. Это взаимодействие может приводить как к разрушению мРНК, так и к обратимой блокаде процесса трансляции. Альтернативно микроРНК способны усиливать процесс трансляции целевых мРНК, например, влияя на активность рибосом. Таким образом, микроРНК обладают мощным регуляторным потенциалом специфической модуляции экспрессии целевых генов [4, 5].

МикроРНК контролируют пролиферацию, дифференцировку, метаболизм и апоптоз клеток на посттранскрипционном уровне. Они не подвержены разрушению РНКазами, и их концентрация может быть измерена в различных биологических жидкостях, в том числе в сыворотке крови [6]. Некоторые микроРНК рассматриваются как потенциальные чувствительные диагностические маркеры ИБС, а также инфаркта миокарда [7].

Очевидно, что микроРНК вовлечены в каждую фазу развития атеросклеротической бляшки. Следовательно, вопрос может ли определение уровней циркулирующих микроРНК

Беркович Ольга Александровна — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, заведующая лабораторией ИБС Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 3219-7167. E-mail: oberkovich@mail.ru

Зарайский Михаил Игоревич — д. м. н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 7722-6396. E-mail: mzaraiski@yandex.ru

Полякова Екатерина Анатольевна — к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, старший научный сотрудник лаборатории артериальной гипертензии Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории метаболического синдрома ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 3880-4457. E-mail: polyakova_ea@yahoo.com

Шлякто Евгений Владимирович — академик РАН, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 6679-7621. E-mail: e.shlyakhto@almazovcentre.ru (Окончание. Начало см. на с. 6.)

в периферической крови помочь при диагностике, оценке эффективности терапии или прогнозировании течения ИБС, является актуальным и сейчас широко обсуждается.

Среди большого числа описанных молекул РНК есть ряд малоизученных последовательностей, к которым относится микроРНК-203. Эта молекула контролирует ряд генов, ответственных за развитие воспалительных процессов и за механизмы фиброобразования миокарда. Описано также ее участие в онкогенезе [8, 9]. По запросу microRNA-203 база данных PubMed предоставляет 228 публикаций, среди которых выделяются лишь две экспериментальные работы, посвященные роли микроРНК-203 в поражении сердца, выполненные на культурах кардиомиоцитов [8, 10]. В литературе нет данных о взаимосвязи микроРНК-203 с коронарным атеросклерозом у человека.

Цель данного исследования — определить уровень экспрессии микроРНК-203 в сыворотке крови у больных ИБС и абдоминальным ожирением (АО) с различной тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, которое проводилось по типу «случай — контроль».

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 40 до 75 лет, страдающих ИБС, доказанной клинически и подтвержденной ангиографически (коронарография) в соответствии с критериями European Society of Cardiology и the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) 2014 г. [11]. Критерием включения также было наличие одного или более значимого поражения коронарных артерий, которое определялось степенью стеноза более 60% для ствола левой коронарной артерии и более 70% — для всех остальных коронарных артерий [11].

Критерии исключения: вторичный характер ожирения и артериальная гипертензия; инсульт в анамнезе, ХОБЛ, злокачественное новообразование в анамнезе, почечная недостаточность, тяжелая патология печени, системное заболевание соединительной ткани, острая ревматическая лихорадка, инфекционный эндокардит, гипо-/гипертиреоз, органические заболевания головного мозга, алкоголизм, наркомания.

Основную группу составили 80 больных ИБС без какой-либо иной значимой сопутствующей патологии: 49 мужчин и 31 женщина (средний возраст мужчин — $60,7 \pm 0,8$ года, женщин — $61,1 \pm 1,1$ года). По данным коронароангиографии, 40 человек имели гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение (стеноз) одной или двух коронарных артерий и 40 пациентов — многососудистое поражение коронарного русла (стеноз трех и более арте-

рий). Среди больных 51 человек страдал АО: 34 мужчины и 17 женщин.

Диагноз АО был установлен в соответствии с критериями Международной федерации диабета 2005 г. [12] по величине окружности талии, для мужчин равной или более 94 см, для женщин равной или более 80 см.

Все пациенты с ИБС регулярно получали терапию антиагрегантами, β -адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/сартанами и ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями [11, 13].

Критерии включения в группы сравнения: возраст от 40 до 75 лет; отсутствие клинических и ангиографических признаков ИБС в соответствии с критериями EACTS 2014 г. [11]; наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Группу сравнения-1 составили 20 обследованных без ИБС, но с АО, без значимой сопутствующей патологии (10 мужчин и 10 женщин), сопоставимых по возрасту с участниками основной группы: средний возраст мужчин и женщин — $60,1 \pm 1,0$ и $59,7 \pm 0,8$ года соответственно ($p = 1,39$).

В группу сравнения-2 вошли 20 человек без ИБС, АО и без значимой сопутствующей патологии (10 мужчин и 10 женщин), также сопоставимых по возрасту с пациентами основной группы: средний возраст мужчин и женщин — $57,9 \pm 0,9$ и $60,3 \pm 0,9$ года соответственно ($p = 0,95$).

Анализ литературных данных и результаты собственных исследований (Полякова Е.А. и соавт., 2018) позволили в данной работе сделать выбор в пользу изучения микроРНК-203 для оценки ее возможной роли в патогенезе ИБС [14].

Сбор крови производили после 12-часового голодания в вакуумные пробирки LIND-VAC (OÜ InterVacTechnology, Эстония), покрытые сухим активатором образования сгустка для ускорения свертывания крови, после чего центрифугировали 10 минут при 3000 об/мин. Полученную сыворотку помещали в стерильные эппендорфы и хранили при температуре -80°C до момента исследования.

Для определения уровня микроРНК-203 в сыворотке крови выделяли тотальную РНК стандартным фенол-хлороформным методом с использованием реагента ExtractRNA («Евроген», Москва). Далее проводили обратную транскрипцию по технологии StemLoop с праймерами, специфичными для микроРНК-203 и референц малой РНК U6. Все праймеры синтезированы на фирме «Синтол» (Москва) (табл. 1). После этого выполняли ПЦР в реальном времени на приборе ДТЛайт («ДНК-Технология», Москва) с использованием набора «2,5x Реакционная смесь для проведения ПЦР-РВ в присутствии красителя EVA Green» по протоколам производителя («Синтол», Москва).

Таблица 1

Праймеры и нуклеотидные последовательности

Праймеры	Нуклеотидные последовательности
<i>Для получения комплементарной ДНК</i>	
микроРНК-203	gtcgtatccagtgccaggggtccaggtattcgactggatcacctagtg
U6	gtcgtatccagtgccaggggtccaggtattcgactggatcacacaaaatatg
<i>Для полимеразной цепной реакции</i>	
микроРНК-203 «прямой»	gccggtgaaatgttaggac
U6 «прямой»	gcgcgtcgtgaagcgcttc
Общий «обратный»	gtgcaggggtccaggt

Полуколичественную оценку уровня микроРНК-203 в сыворотке крови осуществляли в условных единицах экспрессии (УЕЭ) по методу $2^{-\Delta Ct}$, применяя для нормализации уровень экспрессии малой РНК U6 [15].

Статистическую обработку данных производили при помощи методов параметрической и непараметрической статистики. Вид распределения проверяли путем построения гистограмм распределения и с помощью критериев Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова, так как подавляющее большинство количественных переменных в исследовании имело распределение, отличное от нормального.

Методы дескриптивной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M) и среднеквадратического отклонения (σ), частот встречаемости признаков. Количественные параметры в исследуемых группах сравнивали с использованием критерия Манна — Уитни. Для нахождения порогового значения микроРНК-203 в сыворотке крови, при котором у больных ИБС в сочетании с АО достоверно определяется многососудистое поражение коронарных артерий, применен метод построения классификационных деревьев.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программной системы Statistica для Windows (версия 5.5). Частотные характеристики качественных показателей сопоставляли с помощью непараметрических методов χ^2 . Количественные параметры сравнивали с использованием модуля ANOVA. Различия результатов считали статистически значимыми при $p < 0,05$. С учетом эффекта множественных сравнений корректировка критического значения p была проведена с помощью формулы Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Одним из наиболее распространенных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний является АО. При анализе окружности талии больных ИБС оказалось, что 69,4% мужчин и 54,8% женщин страдали АО. Показатели окружности талии обследованных пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2

Окружность талии у обследованных с и без ишемической болезни сердца (ИБС) и абдоминального ожирения (АО)

Группы	Пол	Окружность талии, см	Число больных	P	
Больные ИБС	АО+	Мужчины ₁	110,9 ± 2,1	34	$p_{1-2} = 0,021$ $p_{1-3} = 0,009$ $p_{1-5} = 0,037$ $p_{1-7} = 0,008$
		Женщины ₂	100,6 ± 1,8	17	$p_{2-4} = 0,009$ $p_{2-6} = 0,180$ $p_{2-8} = 0,006$
	АО–	Мужчины ₃	94,7 ± 1,3	15	$p_{3-5} = 0,390$ $p_{3-7} = 0,026$
		Женщины ₄	78,7 ± 1,1	14	$p_{4-6} = 0,003$ $p_{4-8} = 0,110$
Обследованные без ИБС	АО+	Мужчины ₅	99,5 ± 1,1	10	–
		Женщины ₆	95,8 ± 1,2	10	–
	АО–	Мужчины ₇	87,5 ± 1,1	10	–
		Женщины ₈	78,8 ± 1,2	10	–

Уровни микроРНК-203 в сыворотке крови у обследованных с и без ишемической болезни сердца (ИБС) и абдоминального ожирения (АО), количественное выражение концентрации (условная единица экспрессии)

Группы	$2^{-\Delta Ct}$	P
ИБС без АО ₁	92,31 ± 8,56	$p_{1-2} = 0,005$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{1-4} < 0,0001$
ИБС + АО ₂	109,45 ± 11,61	$p_{2-3} < 0,0001$ $p_{2-4} < 0,0001$
АО без ИБС ₃	4,94 ± 0,91	$p_{3-4} = 0,092$
Без АО и ИБС ₄	4,11 ± 0,85	–

Уровни микроРНК-203 в сыворотке крови у больных ИБС и в группах сравнения приведены в таблице 3.

При анализе данных выявлено, что содержание микроРНК-203 в сыворотке крови у больных ИБС существенно выше, чем у обследованных без нее. Пациенты с ИБС в сочетании с АО отличались более высоким уровнем изучаемой микроРНК, чем больные ИБС с нормальными показателями окружности талии.

Различия в концентрации микроРНК-203 в сыворотке крови наблюдались также у больных ИБС и АО в зависимости от количества пораженных атеросклерозом коронарных артерий: при многососудистом поражении коронарных артерий уровень был выше, чем при одно- или двухсосудистом поражении (145,71 ± 15,73 УЕЭ против 73,70 ± 9,67 УЕЭ соответственно; $p < 0,0001$). Содержание микроРНК-203 в сыворотке крови у больных ИБС без АО с различным числом пораженных коронарных артерий значимо не различалось: при многососудистом поражении — 85,58 ± 8,16 УЕЭ, при одно-/двухсосудистом — 77,42 ± 7,83 УЕЭ ($p > 0,05$).

В процессе анализа связей исследуемых показателей стала возможной обработка данных посредством построения классификационных деревьев. Найдено пороговое значение микроРНК-203, определяющее риск многососудистого атеросклероза коронарных артерий у больных ИБС в сочетании с АО. У пациентов с ИБС в сочетании с АО при уровне микроРНК-203 в сыворотке крови, равном 101,00 УЕЭ или более, многососудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий определялось в 100% случаев. Полученное пороговое значение уровня микроРНК-203 в сыворотке крови у пациентов с ИБС в сочетании с АО может рассматриваться в качестве критерия оценки наличия многососудистого атеросклероза коронарных артерий у больных ИБС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что большая доля больных ИБС страдала АО. Распространение ожирения в последнее десятилетие достигло масштабов эпидемии во всем мире. Его развитие ассоциировано с большим количеством коморбидных состояний, таких как ИБС и другие сердечно-сосудистые заболевания [16]. Связь между ожирением и ИБС подтверждена в многочисленных исследованиях.

Так, установлено, что по мере увеличения ИМТ значительно увеличивается и распространенность ИБС в различных возрастных группах, как у мужчин, так и у женщин [17].

Обращает на себя внимание, что в последние годы наряду с ожирением возрастает частота ИБС и случаев ее тяжелого течения, что требует поиска новых чувствительных и специфичных подходов к ранней диагностике и профилактике этого жизнеугрожающего состояния [16]. Традиционные факторы риска, к которым относится и АО, могут объяснить около 70% случаев ИБС, в других 30% случаев связи с известными факторами риска нет [18].

В недавнем исследовании Q. He и соавт. (2017) показано, что избыточное содержание микроРНК-203 в культуре кардиомиоцитов мыши (*in vitro*) снижало экспрессию генов трансформирующего фактора роста-β1 (TGF-β1), фактора роста соединительной ткани и фибронектина (CTGF), принимающих участие в регуляции активности фибробластов миокарда в условиях хронической ишемии. Напротив, ингибирование экспрессии микроРНК-203 сопровождалось повышением уровней TGF-β1, CTGF и фибронектина, потенцируя развитие фиброза [8].

Молекула микроРНК-203 участвует в регуляции функций по меньшей мере 21 гена-мишени, в ряду которых *EDNRA* — ген рецептора эндотелина типа А (активация этого типа рецепторов приводит к вазоконстрикции, клеточной пролиферации, гипертрофии сосудистой стенки), *TNF* — ген фактора некроза опухоли (ФНО) (влияет на липидный метаболизм, коагуляцию, чувствительность к инсулину, функцию эндотелия, стимулирует продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), *CTGF* — ген фактора роста соединительной ткани (участвует в ангиогенезе, адгезии и миграции макрофагов), ряд генов интерлейкинов, принимающих участие в процессах хронического воспаления [19]. Роль микроРНК-203 в посттранскрипционной регуляции генов при атерогенезе практически не изучена.

В экспериментальной работе Y. Li и соавт. (2018) на культурах кардиомиоцитов показано, что микроРНК-203 способствует апоптозу кардиомиоцитов, влияя на активность

каспазы-3, каспазы-3/7 и с-каспазы-3. Добавление в клеточную среду антагомира микроРНК-203 (фактора, искусственно ослабляющего экспрессию микроРНК) сопровождалось снижением продукции провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-8). По данным авторов, микроРНК-203 может связываться с 3'-нетранслируемыми областями ядерного фактора ИЛ-3 и негативно регулировать его экспрессию. Эти находки позволили Y. Li и соавт. сделать предположение о том, что микроРНК-203 способствует апоптозу кардиомиоцитов и воспалению [10].

Результаты проведенного нами исследования согласуются с данными литературы о возможном участии микроРНК-203 в патогенезе атеросклеротического повреждения коронарных артерий у больных АО, что требует дальнейшего изучения.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным нашего исследования, уровень микроРНК-203 в сыворотке крови у больных ИБС выше, чем у обследованных без ИБС, а у лиц с ИБС в сочетании с абдоминальным ожирением (АО) — выше, чем у участников с ИБС и нормальными показателями окружности талии. У больных ИБС и АО содержание изучаемой микроРНК при многососудистом коронарном атеросклерозе было выше, чем при одно- или двухсосудистом поражении, в то время как концентрации микроРНК-203 в сыворотке крови у больных ИБС без ожирения с различным числом пораженных коронарных артерий не различались.

Результаты исследования также позволили определить уровень микроРНК-203 в сыворотке крови, равный 101,00 УЕЭ или более, который сопровождается значимым многососудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Полученные данные дополняют представления о возможных эпигенетических факторах неблагоприятного течения ИБС в сочетании с АО и требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- de Waha S., Eitel I., Desch S., Fuernau G., Pösch J., Schuler G. et al. Impact of multivessel coronary artery disease on reperfusion success in patients with ST-elevation myocardial infarction: a substudy of the AIDA STEMI trial. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2017; 6(7): 592–600. DOI: 10.1177/2048872615624240
- Fuster J., Ouchi N., Gokce N., Walsh K. Obesity-induced changes in adipose tissue microenvironment and their impact on cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2016; 118(11): 1786–807. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306885
- Chen C., Ponnusamy M., Liu C., Gao J., Wang K., Li P. MicroRNA as a therapeutic target in cardiac remodeling. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017: 1278436. DOI: 10.1155/2017/1278436
- Mirzaei H., Ferns G.A., Avan A., Mobarhan M.G. Cytokines and MicroRNA in coronary artery disease. *Adv. Clin. Chem.* 2017; 82: 47–70. DOI: 10.1016/bs.acc.2017.06.004
- Kim Y.K., Kook H. Diverse roles of noncoding RNAs in vascular calcification. *Arch. Pharm. Res.* 2019; 42(3): 244–51. DOI: 10.1007/s12272-019-01118-z
- Nishiguchi T., Imanishi T., Akasaka T. MicroRNAs and cardiovascular diseases. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 682857. DOI: 10.1155/2015/682857
- Li L., Li S., Wu M., Chi C., Hu D., Cui Y. et al. Early diagnostic value of circulating microRNAs in patients with suspected acute myocardial infarction. *J. Cell Physiol.* 2019; 234(8): 13649–58. DOI: 10.1002/jcp.28045
- He Q., Wang C., Qin J., Zhang Y.J., Xia D.S., Chen X. et al. Effect of miR-203 expression on myocardial fibrosis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2017; 21:837–42.
- Ge X., Li G.Y., Jiang L., Jia L., Zhang Z., Li X. et al. Long noncoding RNA CAR10 promotes lung adenocarcinoma metastasis via miR-203/30/SNAI1 axis. *Oncogene.* 2019; 38(16): 3061–76. DOI: 10.1038/s41388-018-0645-x
- Li Y., Liu X., Du A., Zhu X., Yu B. miR-203 accelerates apoptosis and inflammation induced by LPS via targeting NFIL3 in cardiomyocytes. *J. Cell Biochem.* 2018; 120(4): 6605–13. DOI: 10.1002/jcb.27955
- Authors/Task Force members, Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* 2014; 35(37): 2541–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278
- International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. August 24, 2005. URL: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome> (дата обращения — 15.04.2019).

- Бокерия Л.А., Аронов Д.М. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *Кардио Соматика.* 2016; 7(3–4): 5–71. [Bokeriya L.A., Aronov D.M. Rossijskie klinicheskie rekomendatsii. Koronarnoe shuntirovanie bol'nykh ishemicheskoi boleznyu serdca: reabilitatsiya i vtorichnaya profilaktika. *Kardio Somatika.* 2016; 7(3–4): 5–71. (in Russian)]
- Полякова Е.А., Зарайский М.И., Беркович О.А., Баранова Е.И., Шляхто Е.В. Роль малых некодирующих РНК в патогенезе атеросклероза коронарных артерий. *Транскрипционная медицина.* 2018; 5(3): 5–14. [Polyakova E.A., Zaraiskii M.I., Berkovich O.A., Baranova E.I., Shlyakhto E.V. Rol' malykh nekodiruyushchikh RNK v patogeneze ateroskleroza koronarnykh arterii. *Translyatsionnaya meditsina.* 2018; 5(3): 5–14. (in Russian)]
- Епринцев А.Т., Попов В.Н., Федорин Д.Н. Идентификация и исследование экспрессии генов. Воронеж: Издательско-полиграфический центр Воронежского государственного университета; 2008. 64 с. [Eprintsev A.T., Popov V.N., Fedorin D.N. Identifikatsiya i issledovanie ekspressii genov. *Voronezh: Izdatel'sko-poligraficheskii tsentr Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta;* 2008. 64 s. (in Russian)]
- Беляева О.Д., Березина А.В., Каронова Т.Л., Васильева Е.Ю., Баженова Е.А., Полякова Е.А. и др. Уровень адипоцитарного белка-4, связывающего жирные кислоты (FABP4), при абдоминальном ожирении и метаболическом синдроме у человека. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2017; 103(4): 460–8. [Belyaeva O.D., Berezina A.V., Karonova T.L., Vasil'eva E.Yu., Bazhenova E.A., Polyakova E.A. i dr. Uroven' adipotsitarnogo belka-4, svyazyvayushchego zhirnye kisloty (FABP4), pri abdominal'nom ozhirenii i metabolicheskom sindrome u cheloveka. *Ros. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova.* 2017; 103(4): 460–8. (in Russian)]
- Yang Q., Wang J.H., Huang D.D., Li D.G., Chen B., Zhang L.M. et al. Clinical significance of analysis of the level of blood fat, CRP and hemorheological indicators in the diagnosis of elder coronary heart disease. *Saudi J. Biol. Sci.* 2018; 25(8): 1812–16. DOI: 10.1016/j.sjbs.2018.09.002
- Ding X.Q., Ge P.C., Liu Z., Jia H., Chen X., An F.H. et al. Interaction between microRNA expression and classical risk factors in the risk of coronary heart disease. *Sci. Rep.* 2015; 5: 14925. DOI: 10.1038/srep14925
- miRTarBASE. URL: <http://mirtarbase.mbc.nctu.edu.tw/php/detail.php?mirtid=MIRT006496> (дата обращения — 15.04.2019). 

Роль питания в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

О.Л. Барбараш, И.А. Шибанова, С.А. Помешкина, Д.П. Цыганкова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; Россия, г. Кемерово

Практикующему
врачу

For Practicing
Physicians

Цель обзора: освещение современных представлений о роли питания в профилактике заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. **Основные положения.** Соблюдение диеты — ключевой элемент в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Имеются убедительные доказательства того, что сбалансированное питание, включающее употребление большого количества молочных продуктов, оливкового масла, цельнозерновых продуктов, темного шоколада, овощей, фруктов, орехов, рыбы, чая, кофе, снижает риск развития ССЗ, а употребление обработанного мяса, промышленно изготовленных транс-изомеров жирных кислот повышает этот риск. Связь употребления продуктов, богатых холестерином, в частности яиц, и риска ССЗ в настоящее время остается неясной.

Заключение. Тип питания — один из важных факторов, влияющих на развитие и прогрессирование ССЗ. Некоторые диетические модели могут влиять на здоровье сердечно-сосудистой системы путем модификации таких факторов риска, как ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия, а также факторов, связанных с системным воспалением, низкой чувствительностью к инсулину, окислительным стрессом, эндотелиальной дисфункцией, тромбозом и нарушенным сердечным ритмом.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, профилактика, диета, здоровый образ жизни, факторы риска, калорийность, правильное питание.

Вклад авторов: Барбараш О.Л. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Шибанова И.А. — отбор и анализ публикаций по теме статьи; Помешкина С.А. — обработка, анализ и интерпретация литературных данных, написание текста рукописи; Цыганкова Д.П. — обработка, анализ и интерпретация литературных данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Барбараш О.Л., Шибанова И.А., Помешкина С.А., Цыганкова Д.П. Роль питания в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Доктор.Ру. 2019; 10(165): 11–15. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-11-15

The Role of Diet in the Prevention of Cardiovascular Disease

O.L. Barbarash, I.A. Shibanova, S.A. Pomeshkina, D.P. Tsygankova

Research Institute for Complex Issues in Cardiovascular Disease (a Federal Government-funded Scientific Institution); 6 Sosnovy Boulevard, Kemerovo, Russian Federation 650002

Objective of the Review: To describe the current understanding of the role of diet in the prevention of diseases associated with atherosclerosis.

Key Points: Following a dietary regimen is a key element in cardiovascular disease prevention. There is strong evidence that a balanced diet, including large amounts of dairy products, olive oil, whole grains, dark chocolate, vegetables, fruit, nuts, fish, tea, and coffee, reduces the risk of cardiovascular disease, while consumption of processed meat and commercially produced trans fatty acids increases this risk. The relationship between eating foods rich in cholesterol, such as eggs, and the risk of cardiovascular disease remains unclear.

Conclusion: Diet is an important factor influencing the development and progression of cardiovascular disease. Some dietary patterns can influence cardiovascular health, modifying such risk factors as obesity, dyslipidemia, and hypertension, as well as factors related to systemic inflammation, low insulin sensitivity, oxidative stress, endothelial dysfunction, thrombosis, and cardiac rhythm.

Keywords: cardiovascular disease, prevention, diet, healthy life style, risk factors, caloric intake, healthy diet.

Contribution: Barbarash O.L. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Shibanova, I.A. — thematic publications selection and analysis; Pomeshkina, S.A. — literature data review, analysis and interpretation, manuscript preparation; Tsygankova, D.P. — literature data review, analysis and interpretation, manuscript preparation.

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

For citation: Barbarash O.L., Shibanova I.A., Pomeshkina S.A., Tsygankova D.P. The Role of Diet in the Prevention of Cardiovascular Disease. Doctor.Ru. 2019; 10(165): 11–15. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-11-15

Здоровый образ жизни — важная составляющая первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в первую очередь связанных с атеро-

склерозом [1]. Факторы риска ССЗ, такие как высокое АД, СД и нарушение липидного обмена, могут быть модифицированы путем изменения образа жизни. Известно, что отказ от курения,

Барбараш Ольга Леонидовна — член-корреспондент РАН, д. м. н., директор ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бул., д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 5373-7620. E-mail: olb61@mail.ru

Помешкина Светлана Александровна — д. м. н., заведующая лабораторией реабилитации ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бул., д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 2018-0860. E-mail: swetlana.sap2@mail.ru

Цыганкова Дарья Павловна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бул., д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 8064-3000. E-mail: darjapavlovna2014@mail.ru

Шибанова Ирина Александровна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории реабилитации ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бул., д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 8373-2908. E-mail: shibia@kemcardio.ru

активные физические нагрузки, изменение пищевых привычек у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза способны уменьшить потребность в реконструктивных хирургических вмешательствах, а также дозу и количество принимаемых лекарственных средств [2]. Кроме того, изменение образа жизни может снизить ОР развития ССЗ, а также степень увеличения абсолютного риска, связанного со старением [2].

В последние годы ведущие мировые научные журналы приводят на своих страницах данные различных исследований, демонстрирующие эффективность программ профилактики ССЗ, публикуют мнения ведущих экспертов по этой проблеме, участвуют в обсуждении способов повышения приверженности пациентов выполнению профилактических рекомендаций, актуализируют национальные особенности профилактической кардиологии [1–3].

Тип питания считается важным фактором, влияющим на развитие и прогрессирование ССЗ. Вредные пищевые привычки и гиподинамия в 15% случаев становятся причиной заболеваний, ведущих к смерти [4], тогда как правильное питание и другие атрибуты здорового образа жизни дают защитный эффект [5]. Результаты все большего количества исследований показывают, что некоторые диеты могут влиять на здоровье сердечно-сосудистой системы, модифицируя такие факторы риска, как ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия.

Цель обзора: освещение современных представлений о роли питания в профилактике заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом.

ЖИРЫ И УГЛЕВОДЫ

Наиболее подробный анализ влияния употребления жира на риск ССЗ выполнен в ходе исследования Nurses' Health Study, начавшегося в 2005 г. и длившегося 14 лет. В нем участвовало более 80 тысяч медицинских сестер. Было установлено, что высокое содержание в рационе транс-изомеров жирных кислот ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий [6]. Известно, что при употреблении в пищу транс-изомеров жирных кислот:

- растут уровни холестерина ЛПНП, триглицеридов, α -липопротеидов;
- снижается содержание холестерина ЛПВП;
- увеличивается отношение уровня общего холестерина к уровню холестерина ЛПВП (это мощный предиктор развития ИБС);
- уменьшается размер частиц ЛПНП, что повышает риск ИБС [7].

Повышенное содержание в рационе полиненасыщенных и мононенасыщенных жирных кислот, оливкового масла ассоциировалось с низким риском ССЗ. В исследовании D.D. Wang и соавт. установлено, что замена 5% калорий, получаемых из насыщенных жиров, на эквивалентное количество калорий, получаемых из полиненасыщенных и мононенасыщенных жирных кислот, ассоциировалась соответственно с 27%-м (ОР = 0,73; 95%-й ДИ [0,70–0,77]) и 13%-м (ОР = 0,87; 95%-й ДИ [0,82–0,93]) снижением общей смертности (в обоих случаях $p < 0,001$) [8]. Употребление ω 6-полиненасыщенных жирных кислот, особенно линолевой кислоты, отрицательно коррелировало со смертностью от большинства основных причин, а употребление ω 3-полиненасыщенных жирных кислот — с общей смертностью [8].

Y. Li и соавт. показали, что замена насыщенных жиров на углеводы, полученные из цельнозерновых продуктов, связана с 9%-м снижением риска развития ИБС (ОР = 0,91;

95%-й ДИ [0,85–0,98]; $p = 0,01$), тогда как замена на рафинированные углеводы не влияла на этот риск ($p > 0,1$) [9].

Однако в крупном проспективном исследовании PURE (англ. Prospective Urban Rural Epidemiology Study), проведенном в 27 странах, обнаружено отсутствие положительной корреляции между употреблением насыщенных жиров и риском сердечно-сосудистых событий [10]. Более того, установлено, что употребление углеводов ассоциировано с увеличением общего риска смерти и риска смерти от ССЗ, а употребление жиров, напротив, — с низкими значениями общего риска смерти и риска инсульта [11]. Повышенное употребление насыщенных жирных кислот отдельных типов жиров было связано с низкой общей смертностью и низким риском инсульта и не связано с риском возникновения серьезных ССЗ, в том числе инфаркта миокарда, или смертностью от ССЗ [11]. Повышенное употребление насыщенных жирных кислот отрицательно коррелировало с риском смерти от всех причин (ОР = 0,86; 95%-й ДИ [0,76–0,99]; $p = 0,0088$), риском инсульта (ОР = 0,79; 95%-й ДИ [0,64–0,98]; $p = 0,0498$) и смертностью от ССЗ (ОР = 0,86; 95%-й ДИ [0,73–1,01]; $p = 0,0108$) [11].

Употребление мононенасыщенных жирных кислот ассоциировалось с низким риском смерти от всех причин (ОР = 0,81; 95%-й ДИ [0,71–0,92]; $p < 0,0001$), наблюдалась также незначительная тенденция к снижению риска инсульта (ОР = 0,85; 95%-й ДИ [0,70–1,03]; $p = 0,10$), снизился риск смерти от других заболеваний (не ССЗ) (ОР = 0,79; 95%-й ДИ [0,68–0,92]; $p = 0,0003$) [11].

Употребление полиненасыщенных жирных кислот было связано с низким риском смерти от ССЗ (ОР = 0,80; 95%-й ДИ [0,71–0,89]; $p < 0,0001$), но не имело статистически значимой связи с риском развития серьезных ССЗ, в том числе инфаркта миокарда [11].

МОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ

Молочные продукты позиционируются в качестве кардиопротективных компонентов диеты [12]. Авторы актуальных диетических рекомендаций советуют употреблять каждый день от 2 до 4 порций обезжиренных молочных продуктов [13]. Необходимость низкого содержания жира подчеркивается в основном из-за предполагаемого повышения уровня холестерина ЛПНП при употреблении насыщенных жирных кислот и из-за опасений по поводу возможного увеличения массы тела, так как молочные продукты с высокой жирностью довольно калорийны.

В исследованиях PURE и DASH (англ. Dietary Approaches to Stop Hypertension) наблюдались более низкие уровень АД и риск инсультов при повышенном употреблении молочных продуктов. Кроме того, не выявлен рост содержания холестерина ЛПНП и триглицеридов при употреблении более 2 порций молочных продуктов в день, что соответствовало низкому риску развития инфаркта миокарда [13].

Представленные данные поддерживают представление о том, что природные жирные кислоты имеют принципиально иное значение для профилактики ССЗ, чем их промышленно вырабатываемые транс-изомеры.

ХОЛЕСТЕРИН И ЯЙЦА

Мнение о том, что употребление продуктов с высоким содержанием холестерина значительно влияет на уровень холестерина в крови, в последние годы претерпело серьезные изменения.

Яйца считаются одним из основных источников пищевого холестерина. Желток одного яйца содержит около 200 мг

холестерина. Соответственно, Американская кардиологическая ассоциация (англ. American Heart Association) на протяжении десятилетий рекомендовала употреблять не более 2 желтков в неделю [14]. Но до настоящего времени связь между употреблением продуктов, богатых холестерином, и риском ССЗ остается неясной.

Риск развития ИБС, связанный с количеством яиц в рационе, варьирует в различных регионах мира [15]. У людей, которые часто употребляют яйца, он выше, чем у тех, кто ест их редко. Но в американской популяции в группе часто употребляющих данный продукт риск ИБС на 39% превышает таковой в европейской и азиатской популяциях. Причины этих различий неочевидны, однако есть мнение, что они объясняются употреблением яиц вместе с обработанным мясом и/или беконом, что характерно для жителей США [16].

ОЛИВКОВОЕ МАСЛО

Употребление этой неотъемлемой составляющей средиземноморской диеты после опубликования результатов исследования Seven Countries Study ассоциируется с долгожительством и здоровьем сердечно-сосудистой системы. Оливковое масло также содержит фенольные компоненты, которые обладают антиоксидантными, противовоспалительными и антитромботическими свойствами. Длительное употребление оливкового масла улучшает функцию эндотелия у лиц с гиперхолестеринемией, снижает окисляемость холестерина ЛПНП *in vitro* и оптимизирует антиокислительные процессы в организме человека [17]. Чем больше содержание полифенолов в оливковом масле, тем выше степень увеличения уровня ЛПВП и тем ниже показатели окислительного напряжения. Исследование PREDIMED показало, что у лиц с высоким риском ССЗ, соблюдающих средиземноморскую диету, серьезные сердечно-сосудистые события происходят реже, чем у тех, кто придерживается диеты, ограничивающей употребление жиров [18].

РЫБА И РЫБИЙ ЖИР

Исследование Nurses' Health Study убедительно доказывает, что умеренное употребление рыбы или рыбьего жира значительно уменьшает риск смерти от ИБС и общий риск смерти, а также благоприятно влияет на клинические исходы [6]. Для анализа содержания в организме ω 3-полиненасыщенных жирных кислот был предложен специальный индекс. Он рассчитывается как сумма процентного содержания эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот в мембране эритроцитов человека. Индекс ω 3 > 8% ассоциировался со значительно меньшим (на 90%) риском внезапной смерти от сердечно-сосудистых событий по сравнению с индексом ω 3 < 4% [19]. Однако необходимы интервенционные исследования, чтобы утвердить этот уровень в качестве целевого.

ФРУКТЫ И ОВОЩИ

Результаты исследования Cardiovascular Risk in Young Finns Study показали, что употребление большого количества фруктов и овощей в период детства и юношества связано с большей эластичностью стенок артерий в более старшем возрасте (влияние диеты оценено через 27 лет) [20]. В продольном когортном исследовании CARDIA (англ. Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study) употребление большого количества фруктов и овощей в молодом возрасте ассоциировалось с более низким коронарным кальциевым индексом в более старшем возрасте (влияние диеты оценено через 20 лет) [21].

По данным исследования PURE, уровень употребления фруктов, овощей и бобов отрицательно коррелировал с риском основных ССЗ, в том числе инфаркта миокарда, с сердечно-сосудистой и общей смертностью. При этом отрицательная корреляция наблюдалась между риском серьезных ССЗ и количеством употребляемых сырых овощей, но не термически обработанных [22].

ЦЕЛЬНОЗЕРНОВЫЕ ПРОДУКТЫ

Цельнозерновые продукты снижают содержание общего холестерина и холестерина ЛПНП на 18%, постпрандиальный уровень глюкозы, риск развития СД 2 типа, а у людей с избыточным весом и ожирением улучшают чувствительность к инсулину [23].

Метаанализ 10 американских и европейских исследований показал, что уровень употребления пищевых волокон в составе зерновых продуктов и фруктов был обратно пропорционален риску развития ССЗ: для каждых дополнительных 10 г зерновых или фруктовых волокон уменьшение риска составило 10% и 16% соответственно. Кроме того, наблюдалось снижение риска смертельных событий на 25% и 30% соответственно. Результаты были схожими у мужчин и женщин [23].

Употребление цельнозерновых продуктов на завтрак связано с более низкой частотой развития сердечной недостаточности. Эти данные были получены в ходе 20-летнего наблюдательного исследования с участием более чем 21 тысячи врачей (англ. British Physician's Health Study) [24]. В исследовании Nurses' Health Study установлено, что замена 5% общего количества потребляемых насыщенных жиров в сутки сопоставимым по калорийности количеством углеводов из цельнозерновых продуктов связана с 9%-м снижением риска ССЗ [9]. Метаанализ исследований, проведенных в США и странах Европы, позволил заключить, что употребление цельнозерновых продуктов снижает риск развития ИБС [25].

МЯСО

Уменьшение количества употребляемого красного мяса — одна из рекомендаций, касающихся средиземноморской диеты, которая поддерживается как Европейское кардиологическое общество (англ. European Society of Cardiology), так и Американской ассоциацией кардиологов [26, 27]. Потенциально увеличить риск развития ССЗ красное мясо может из-за высокого содержания в нем насыщенных жирных кислот и холестерина. Кроме того, в промышленно обработанном мясе высокое содержание соли, других консервантов и специальных химических добавок, применяемых для улучшения его вкусовых качеств и увеличения срока годности [12], которые также влияют на риск развития ИБС и СД.

ОРЕХИ

В двух крупных исследованиях — Nurses' Health Study и Physicians Health Study — показано, что частота употребления орехов обратно пропорциональна общей смертности независимо от других прогностических факторов [28, 29]. В рандомизированном исследовании с участием здоровых мужчин употребление 84 г грецких орехов в сутки снижало уровень холестерина ЛПНП в сыворотке крови на 16% и улучшало функцию эндотелия [30].

Благотворное влияние орехов на прогноз сердечно-сосудистых событий можно объяснить тем, что они богаты мононенасыщенными и полиненасыщенными жирными кислотами. Мононенасыщенные жирные кислоты способствуют снижению риска развития ИБС путем улучшения липидного

профиля, уменьшая постпрандиальные показатели триглицеридов и растворимых молекул воспалительной адгезии у пациентов с гиперхолестеринемией. Высокое содержание аргинина в орехах обеспечивает кардиопротекторный эффект благодаря снижению уровня СРБ [31].

ШОКОЛАД

Из-за высокого содержания калорий (500–600 ккал в 100 г), жира и сахара употребление шоколада в пищевом рационе следует ограничивать. Однако недавние исследования показали, что темный шоколад, богатый флаванолами, улучшает функции эндотелия коронарных артерий, ослабляет адгезию тромбоцитов уже через 2 часа после употребления [32].

Механизм положительного воздействия какао на сердечно-сосудистую систему, вероятно, заключается в активации оксида азота (NO), антиоксидантных, противовоспалительных и антиагрегантных веществ, что улучшает функции эндотелия артерий, оптимизирует показатели липидного обмена, АД, снижает резистентность к инсулину и в итоге — сердечно-сосудистый риск [33].

Большой процент какао содержится только в темном шоколаде, в молочном шоколаде его значительно меньше. Именно содержание флаванолов в горьком шоколаде обеспечивает его сосудорасширяющее и антиокислительное действие, в котором эпикатехин, вероятно, играет роль доминирующего, если не единственного, посредника.

Процианидины (полимеризованные цепи эпикатехина и катехина), также являющиеся флаванолами, содержатся, кроме шоколада, в красном вине, яблоках и чае [32]. Этим можно объяснить протективное влияние на сосуды данных продуктов. Однако в процессе производства шоколада флаванолы, которые придают ему горький вкус, часто устраняются для удовлетворения потребностей большинства потребителей [33].

КОФЕ И ЧАЙ

Влияние этих широко употребляемых в течение многих веков напитков на риск развития коронарной болезни рассмотрено только в последние годы.

В систематическом обзоре привычное употребление кофе было связано с существенно меньшим риском развития СД. Снижение риска СД у женщин, употребляющих кофе без кофеина, позволяет предположить наличие протективных эффектов у других веществ, входящих в состав кофе. Данные этих же исследований показали, что употребление до 5 чашек кофе в день не повышает риск развития ИБС [34].

Кроме того, употребление кофе уменьшало ОР развития инсульта, что выяснилось при опросе медсестер [34]. Снижение ОР составило 43% среди некурящих, а у курильщиков положительные эффекты кофе были незначительными. Снижение риска инсульта при употреблении кофе обнаружено у лиц с нормальными показателями холестерина (ОР = 0,77; $p < 0,003$), без СД (ОР = 0,79; $p = 0,009$) и с нор-

мальным АД (ОР = 0,72; $p = 0,001$). Важно отметить, что у женщин с СД, артериальной гипертензией или гиперхолестеринемией защитный эффект употребления кофе отсутствовал.

Меньший риск инсульта зафиксирован у женщин, которые ежедневно употребляли кофе без кофеина: 2–3 чашки кофе без кофеина в день против менее 1 чашки кофе без кофеина в месяц (ОР = 0,84; $p = 0,002$), поэтому авторы предположили, что какой-то иной компонент кофе, а не кофеин может быть ответственным за потенциальное положительное влияние кофе на риск инсульта [35]. Аналогичный эффект наблюдался в крупном японском исследовании, длившемся 13 лет. Показано, что употребление 1–2 чашек кофе в день (приготовленного с использованием кофемашины) уменьшало риск развития инсульта на 20% по сравнению с таковым у лиц, которые редко пили кофе. Однако при этом не выявлено никакого влияния на риск развития коронарных событий [36].

В большом обсервационном исследовании с участием более 208 тысяч американцев наблюдалась обратная зависимость между количеством употребляемого кофе и частотой смертельных исходов, связанных с ССЗ, неврологическими заболеваниями. Употребление более 5 чашек кофе в день снижало риск в сравнении с его уровнем у лиц, совсем не употребляющих кофе (ОР = 0,88; 95%-й ДИ [0,78–0,99]). Таким образом, даже повышенное употребление кофе с кофеином и без кофеина не наносит вреда здоровью и связано с меньшим общим риском смерти [37].

Чай традиционно считается средством профилактики ССЗ. Употребление черного чая вызывало обратное развитие существовавшей эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС, что уменьшало риск ССЗ [38]. Добавление молока, однако, нивелировало благоприятное воздействие чая на показатели эндотелийзависимой вазодилатации [39].

Употребление зеленого чая также ассоциируется с уменьшением общей смертности, смертности от ССЗ, риска развития инсульта. В крупном японском исследовании установлено, что употребление 4 и более чашек зеленого чая в день снижает ОР инсульта на 20% по сравнению с таковым у лиц, которые редко пьют чай, но не влияет на частоту сердечно-сосудистых событий [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Соблюдение диеты — ключевой элемент в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Имеются убедительные доказательства того, что сбалансированное питание, включающее употребление большого количества молочных продуктов, оливкового масла, цельнозерновых продуктов, темного шоколада, овощей, фруктов, орехов, рыбы, чая, кофе, снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а употребление обработанного мяса, промышленно изготовленных транс-изомеров жирных кислот повышает этот риск. Связь употребления продуктов, богатых холестерином, в частности яиц, и риска ССЗ в настоящее время остается неясной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Masana L., Ros E., Sudano I., Angoulvant D., Lifestyle Expert Working Group. Is there a role for lifestyle changes in cardiovascular prevention? What, when and how? *Atheroscler. Suppl.* 2017; 26: 2–15. DOI: 10.1016/S1567-5688(17)30020-X
- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G., Graham I., Taskinen M.R., Wiklund O. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of

- Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS).* *Eur. Heart J.* 2011; 32(14): 1769–818. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr158
- Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur. Heart J.* 2016; 37(39): 2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
- Stewart R.A., Wallentin L., Benatar J., Danchin N., Hagström E., Held C. et al. Dietary patterns and the risk of major adverse cardiovascular events in a global study of high-risk patients with

- stable coronary heart disease. *Eur. Heart J.* 2016; 37(25): 1993–2001. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw125
5. Akesson A., Larsson S.C., Discacciati A., Wolk A. Low-risk diet and lifestyle habits in the primary prevention of myocardial infarction in men a population-based prospective cohort study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64(13): 1299–306. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.06.1190
 6. Oh K., Hu F.B., Manson J.E., Stampfer M.J., Willett W.C. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up of the Nurses' Health Study. *Am. J. Epidemiol.* 2005; 161(7): 672–9. DOI: 10.1093/aje/kwi085
 7. Mozaffarian D., Katan M.B., Ascherio A., Stampfer M.J., Willett W.C. Trans-fatty acids and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(15): 1601–13. DOI: 10.1056/NEJMra054035
 8. Wang D.D., Li Y., Chiuve S.E., Stampfer M.J., Manson J.E., Rimm E.B. et al. Association of specific dietary fats with total and cause-specific mortality. *JAMA Intern. Med.* 2016; 176(8): 1134–45. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.2417
 9. Li Y., Hruby A., Bernstein A.M., Ley S.H., Wang D.D., Chiuve S.E. et al. Saturated fats compared with unsaturated fats and sources of arbohydrates in relation to risk of coronary heart disease: a prospective cohort study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66(14): 1538–48. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.055
 10. Poli A. Nutrition in cardiovascular prevention: should we change our approach after the PURE study? *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. 2018; 19(3): 148–52. DOI: 10.1714/2883.29072
 11. Dehghan M., Mente A., Zhang X., Swaminathan S., Li W., Mohan V. et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2017; 390(10107): 2050–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32252-3
 12. Mozaffarian D., Appel L.J., Van Horn L. Components of a cardioprotective diet -new insights. *Circulation.* 2011; 123(24): 2870–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.968735
 13. Appel L.J., Moore T.J., Obarzanek E., Vollmer W.M., Svetkey L.P., Sacks F.M. et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336(16): 1117–24. DOI: 10.1056/NEJM199704173361601
 14. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002; 106(25): 3143–421.
 15. Djoussé L., Khawaja O.A., Gaziano J.M. Egg consumption and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016; 103(2): 474–80. DOI: 10.3945/ajcn.115.119933
 16. Huxley R., Barzi F., Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ.* 2006; 332(7533): 73–8. DOI: 10.1136/bmj.38678.389583.7C
 17. Lechner K., Erickson N., Lechner B., Horn F. Dietary recommendations in metabolic vascular syndrome. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2017; 142(21): 1613–26. DOI: 10.1055/s-0043-118334
 18. Estruch R., Ros E., Salas-Salvadó J., Covas M.I., Corella D., Arós F. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(25): e34. DOI: 10.1056/NEJMoa1800389
 19. Benes L.B., Bassi N.S., Kalot M.A., Davidson M.H. Evolution of omega-3 fatty acid therapy and current and future role in the management of dyslipidemia. *Cardiol. Clin.* 2018; 36(2): 277–85. DOI: 10.1016/j.ccl.2017.12.009
 20. Aatola H., Koivistoinen T., Hutri-Kähönen N., Juonala M., Mikkilä V., Lehtimäki T. et al. Lifetime fruit and vegetable consumption and arterial pulse wave velocity in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation.* 2010; 122(24): 2521–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.969279
 21. Miedema M.D., Petrone A., Shikany J.M. et al. Association of fruit and vegetable consumption during early adulthood with the prevalence of coronary artery calcium after 20 years of follow-up: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Circulation.* 2015; 132(21): 1990–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012562
 22. Miller V., Mente A., Dehghan M., Rangarajan S., Zhang X., Swaminathan S. et al. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2017; 390(10107): 2037–49. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32253-5
 23. Kim Y., Je Y. Dietary fibre intake and mortality from cardiovascular disease and all cancers: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2016; 109(1): 39–54. DOI: 10.1016/j.acvd.2015.09.005
 24. Priebe M.G., McMonagle J.R. Effects of ready-to-eat-cereals on key nutritional and health outcomes: a systematic review. *PLoS One.* 2016; 11(10): e0164931. DOI: 10.1371/journal.pone.0164931
 25. Tang G., Wang D., Long J., Yang F., Si L. Meta-analysis of the association between whole grain intake and coronary heart disease risk. *Am. J. Cardiol.* 2015; 115(5): 625–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.12.015
 26. Mozaffarian D., Afshin A., Benowitz N.L. et al., American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on the Kidney in Cardiovascular (2012) Population approaches to improve diet, physical activity, and smoking habits: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation.* 2012; 126: 1514–63.
 27. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity a comprehensive review. *Circulation.* 2016; 133(2): 187–225. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585
 28. Bao Y., Han J., Hu F.B., Giovannucci E.L., Stampfer M.J., Willett W.C. et al. Association of nut consumption with total and cause-specific mortality. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(21): 2001–11. DOI: 10.1056/NEJMoa1307352
 29. Hshieh T.T., Petrone A.B., Gaziano J.M., Djoussé L. Nut consumption and risk of mortality in the Physicians' Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015; 101(2): 104–12. DOI: 10.3945/ajcn.114.099846
 30. Sabaté J., Wien M. Nuts, blood lipids and cardiovascular disease. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2010; 19(1): 131–6.
 31. Kris-Etherton P.M., Hu F.B., Ros E., Sabaté J. The role of tree nuts and peanuts in the prevention of coronary heart disease: multiple potential mechanisms. *J. Nutr.* 2008; 138(9): 1746S–51S. DOI: 10.1093/jn/138.9.1746S
 32. Heiss C., Keen C.L., Kelm M. Flavanols and cardiovascular disease prevention. *Eur. Heart J.* 2010; 31(21): 2583–92. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq332
 33. Kerimi A., Williamson G. The cardiovascular benefits of dark chocolate. *Vascul. Pharmacol.* 2015; 71: 11–5. DOI: 10.1016/j.vph.2015.05.011
 34. Jiang X., Zhang D., Jiang W. Coffee and caffeine intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of prospective studies. *Eur. J. Nutr.* 2014; 53(1): 25–38. DOI: 10.1007/s00394-013-0603-x
 35. Lopez-Garcia E., Rodriguez-Artalejo F., Rexrode K.M., Logroscino G., Hu F.B., van Dam R.M. Coffee consumption and risk of stroke in women. *Circulation.* 2009; 119(8): 1116–23. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.826164
 36. Kokubo Y., Iso H., Saito I., Yamagishi K., Yatsuya H., Ishihara J. et al. The impact of green tea and coffee consumption on the reduced risk of stroke incidence in Japanese population: the Japan public health center-based study cohort. *Stroke.* 2013; 44(5): 1369–74. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.677500
 37. Ding M., Satija A., Bhupathiraju S.N., Hu Y., Sun Q., Han J. et al. Association of coffee consumption with total and cause-specific mortality in 3 large prospective cohorts. *Circulation.* 2015; 132(24): 2305–15. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017341
 38. Dias P.M., Changarath J., Damodaran A., Joshi M.K. Compositional variation among black tea across geographies and their potential influence on endothelial nitric oxide and antioxidant activity. *J. Agric. Food Chem.* 2014; 62(28): 6655–68. DOI: 10.1021/jf501611w
 39. Lorenz M., Jochmann N., von Krosigk A., Martus P., Baumann G., Stangl K. et al. Addition of milk prevents vascular protective effects of tea. *Eur. Heart J.* 2007; 28(2): 219–23. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl442



Пожилой пациент с фибрилляцией предсердий: как повысить безопасность антикоагулянтной терапии?

Н.М. Воробьева, О.Н. Ткачёва

Российский геронтологический научно-клинический центр — ОСП ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Цель обзора. Обсуждение возможностей применения одного из пероральных антикоагулянтов прямого действия — апиксабана — для профилактики инсульта и/или системных эмболий у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий.

Основные положения. Помимо высокого риска инсульта и кровотечения, пожилому возрасту свойственны некоторые особенности (в частности, полиморбидность и синдром старческой астении), которые нужно учитывать при назначении антикоагулянтов. Эффективность и безопасность апиксабана у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий были установлены в субанализе исследования ARISTOTLE. В статье приводятся результаты двух недавних ретроспективных наблюдательных исследований, подтвердивших благоприятный профиль эффективности и безопасности апиксабана у пожилых пациентов в реальной клинической практике. Рассмотрены данные субанализов исследования ARISTOTLE по оценке эффективности и безопасности апиксабана у пациентов с наличием только одного из трех критериев для снижения дозы апиксабана или полиморбидностью. Также обсуждаются положения консенсусного документа FORTA по индивидуализации лечения пожилых больных на основании клинических характеристик. Упоминаются первые российские рекомендации по старческой астении, в числе прочего регламентирующие назначение антикоагулянтов пожилым пациентам с наличием старческой астении.

Заключение. Лечение апиксабаном в полной дозе (5 мг 2 раза в день) вполне эффективно и безопасно у пациентов с полиморбидностью или наличием только одного критерия для снижения дозы апиксабана. По мнению экспертов FORTA, апиксабан имеет класс безопасности FORTA-A и является наиболее безопасным пероральным антикоагулянтом у пожилых пациентов. Наличие синдрома старческой астении не является противопоказанием для антикоагулянтной терапии и поводом для снижения дозы антикоагулянта.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пожилой пациент, антикоагулянты, апиксабан, варфарин, полиморбидность, старческая астения.

Вклад авторов: Воробьева Н.М. — разработка концепции, подготовка рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания. Ткачёва О.Н. — разработка концепции, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: помощь в публикации статьи оказана компанией Пфайзер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Для цитирования: Воробьева Н.М., Ткачёва О.Н. Пожилой пациент с фибрилляцией предсердий: как повысить безопасность антикоагулянтной терапии? Доктор.Ру. 2019; 10(165): 16–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-16-22



An Elderly Patient with Atrial Fibrillation: Ways to Enhance Safety of Anticoagulant Therapy

N.M. Vorobyeva, O.N. Tkacheva

Russian Clinical Research Center for Gerontology (a Standalone Unit of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 16 Pervaya Leonova St., Moscow, Russian Federation 129226

Purpose. To discuss the possibility of using an oral direct-acting anticoagulant, apixaban, to prevent stroke and/or systemic embolism in elderly patients with atrial fibrillation.

Key Points. In addition to the high risk of stroke and haemorrhage, elderly patients have some characteristics (e.g. multimorbidity and senile asthenia syndrome) which should be taken into account when prescribing anticoagulants. Apixaban efficiency and safety in elderly patients with atrial fibrillation were studied during ARISTOTLE trial subanalysis. The article describes the results of two recent retrospective observational studies which confirmed positive profile of apixaban efficiency and safety in elderly patients in clinical practice. The data from ARISTOTLE trial subanalysis regarding apixaban efficiency and safety in patients with only one out of three criteria for apixaban dose reduction or multimorbidity were discussed. Also, FORTA consensus document is discussed which specifies the individual approach to management of elderly patients on the basis of clinical characteristics. First Russian recommendations about senile asthenia are mentioned, including restricted prescription of anticoagulants to elderly patients with senile asthenia.

Conclusion. A full dose of apixaban (5 mg twice daily) is absolutely efficient and safe for patients with multimorbidity or only one criterion for apixaban dose reduction. According to FORTA experts, apixaban is a FORTA-A class drug and is the safest oral anticoagulant for elderly patients. Senile asthenia is not a contraindication for anticoagulant therapy and not a reason to reduce an anticoagulant dose.

Keywords: atrial fibrillation, elderly patient, anticoagulants, apixaban, warfarin, multimorbidity, senile asthenia.

Воробьева Наталья Михайловна — д. м. н., заведующая лабораторией сердечно-сосудистого старения Российского геронтологического научно-клинического центра — ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. E-mail: natalyavorobjeva@mail.ru

Ткачёва Ольга Николаевна — д. м. н., профессор, директор Российского геронтологического научно-клинического центра — ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. E-mail: tkacheva@rgnkc.ru

Contribution: Vorobyeva, N.M. — concept, manuscript preparation, review of critically important material; Tkacheva, O.N. — concept, final approval of the manuscript for publication.

Conflict of interests: The article was prepared with the support from Pfizer, but it has in no way affected the author's opinion.

For citation: Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. An Elderly Patient with Atrial Fibrillation: Ways to Enhance Safety of Anticoagulant Therapy. Doctor.Ru. 2019; 10(165): 16–22. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-16-22

Несмотря на значительный прогресс в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), данная аритмия продолжает оставаться одной из основных причин инсульта, сердечной недостаточности и внезапной смерти. Помимо этого, в ближайшие годы эксперты прогнозируют резкий прирост численности пациентов с ФП, который может быть связан как с улучшением диагностики бессимптомных форм ФП, так и с увеличением продолжительности жизни и доли лиц пожилого и старческого возраста в популяции.

Возраст является одним из самых значимых факторов риска ФП (табл. 1). Так, если у пациентов в возрасте 50–59 лет риск развития ФП принять равным 1, то повышение возраста на одну декаду сопровождается увеличением риска почти в 5 раз, а у лиц возрастной категории 80–89 лет он выше в 9 раз, чем у пациентов в возрасте 50–59 лет. По сравнению с возрастом наличие других факторов, хронических заболеваний и состояний ассоциируется с существенно меньшим риском развития ФП. Например, курение увеличивает этот риск в 2 раза, а ожирение, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет — на 37%, 32%, 43% и 25% соответственно.

Таблица 1

Влияние возраста на риск возникновения ФП [1]

Возрастные подгруппы	Относительный риск	95% доверительный интервал
50–59 лет	1,00*	–
60–69 лет	4,98	3,49–7,10
70–79 лет	7,35	5,28–10,20
80–80 лет	9,33	6,68–13,00

* референсная категория

Помимо высокого риска инсульта и кровотечения, свойственного пожилым пациентам, пожилой возраст также характеризуется рядом особенностей, таких как возрастные изменения в системе гемостаза со сдвигом в сторону гиперкоагуляции, снижение функции печени и почек, когнитивные нарушения вплоть до деменции, частые падения, высокий риск падений, синдром старческой астении (СА) или «хрупкости», полиморбидность, полипрагмазия и межлекарственные взаимодействия, низкая приверженность лечению, сенсорные дефициты и т. д. Все эти особенности оказывают значительное влияние как на эффективность, так и (в большей степени) на безопасность лечения, однако никак не учтены в действующих рекомендациях, в связи с чем в последнее время профессиональные медицинские сообщества многих стран стали разрабатывать стратегии для более оптимального назначения лекарств пожилым пациентам.

Так, в 2008 г. в Германии была предложена система FORTA (Fit-fOR-The-Aged), которая основывается на принципах доказательной медицины с учетом данных реальной клинической практики и предлагает определенные принципы лекарственной терапии в зависимости от возраста пациентов. Цель системы FORTA — индивидуализация лечения на основании клинических характеристик больного с учетом возможных ошибок (пропуск приема препарата и т. д.) при использовании лекарственных средств, наиболее часто назначаемых пожилым пациентам [2–3]. Документ FORTA представляет собой маркированный список препаратов, используемых для длительного лечения пожилых пациентов. В зависимости от того, насколько тот или иной препарат подходит для применения в пожилом возрасте, выделяют 4 класса FORTA: А, В, С и D (табл. 2) [3]. Преимущества системы FORTA были подтверждены в контролируемых клинических исследованиях [4–6], которые продемонстрировали существенное улучшение качества лечения и снижение частоты побочных эффектов. Так, например, в исследовании Michalek С. и соавт. [4] было показано, что по сравнению

Таблица 2

Классификация лекарственных препаратов в соответствии с критериями FORTA [3]

Класс FORTA	Характеристика
Класс А (A-bsolutely)	<ul style="list-style-type: none"> • обязательный (рекомендуемый) препарат • четкое преимущество при определении соотношения эффективность/безопасность является доказанным у пожилых пациентов при данном показании
Класс В (B-eneficial)	<ul style="list-style-type: none"> • препараты с доказанной или очевидной эффективностью у пожилых людей, но имеющие некоторые ограничения при оценке эффективности или безопасности
Класс С (C-areful)	<ul style="list-style-type: none"> • препараты с сомнительным профилем эффективность/безопасность • следует избегать их назначения (или исключать из листа назначения при наличии слишком большого числа лекарств) из-за отсутствия преимуществ или возможных побочных эффектов • рассмотреть/найти альтернативу
Класс D (D-on't)	<ul style="list-style-type: none"> • препараты, назначения которых пожилым пациентам следует избегать • в первую очередь исключать из листа назначений • рассмотреть/найти альтернативу

со стандартным подходом к лечению назначение лекарственных препаратов в соответствии с принципами FORTA привело к снижению госпитальной частоты падений на 84% у 114 пожилых пациентов.

Первая (2012 г.) и вторая (2015 г.) версии документа FORTA были опубликованы в журнале *Drugs & Aging* [7–8]. В 2016 г. в список препаратов, часто назначаемых пожилым пациентам, были внесены пероральные антикоагулянты, которые используют при ФП для профилактики кардиоэмболического инсульта и/или системных эмболий (СЭ). В настоящее время в распоряжении врачей имеется 2 группы препаратов: антагонисты витамина К (АВК), наиболее известным представителем которых является варфарин, и пероральные антикоагулянты прямого действия (ППОАК), к которым относят прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат (далее — дабигатран) и прямые ингибиторы фактора Ха ривароксабан и апиксабан. Ключевые положения, касающиеся применения антикоагулянтов у лиц пожилого возраста, представлены в консенсусном документе ОАС-FORTA 2016 [9]:

1. Целесообразность назначения антикоагулянтов для длительного лечения ФП в пожилом возрасте до сих пор не определена.

2. Используя структурированный всесторонний литературный поиск и метод Дельфи (Delphi), междисциплинарная группа экспертов оценила возможность применения пероральных антикоагулянтов для длительного лечения ФП у пожилых пациентов в отношении эффективности, переносимости и безопасности.

3. У пожилых людей ППОАК и варфарин считают полезными или очень полезными, тогда как «старые» АВК следует использовать с осторожностью в связи с отсутствием доказательной базы.

4. Доказательная база применения антикоагулянтов у пожилых пациентов с гериатрическими синдромами очень ограничена.

Рассмотрев доступные данные по эффективности и безопасности восьми пероральных антикоагулянтов, использующихся в Европе, междисциплинарный совет из 10 экспертов утвердил документ, в котором присвоил каждому из препаратов соответствующий класс FORTA. Так, 3 «старых» АВК (фенпрокумон, флюиндион и аценокумарол) были отнесены к классу FORTA-C. По мнению экспертов, назначения данных препаратов у пожилых пациентов следует избегать. Варфарин и все ППОАК были классифицированы как полезные (класс FORTA-B) или очень полезные (класс FORTA-A) для пожилых пациентов. Совет из 10 экспертов единогласно признал, что апиксабан имеет наилучший профиль безопасности среди всех ППОАК. Однако следует отметить, что, во-первых, по мнению самих экспертов, между классами FORTA-A и FORTA-B нет строгих различий по преимуществам и недостаткам препаратов. Во-вторых, данный документ представляет собой согласованное мнение экспертов и не имеет статуса клинических рекомендаций.

В связи с появлением новых данных в области гериатрической фармакологии в 2018 г. документ FORTA был обновлен [10] при помощи того же самого двухступенчатого метода Дельфи, который был использован при работе над предыдущими версиями [7–8]. В этот раз в составе междисциплинарного совета присутствовали 22 эксперта из Германии, Австрии и Швейцарии. Обновленный список FORTA содержит 296 записей для 30 клинических показаний; по сравнению с предыдущей версией были добавлены 23 записи и 1 показание. Наибольший (33,3%) процент изменений был

внесен в записи по показанию «фибрилляция предсердий» (4 из 12 записей). Практически во всех случаях (292 из 295 записей; 99%) коэффициент согласия составил $\geq 0,8$ уже после первого раунда голосования экспертов, что указывает на высокую согласованность и совпадение мнений между экспертами и инициаторами системы FORTA и тем самым нивелирует необходимость второго раунда. Таким образом, на сегодняшний день актуальной является третья версия документа FORTA 2018, которая отражает последние достижения в медикаментозном лечении пожилых пациентов.

По мнению экспертов FORTA, апиксабан является наиболее безопасным пероральным антикоагулянтом у пожилых пациентов с ФП. Возможности применения апиксабана при ФП были изучены в рандомизированном контролируемом исследовании ARISTOTLE [11], а его эффективность и безопасность в подгруппе пожилых (≥ 75 лет) пациентов продемонстрированы в одном из субанализов [12], который показал, что по сравнению с варфарином в группе апиксабана риск инсульта/СЭ оказался ниже на 29% (относительный риск [ОР] = 0,71; 95%-й доверительный интервал [ДИ] [0,53–0,95]), а риск большого кровотечения — на 36% (ОР = 0,64; 95%-й ДИ [0,52–0,79]).

Исследования реальной клинической практики подтвердили благоприятный профиль эффективности и безопасности апиксабана у пожилых людей. Результаты одной из таких работ были опубликованы в 2017 г. [13]. В этом ретроспективном наблюдательном когортном исследовании участвовали 35 857 пациентов с ФП в возрасте ≥ 65 лет. Доля пациентов, принимавших варфарин, составила 39,2%, апиксабан — 23%, дабигатран — 6,9%, ривароксабан — 30,9%. Апиксабан сравнили с дабигатраном (n = 4654), ривароксабаном (n = 13 620) и варфарином (n = 14 214), для чего каждому пациенту, получавшему апиксабан, была подобрана соответствующая «пара» из других групп, полностью сопоставимая по основным клиническим характеристикам. По сравнению с варфарином лечение апиксабаном снижало риск любого инсульта/СЭ на 35%, ишемического инсульта — на 37%, любого большого кровотечения — на 47%, большого желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) — на 47%, другого (кроме ЖКК и внутричерепного) большого кровотечения — на 52% (табл. 3). По сравнению с ривароксабаном лечение апиксабаном снижало риск любого инсульта/СЭ на 28%, ишемического инсульта — на 33%, любого большого кровотечения — на 51%, большого ЖКК — на 57%, другого большого кровотечения — на 49% (табл. 3). Эффективность и безопасность апиксабана и дабигатрана оказались сопоставимы, но в группе апиксабана была выявлена тенденция к снижению риска большого ЖКК на 32% (табл. 3).

В 2019 г. опубликованы результаты крупного ретроспективного когортного исследования [14], выполненного по заданию и при финансировании американской организации FDA (Food and Drug Administration). В нем приняли участие 448 944 пациента с неклапанной ФП в возрасте ≥ 65 лет, зарегистрированные в системе US Medicare, которые получали варфарин (n = 183 318) или один из ППОАК: дабигатран (150 мг 2 раза в день; n = 86 198), ривароксабан (20 мг 1 раз в день; n = 106 389) или апиксабан (5 мг 2 раза в день; n = 73 039) в период с октября 2010 г. по сентябрь 2015 г. По сравнению с варфарином все ППОАК снижали риск инсульта на 20–29% (p = 0,002 для дабигатрана; p < 0,001 для ривароксабана и апиксабана), внутричерепного кровоизлияния — на 35–62% (p < 0,001 для всех ППОАК) и общую смертность — на 19–34% (p < 0,001 для всех ППОАК).

Эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с варфарином и другими ППОАК у пожилых пациентов с ФП [13]

	Апиксабан против Варфарина		Апиксабан против Дабигатрана		Апиксабан против Ривароксабана	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Инсульт/системные эмболии						
Любое событие:	0,65 (0,51-0,63)	<0,001	0,78 (0,51-1,21)	0,27	0,72 (0,55-0,93)	0,003
Ишемический инсульт	0,63 (0,48-0,83)	<0,001	0,77 (0,46-1,29)	0,32	0,67 (0,49-0,92)	0,012
Геморрагический инсульт	0,66 (0,39-1,12)	0,13	1,10 (0,43-2,85)	0,84	0,87 (0,50-1,53)	0,63
СЭ	1,31 (0,46-3,80)	0,62	0,50 (0,09-2,70)	0,42	1,19 (0,36-3,94)	0,78
Большое кровотечение						
Любое:	0,53 (0,45-0,63)	<0,001	0,82 (0,59-1,14)	0,23	0,49 (0,41-0,59)	<0,001
Внутричерепное	0,71 (0,43-1,17)	0,18	0,98 (0,39-2,45)	0,97	0,99 (0,58-1,69)	0,96
ЖКК	0,53 (0,42-0,66)	<0,001	0,68 (0,44-1,04)	0,08	0,43 (0,33-0,54)	<0,001
Другое	0,48 (0,37-0,62)	<0,001	0,84 (0,48-1,45)	0,52	0,51 (0,38-0,68)	<0,001

ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; СЭ — системные эмболии; ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение; ППОАК — пероральные антикоагулянты прямого действия

Применение ривароксабана ассоциировалось с повышенным риском внутричерепного кровоизлияния (по сравнению с дабигатраном ОР составил 1,71; 95%-й ДИ [1,35–2,17]), большого внечерепного кровотечения (по сравнению с дабигатраном ОР = 1,32; 95%-й ДИ [1,21–1,45]; по сравнению с апиксабаном ОР = 2,70; 95%-й ДИ [2,38–3,05]) и общей смертности (по сравнению с дабигатраном ОР = 1,12; 95%-й ДИ [1,01–1,24]; по сравнению с апиксабаном ОР = 1,23; 95%-й ДИ [1,09–1,38]). На долю большого ЖКК пришлось 82% всех случаев внечерепных кровотечений, при этом по сравнению с варфарином его риск был выше при использовании дабигатрана и ривароксабана и ниже при применении апиксабана. Таким образом, у пожилых пациентов с ФП, получавших варфарин или стандартные дозы ППОАК, терапия дабигатраном, ривароксабаном и апиксабаном характеризовалась более благоприятным соотношением риск/польза, чем лечение варфарином. Риск любого кровотечения, включая ЖКК, оказался ниже при лечении апиксабаном по сравнению как с варфарином, так и с другими ППОАК.

Дозирование апиксабана у пациентов с ФП имеет особенности, причем пожилой возраст является одним из трех критериев для снижения дозы. Стандартная доза — 5 мг 2 раза в день. Сниженная доза (2,5 мг 2 раза в день) назначается при наличии любых двух из трех критериев: возраст \geq 80 лет, масса тела \leq 60 кг, креатинин сыворотки крови \geq 1,5 мг/дл (\geq 133 мкмоль/л). Важно отметить, что пациенты старше 80 лет должны получать сниженную дозу апиксабана только в сочетании с низкой массой тела и/или повышенным уровнем креатинина сыворотки. Один только возраст \geq 80 лет при массе тела более 60 кг и уровне креатинина менее 133 мкмоль/л не является поводом для снижения дозы апиксабана. Следует помнить, что необоснованное уменьшение дозы апиксабана значительно снижает его эффективность при сохраняющемся риске кровотечений [15].

В недавно опубликованном субанализе исследования ARISTOTLE [16] было показано, что у пациентов с наличием только 1 критерия для снижения дозы терапия апиксабаном, причем в стандартной, а не сниженной дозе, обладает преимуществами над варфарином. В исследовании ARISTOTLE из 18 201 участников 17 370 (95,4%) человек были рандомизированы для получения стандартной дозы апиксабана

(5 мг 2 раза в день) или варфарина (табл. 4). Подавляющее большинство из них (n = 13 356) не имели ни одного критерия для снижения дозы апиксабана, каждый пятый пациент (n = 3 966) имел только 1 критерий. У 48 человек, рандомизированных для приема апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в день, оказалось сразу 2 из 3 критериев для снижения дозы, поэтому из дальнейшего анализа их исключили и проанализировали данные 17 322 пациентов, среди которых 8 665 человек получали апиксабан 5 мг 2 раза в день, а 8 657 — варфарин.

Помимо того, что пациенты с наличием 1 критерия для снижения дозы апиксабана были старше, имели более низкую массу тела и более высокие значения креатинина сыворотки, среди них оказалось больше женщин и лиц монголоидной расы. Также они имели более высокий риск инсульта по шкале CHADS₂ и кровотечения по шкале HAS-BLED, чем пациенты с отсутствием критериев для снижения дозы апиксабана. Группы пациентов с наличием 1 критерия, получавшие апиксабан и варфарин, были хорошо подобраны и оказались сопоставимы по всем основным характеристикам.

Пациенты с наличием 1 критерия для снижения дозы апиксабана (n = 3 966) имели более высокий риск инсульта/СЭ (ОР = 1,47; 95%-й ДИ [1,20–1,81]), ишемического инсульта (ОР = 1,54; 95%-й ДИ [1,21–1,96]), большого кровотечения

Таблица 4

Критерии для снижения дозы у пациентов с ФП, рандомизированных к приему апиксабана 5 мг 2 раза в день, в исследовании ARISTOTLE [16]

Количество критериев для снижения дозы	Количество пациентов	%
Нет	13,356	76,9
1	3,966	22,8
Возраст \geq 80 лет	1,636	41,3
Масса тела \leq 60 кг	1,426	36,0
Креатинин сыворотки \geq 133 мкмоль/л	904	22,8
2	48	0,3

(OR = 1,89; 95%-й ДИ [1,62–2,20]), внутрисерпного кровоизлияния (OR = 1,72; 95%-й ДИ [1,23–2,39]), смерти от любых причин (OR = 2,01; 95%-й ДИ [1,78–2,28]) и сердечно-сосудистой смерти (OR = 1,88; 95%-й ДИ [1,58–2,23]), чем пациенты с отсутствием критериев для снижения дозы (n = 13 356).

У пациентов с наличием 1 критерия для снижения дозы терапии аписабаном в дозе 5 мг 2 раза в день имела преимущества над варфарином в отношении снижения риска большого кровотечения на 32% и внутрисерпного кровоизлияния на 68% при сопоставимом риске инсульта/СЭ, ишемического инсульта и смерти (табл. 5). При этом при сопоставлении с больными, не имевшими показаний для снижения дозы аписабана, пациенты с наличием 1 критерия точно так же извлекали выгоду от назначения аписабана по сравнению с варфарином (p для взаимодействия > 0,05 во всех случаях) (табл. 5).

Таким образом, пациенты с ФП и наличием только 1 критерия для снижения дозы аписабана (возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин сыворотки ≥ 133 мкмоль/л), имея более высокий риск инсульта/СЭ и большого кровотечения, чем больные с отсутствием таких критериев, получают преимущества от назначения аписабана в дозе 5 мг 2 раза в день по сравнению с варфарином.

Одной из проблем, характерных для пожилых пациентов с ФП, считается полиморбидность, т. е. наличие ≥3 сопутствующих заболеваний, некоторые из которых также являются факторами риска кардиоэмболического инсульта и кровотечения. Полиморбидность тесно связана с полипрагмазией или одномоментным назначением пациенту 5 и более наименований лекарственных препаратов. Полипрагмазия неизбежно сопровождается межлекарственными взаимодействиями, которые могут стать причиной снижения эффективности лечения и развития нежелательных явлений. Однако использование нескольких лекарственных препаратов для лечения серьезных заболеваний подчас жизненно

необходимо, поэтому, назначая антикоагулянты пациенту с ФП и полиморбидностью, врач обязательно должен учитывать не только возможные межлекарственные взаимодействия, но и потенциальные риск и пользу антикоагулянтной терапии у данной категории пациентов.

В 2019 г. стали доступны результаты еще одного субанализа исследования ARISTOTLE [17], посвященного оценке влияния полиморбидности на эффективность и безопасность терапии аписабаном и варфарином у пациентов с ФП. В субанализ включили пациентов в возрасте ≥ 55 лет (n = 16 800), которых распределили на 3 подгруппы в зависимости от исходного количества сопутствующих заболеваний: 1) нет полиморбидности (0–2 сопутствующих заболевания; n = 6087) — эту подгруппу считали референсной; 2) умеренная полиморбидность (3–5 сопутствующих заболеваний; n = 8491); 3) высокая полиморбидность (≥ 6 сопутствующих заболеваний; n = 2222). Среди сопутствующих заболеваний учитывали наличие ишемической болезни сердца (инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство/коронарное шунтирование в анамнезе), застойной сердечной недостаточности, умеренного/тяжелого поражения клапанов сердца, артериальной гипертензии, заболеваний периферических сосудов и аорты, цереброваскулярных заболеваний (стеноз сонных артерий, транзиторная ишемическая атака и/или инсульт в анамнезе), психоэмоциональных или когнитивных нарушений (депрессия, применение антидепрессантов, деменция), хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, обструктивного апноэ сна, желудочно-кишечных заболеваний (диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь), хронических заболеваний печени, гипо- и гипертиреоза, сахарного диабета, скелетно-мышечных нарушений (перенесенные нетравматические падения в течение последнего года, остеопороз), хронического заболевания почек (клиренс креатинина < 50 мл/мин), анемии и онкологических заболеваний (за исключением базального или плоско-

Таблица 5

Частота неблагоприятных событий у пациентов с ФП с наличием и отсутствием критериев для снижения дозы аписабана в исследовании ARISTOTLE [16]

Исход/количество критериев для снижения дозы	Частота событий, n (%)		Аписабан против варфарина ОР (95% ДИ)	P для взаимодействия
	Аписабан n=8,665	Варфарин n=8,657		
Инсульт/СЭ				0,36
1	63 (1,8)	67 (1,9)	0,94 (0,66-1,32)	
Нет	137 (1,1)	176 (1,4)	0,77 (0,62-0,97)	
Ишемический инсульт				0,14
1	52 (1,5)	43 (1,2)	1,21 (0,81-1,81)	
Нет	100 (0,8)	118 (1,0)	0,84 (0,65-1,10)	
Большое кровотечение				0,71
1	102 (3,2)	145 (4,8)	0,68 (0,53-0,87)	
Нет	204 (1,8)	279 (2,5)	0,72 (0,60-0,86)	
Внутрисерпное кровоизлияние				0,26
1	13 (0,4)	39 (1,3)	0,32 (0,17-0,60)	
Нет	37 (0,3)	74 (0,6)	0,49 (0,33-0,73)	
Общая смертность				0,054
1	205 (5,7)	197 (5,5)	1,04 (0,86-1,27)	
Нет	322 (2,5)	390 (3,1)	0,82 (0,71-0,95)	
Сердечно-сосудистая смертность				0,26
1	101 (2,8)	97 (2,7)	1,04 (0,79-1,38)	
Нет	173 (1,4)	201 (1,6)	0,86 (0,70-1,05)	

клеточного рака кожи). Таким образом, умеренная или высокая полиморбидность присутствовала у 64% пациентов с ФП.

По сравнению с больными без полиморбидности пациенты с высокой полиморбидностью были старше (74 против 69 лет), принимали больше лекарственных препаратов (10 против 5) и имели более высокий риск инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc (4,9 против 2,7) ($p < 0,001$ для всех показателей). Другие состояния, связанные с возрастом, также встречались чаще у пациентов с высокой полиморбидностью: падения (11,3%), когнитивные/психоэмоциональные нарушения (30%), низкий ($< 22 \text{ кг/м}^2$) индекс массы тела (8,1%), полипрагмазия (95,2% пациентов принимали ≥ 5 препаратов) ($p < 0,001$ для всех показателей). Пациенты с высокой полиморбидностью чаще принимали антиагреганты (38%), нестероидные противовоспалительные препараты (14%) и ингибиторы протонной помпы (37%).

Результаты исследования показали, что с увеличением количества сопутствующих заболеваний возрастает и частота неблагоприятных исходов (табл. б), однако эффективность и безопасность апиксабана не зависели от количества сопутствующих заболеваний. Так, например, по сравнению с варфарином риск большого кровотечения в группе апиксабана был ниже на 42% у пациентов с одним сопутствующим заболеванием (ОР = 0,58, 95%-й ДИ [0,45–0,75]), на 34% — с тремя заболеваниями (ОР = 0,66; 95%-й ДИ [0,56–0,77]), на 22% — с шестью заболеваниями (ОР = 0,78; 95%-й ДИ [0,64–0,97]). Авторы заключают, что у пациентов с ФП полиморбидность является частой, при этом апиксабан сохраняет эффективность и безопасность независимо от количества сопутствующих заболеваний, что поддерживает распространение результатов исследования ARISTOTLE на наиболее сложных пациентов с ФП.

Таблица 6

Влияние полиморбидности на риск неблагоприятных событий у пациентов с ФП [17]

	Частота событий (на 100 пациентов-лет), % (n)	ОР*	95% ДИ
Инсульт/системные эмболии			
Умеренная полиморбидность	1,60 (250)	1,42	1,15-1,76
Высокая полиморбидность	1,73 (67)	1,64	1,20-2,23
Смерть от любых причин			
Умеренная полиморбидность	3,78 (605)	1,66	1,44-1,92
Высокая полиморбидность	7,43 (294)	3,56	2,99-4,23
Большое кровотечение			
Умеренная полиморбидность	2,84 (400)	1,35	1,14-1,60
Высокая полиморбидность	4,43 (146)	1,89	1,51-2,37

ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал

* по сравнению с пациентами без полиморбидности (референсная группа)

В пожилом возрасте нередко возникает синдром СА, который тесно связан с полиморбидностью и другими гериатрическими синдромами и оказывает влияние на тактику ведения пациента. Старческая астения или хрупкость (*англ. frailty — «хрупкость»*) — это гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов и высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти [18].

Существуют 2 модели, описывающие СА: 1) фенотипическая, включающая 5 диагностических критериев (непреднамеренная потеря веса, низкая сила сжатия кисти, повышенная утомляемость, снижение скорости ходьбы и низкий уровень физической активности); 2) модель накопления дефицитов, подразумевающая оценку от 40 до 70 дефицитов и расчет индекса СА. Первая модель является качественной и позволяет подтвердить наличие СА, но не отражает степень тяжести. Вторая модель — количественная, а индекс СА характеризует степень её выраженности: его значения варьируют от 0 до 1; чем ближе к 1, тем более «хрупким» является пациент [18].

Физиологической основой синдрома СА являются длительная активация системы гемостаза и провоспалительный статус. Так, в одном из исследований [19] с участием 4735 человек в возрасте ≥ 65 лет без сердечно-сосудистых заболеваний было показано, что синдром СА ассоциируется с повышенным содержанием в крови С-реактивного белка, фибриногена, фактора VIII и D-димера.

Установлено, что у пациентов с ФП присутствие синдрома СА ухудшает прогноз и повышает риск кардиоэмболического инсульта, общей и сердечно-сосудистой смертности без существенного увеличения риска большого кровотечения [20–21]. С другой стороны, как показал ретроспективный анализ рандомизированных исследований ONTARGET и TRANSCEND [22], наличие ФП ассоциируется с повышением риска развития некоторых клинических проявлений синдрома СА, таких как ухудшение когнитивных способностей (снижение суммы баллов по шкале MMSE более чем на 3 балла) — на 14% (ОР = 1,14; 95%-й ДИ [1,03–1,26]), деменция — на 30% (ОР = 1,30; 95%-й ДИ [1,14–1,49]), потеря независимости в повседневной жизни — на 35% (ОР = 1,35; 95%-й ДИ [1,19–1,54]), вероятность поступления в центр специализированного ухода — на 53% (ОР = 1,53; 95%-й ДИ [1,31–1,79]), т. е. ФП и синдром СА являются взаимоотягивающими состояниями.

Поскольку пожилые пациенты с ФП и синдромом СА имеют более высокий риск инсульта и смерти, они с большей вероятностью, чем пациенты более молодого возраста и/или без синдрома СА, получают пользу от антикоагулянтной терапии. Однако результаты исследований и опыт реальной клинической практики указывают на то, что «хрупкие» пациенты с ФП существенно реже «крепких» получают пероральные антикоагулянты. Более того, синдром СА необоснованно считается наиболее весомым аргументом против назначения антикоагулянтов таким пациентам, притом, что его наличие не является противопоказанием для антикоагулянтной терапии. На частоту назначения антикоагулянтов «хрупким» пациентам с ФП, безусловно, оказывают влияние и недостаточный практический опыт их использования у этой категории пациентов, и небольшая доказательная база, и отсутствие до недавнего времени клинических рекомендаций, регламентирующих назначение антикоагулянтов «хрупким» пациентам.

В декабре 2018 г. на Всероссийском форуме «Россия — территория заботы» были представлены и обсуждены первые в нашей стране клинические рекомендации по старческой астении [18], ознакомиться с которыми можно на сайте Российского геронтологического научно-клинического центра. Помимо прочего, в данном документе в краткой форме приведены рекомендации по назначению пероральных антикоагулянтов пациентам с ФП и синдромом СА. Обращаем внимание, что у пациентов с ФП синдром СА не является противопоказанием для антикоагулянтной терапии, а также основанием для снижения дозы антикоагулянтов. Применительно к апиксабану это означает, что пациенты с ФП и синдромом СА с наличием только одного критерия для снижения дозы (возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин сыворотки крови ≥ 133 мкмоль/л) или не имеющие таковых должны получать полную дозу апиксабана — 5 мг 2 раза в день.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение пожилых пациентов с ФП зачастую представляет собой непростую задачу, поскольку, помимо высокого риска

инсульта и кровотечения, пожилой возраст имеет ряд особенностей, оказывающих влияние как на эффективность, так и на безопасность антикоагулянтной терапии. Выбирая антикоагулянт пожилому пациенту с ФП, врач должен тщательно взвесить все риски и назначить препарат с наиболее благоприятным соотношением риск/польза. По данным рандомизированных клинических исследований, у пожилых пациентов с ФП апиксабан имеет преимущества над варфарином и по эффективности, и по безопасности, что подтвердили и наблюдательные исследования реальной клинической практики. Апиксабан также сохраняет преимущества над варфарином в отношении снижения риска кровотечений и у отдельных, «сложных» категорий пожилых больных с ФП — с наличием только одного из трех критериев для снижения дозы апиксабана или полиморбидностью. Более того, междисциплинарный совет экспертов FORTA признал апиксабан наиболее безопасным пероральным антикоагулянтом у пожилых пациентов с ФП. Всё это дает основания рекомендовать апиксабан для профилактики инсульта у пожилых пациентов с ФП.

Статья печатается в авторской редакции

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schnabel R. B., Yin X., Gona P., Larson M. G., Beiser A. S., McManus D. D. et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015; 386(9989): 154–162. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8
- Wehling M. Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for the aged (FORTA) [in German]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008; 133: 2289–2291. DOI: 10.1055/s-0028-1091275
- Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: how to reduce the harmful drug load and yet add needed drugs in the elderly? Proposal of a new drug classification: fit for the aged. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57: 560–561. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02131.x
- Michalek C., Wehling M., Schlitzer J., Frohnhofen H. Effects of «Fit for the Aged» (FORTA) on pharmacotherapy and clinical endpoints — a pilot randomized controlled study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70: 1261–1267. DOI: 10.1007/s00228-014-1731-9
- Wehling M., Burkhardt H., Kuhn-Thiel A. M., Pazan F., Throm C., Weiss C. et al. VALFORTA — a randomized trial to validate the FORTA («Fit for the Aged») classification. *Age Ageing*. 2016; 45: 262–267. DOI: 10.1093/ageing/afv200
- Pazan F., Burkhardt H., Frohnhofen H., Weiss C., Throm C., Kuhn-Thiel A. et al. Changes in prescription patterns in older hospitalized patients: the impact of FORTA on disease-related over- and under-treatments. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018; 74: 339–347. DOI: 10.1007/s00228-017-2383-3
- Kuhn-Thiel A. M., Weiss C., Wehling M.; FORTA Authors/Expert Panel Members. Consensus validation of the FORTA (Fit for the Aged) list: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging*. 2014; 31: 131–140. DOI: 10.1007/s40266-013-0146-0
- Pazan F., Weiss C., Wehling M. FORTA. The FORTA (Fit for the Aged) List 2015: update of a validated clinical tool for improved pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging*. 2016; 33: 447–449. DOI: 10.1007/s40266-016-0371-4
- Wehling M., Collins R., Gil V. M., Hanon O., Hardt R., Hoffmeister M. et al. Appropriateness of oral anticoagulants for the long-term treatment of atrial fibrillation in older people. Results of an Evidence-Based Review and International Consensus Validation Process (OAC-FORTA 2016). *Drugs Aging*. 2017; 34 (7): 499–507. DOI: 10.1007/s40266-017-0466-6
- Pazan F., Weiss C., Wehling M.; FORTA. The FORTA (Fit for the Aged) List 2018: Third Version of a Validated Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs Aging*. 2019; 36(5): 481–484. DOI: 10.1007/s40266-019-00669-6
- Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J., Lopes R. D., Hylek E. M., Hanna M. et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(11): 981–992. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
- Halvorsen S., Atar D., Yang H., De Caterina R., Erol C., Garcia D. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014; 35(28): 1864–1872. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu046
- Deitelzweig S., Luo X., Gupta K., Trocio J., Mardekian J., Curtice T. et al. Comparison of effectiveness and safety of treatment with apixaban vs. other oral anticoagulants among elderly nonvalvular atrial fibrillation patients. *Current Medical Research and Opinion* 2017; 33 (10): 1745–1754. DOI: 10.1080/03007995.2017.1334638
- Graham D. J., Baro E., Zhang R., Liao J., Wernecke M., Reichman M. E. et al. Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2019; 132(5): 596–604.e11. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.12.023
- Yao X., Shah N. D., Sangaralingham L. R., Gersh B. J., Noseworthy P. A. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(23): 2779–2790. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.600.
- Alexander J. H., Andersson U., Lopes R. D., Hijazi Z., Hohnloser S. H., Ezekowitz J. A. et al.; for the ARISTOTLE Investigators. Apixaban 5 mg Twice Daily and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Age, Low Body Weight, or High Creatinine A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016; 1(6): 673–681. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.1829
- Alexander K. P., Brouwer M. A., Mulder H., Vinereanu D., Lopes R. D., Proietti M. et al.; ARISTOTLE Investigators. Outcomes of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and multi-morbidity: Insights from the ARISTOTLE trial. *Am Heart J*. 2019; 208: 123–131. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.09.017
- Старческая астения. Клинические рекомендации. 2018; http://rgnkc.ru/images/pdf_documents/Asteniya_final_2018.pdf
- Walston J., McBurnie M.A., Newman A., Tracy R. P., Kop W. J., Hirsch C. H. et al.; Cardiovascular Health Study. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 2333–2341.
- Kim S., Yoon S., Choi J., Kang M. G., Cho Y., Oh I. Y. et al. Clinical implication of frailty assessment in older patients with atrial fibrillation. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017; 70: 1–7. DOI: 10.1016/j.archger.2016.12.001
- Perera V., Bajorek B. V., Matthews S., Hilmer S. N. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Age Ageing*. 2009; 38: 156–162. DOI: 10.1093/ageing/afn293
- Marzona I., O'Donnell M., Teo K., Gao P., Anderson C., Bosch J. et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ*. 2012; 184 (6): E329–E336. DOI: 10.1503/cmaj.111173. ■

Подготовка к созданию национальной программы скрининга колоректального рака

Е.Л. Никонов¹, З.В. Галкова¹, С.В. Кашин^{1,2}, М.В. Горелов¹, М.Е. Жарова^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

² ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница»; Россия, г. Ярославль

³ ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва



Цель обзора: освещение мирового опыта профилактики колоректального рака (КРР), анализ результатов опроса среди врачей — участников программы QuaCol в России в 2016–2017 гг.

Основные положения. Введение национальных скрининговых программ более чем в 20 странах Европейского союза привело к снижению смертности от КРР на 68–88%.

В 2016 г. в России была запущена программа QuaCol, направленная на обучение специалистов и повышение качества эндоскопических манипуляций. Исходный опрос врачей (n = 1088) выявил отсутствие единого мнения по вопросам скрининга КРР. Так, более половины из них не учитывали показатель частоты выявления аденом в своей практике и более двух третей не оценивали морфологию обнаруженных полипов. После проведения семинаров QuaCol показатель качества подготовки кишечника к колоноскопии вырос до 97,7%. Шире стали использоваться критерии качества колоноскопии.

Заключение. Вовлечение большего числа врачей в программу QuaCol станет первым этапом создания клинических рекомендаций по скринингу КРР в России.

Ключевые слова: колоректальный рак, скрининг, QuaCol.

Вклад авторов: Никонов Е.Л. — руководство работой, поиск источников литературы; Галкова З.В. — поиск источников литературы, сбор данных; Кашин С.В. — поиск источников литературы, сбор данных; Горелов М.В. — сбор и обработка данных; Жарова М.Е. — поиск источников литературы, обработка данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Никонов Е.Л., Галкова З.В., Кашин С.В., Горелов М.В., Жарова М.Е. Подготовка к созданию национальной программы скрининга колоректального рака. Доктор.Ру. 2019; 10(165): 23–30. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-23-30

Preparation for Introduction of a National Screening Program for Colorectal Cancer

E.L. Nikonov¹, Z.V. Galkova¹, S.V. Kashin^{1,2}, M.V. Gorelov¹, M.E. Zharova^{1,3}

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation 117997

² Regional Clinical Oncologic Hospital (a Yaroslavl Region Government-funded Healthcare Institution); 67 Prospect Oktyabrya, Yaroslavl, Russian Federation 150054

³ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management (a Government-funded Institution), Moscow City Department of Health; 30 Bolshaya Tatarskaya St., Moscow, Russian Federation 115184

Objective of the Review: To describe worldwide experience in colorectal cancer (CRC) prevention and analyze the data from a survey of physicians who participated in the QuaCol program in Russia in 2016 and 2017.

Key Points: The implementation of CRC national screening programs in more than 20 countries of the European Union has resulted in a reduction of mortality from this condition by 68–88%.

Галкова Залина Викторовна — к. м. н., ведущий специалист ОМО по гастроэнтерологии ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4492-4498. E-mail: galkova@mail.ru

Горелов Максим Вячеславович — заведующий учебной лабораторией кафедры гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9730-3431. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0061-581>. E-mail: mv.gorelov@ya.ru

Жарова Мария Евгеньевна — старший лаборант кафедры гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; статистик ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ». 115184, Россия, г. Москва, Большая Татарская ул., д. 30. eLIBRARY.RU SPIN: 4882-3634. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8325-5927>. E-mail: zharova.mariya@yandex.ru

Кашин Сергей Владимирович — к. м. н., доцент кафедры гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; заведующий отделением эндоскопии ГБУЗ ЯОКОб; главный специалист по эндоскопии ДЗиФ Ярославской области. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 3698-6247. E-mail: s_kashin@mail.ru

Никонов Евгений Леонидович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; заместитель председателя Экспертного совета по науке ДЗМ. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5618-1533. E-mail: drnikonov@mail.ru



In 2016 the QuaCol program was started in Russia, aiming to train specialists and improve the quality of endoscopic procedures. The initial survey of physicians (n = 1,088) showed that there was no consensus regarding CRC screening. More than half of these doctors did not consider the adenoma detection rate in their own practice to be of importance, and more than two-thirds did not determine the morphology of polyps found. After the QuaCol seminars, the rate of adequate bowel preparation for colonoscopy increased to 97.7%. Colonoscopy quality criteria have become more widely used.

Conclusion: Wider participation of doctors in the QuaCol program will be the first stage in the development of clinical guidelines on CRC screening in Russia.

Keywords: colorectal cancer, screening, QuaCol.

Contribution: Nikonov, E.L. — coordination, search for references; Galkova, Z.V. — search for references, data collection; Kashin, S.V. — search for references, data collection; Gorelov, M.V. — data collection and review; Zharova, M.E. — search for references, data review.

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

For citation: Nikonov E.L., Galkova Z.V., Kashin S.V., Gorelov M.V., Zharova M.E. Preparation for Introduction of a National Screening Program for Colorectal Cancer. Doctor.Ru. 2019; 10(165): 23–30. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-23-30

Колоректальный рак (КРР) стабильно занимает третье место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. По данным ВОЗ, за 2018 г. общее количество вновь выявленных случаев КРР во всем мире составило 1,85 млн, это 10,2% от всех впервые диагностированных злокачественных опухолей [1]. В структуре смертности от новообразований различной локализации смертность от КРР занимает второе место (880 792 человека), уступая только таковой от рака легкого (1 761 007 человек) [1]. По предварительным прогнозам ВОЗ, к 2030 г. заболеваемость КРР превысит 2,2 млн в год, а смертность возрастет до 1,1 млн в год [2]. Более того, отмечается тенденция к увеличению заболеваемости КРР среди лиц моложе 45 лет [1].

Статистический анализ эпидемиологических данных за 2000–2012 гг. выявил, что показатели заболеваемости и смертности от КРР неоднородны и варьируют в странах с высоким и низким индексом человеческого развития (ИЧР) [3]. С учетом этих данных было произведено разделение стран на три группы: в первой группе наблюдается тенденция к росту одновременно и заболеваемости, и смертности; во второй — рост заболеваемости, но уменьшение смертности; в третьей группе — уменьшение заболеваемости и смертности от КРР [3].

В последнюю группу вошли страны с высоким ИЧР — США, Австрия, Новая Зеландия, Чехия, Франция, Исландия, Япония, Австралия и Израиль. Положительная динамика в этих странах объясняется внедрением национальных скрининговых программ по КРР и наличием широкого доступа к высокотехнологичному лечению [3].

Российская Федерация была отнесена к первой группе. За период с 2000 по 2010 г. среднегодовой темп прироста заболеваемости КРР в России составил 1,2% среди мужчин и 1,1% среди женщин, в то же время наблюдается ежегодное уменьшение смертности на 0,2% среди женщин и увеличение смертности на 0,2% среди мужчин [3].

По эпидемиологическим данным, прирост заболеваемости населения России раком ободочной кишки (на 100 000 населения) в 2007–2017 гг. составил 15,95%, раком ректосигмоидного соединения, прямой кишки, ануса — 9,1% (рис. 1) [4]. Смертность от рака ободочной кишки в течение года в 2007 г. составляла 32,1%, в 2017 г. — 23,7%, а от рака ректосигмоидного отдела, прямой кишки и ануса — 27,8% и 24% в 2007 и 2017 гг. соответственно [4].

Выявление КРР всех стадий наиболее распространено в возрастной группе старше 60 лет, однако наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости среди лиц в возрасте 30–44 лет. По данным 2012 г., в мире в возрастных группах 30–34 лет, 35–39 лет и 40–44 лет заболеваемость составила 4,52%, 5,63% и 6,32% соответственно, а в 2015 г. — 5,02%, 5,85% и 6,73% [2].

Таким образом, как в Российской Федерации, так и в мире наблюдаются общее увеличение заболеваемости КРР и его «омоложение» с вовлечением трудоспособного населения в возрасте старше 40 лет. При этом в странах с высоким ИЧР происходит замедление роста смертности от КРР, чего нельзя сказать о России. Увеличение заболеваемости КРР не только приводит к усилению нагрузки на медицинское сообщество, но и негативно сказывается на экономике страны. По приблизительным оценкам, в России в 2012 г. экономический ущерб от потерь здоровья большими злокачественными новообразованиями составил около 5 млрд долларов, или 0,25% от ВВП, а больными КРР — около 0,4 млрд долларов [5].

Цель обзора: освещение мирового опыта профилактики колоректального рака, анализ результатов опроса среди врачей — участников образовательной программы Quality of Colonoscopy (QuaCol) в России в 2016–2017 гг.

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Преимущественный вклад в увеличение заболеваемости КРР вносят факторы риска, связанные с образом жизни; генетическая предрасположенность играет меньшую роль (около 30% случаев КРР относят к генетически детерминированным) [6]. Это подтверждается данными нескольких эпидемиологических обсервационных исследований. Показано, что КРР наиболее распространен в странах с «западным образом жизни» (низкое содержание пищевых волокон

Рис. 1. Динамика заболеваемости населения России колоректальным раком в 2007–2017 гг. Оба пола (стандартизированные показатели на 100 000 населения, мировой стандарт) [4]



в пище, преимущественно рафинированные продукты, высокий процент потребления красного мяса) [7]. Более того, некоторые страны с изначально низкой заболеваемостью КРР (Вьетнам, Индия) отметили ее подъем после экономического роста и адаптации к «западному образу жизни» [7].

Первичная профилактика КРР направлена на предотвращение заболевания путем устранения модифицируемых факторов риска. К ним относят потребление пищи, бедной пищевыми волокнами и балластными веществами, сидячий образ жизни, чрезмерное употребление рафинированных жиров и красного мяса, курение, злоупотребление алкоголем, ожирение [8].

Питание, богатое пищевыми волокнами (с высоким содержанием овощей и фруктов), является наиболее изученным протективным фактором в отношении развития КРР, оно характеризуется снижением заболеваемости приблизительно на 40% [9]. Однако роль этого фактора в предупреждении КРР разной локализации неодинакова: он наиболее эффективен при профилактике проксимального КРР и практически не изменяет заболеваемость раком ануса. С другой стороны, употребление большого количества красного мяса и рафинированных жиров ассоциировано с более высоким риском развития КРР [9].

В нескольких исследованиях показано, что увеличение ИМТ на каждые 5 кг/м² повышает риск развития КРР на 24% у мужчин и на 9% у женщин [11]. Высокий ИМТ не только ассоциирован с высоким риском заболевания КРР, но и ухудшает прогноз выживания [10].

Курение увеличивает риск развития КРР в 2 раза и ассоциировано с худшим прогнозом выживания [8].

Данные по влиянию употребления алкоголя на заболеваемость и смертность от КРР у разных авторов различаются. Прирост заболеваемости КРР (как дистальной, так и проксимальной локализации) доказанно связан только с чрезмерным (более 23 г/сут) употреблением алкоголя, умеренное и незначительное его употребление не было ассоциировано с повышением заболеваемости [12].

Идея химиопрофилактики КРР длительно обсуждалась в научном сообществе, особенно после сообщений об уменьшении смертности от проксимального КРР на 70% при длительном (более 5 лет) употреблении ацетилсалициловой кислоты (АСК) [13]. Однако АСК имеет ряд побочных эффектов, что ограничивает ее широкое использование для предупреждения КРР. На данный момент только Американская специальная комиссия по профилактике (англ. U.S. Preventive Services Task Force) рекомендует употребление АСК для профилактики развития КРР с уровнем доказательности В [14]. При этом пациенты должны соответствовать следующим критериям: возраст — 50–59 лет; высокий ($\geq 10\%$) риск развития сердечно-сосудистых осложнений; низкий риск кровотечений; ожидаемая продолжительность жизни не менее 10 лет; добровольное изъятие желания ежедневно принимать АСК на протяжении как минимум 10 лет [14]. Европейские рекомендации, в частности рекомендации Британский национальный институт здравоохранения и клинического совершенства (англ. National Institute of Health and Clinical Excellence, Великобритания), не предусматривают употребление АСК для первичной профилактики КРР, за исключением синдрома Линча с уровнем доказательности 2В [15].

Протективные эффекты других препаратов (статины, бисфосфонаты, метформин) также были изучены, однако однозначного заключения об их эффективности на данный момент нет.

Осведомление населения о факторах риска развития КРР, пропаганда здорового образа жизни и более жесткие меры со стороны государства по ограничению распространения алкоголя и табачных изделий могут снизить заболеваемость КРР в долгосрочной перспективе.

СКРИНИНГ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Скрининг — это комплекс медицинских исследований (лабораторных, инструментальных) по выявлению заболевания или его прекурсора в бессимптомной популяции. Основной целью скрининга является снижение заболеваемости и смертности от того или иного заболевания в популяции с повышенным риском.

В различных метаанализах и систематических обзорах обсуждается роль скрининговых программ в профилактике заболевания и смерти от КРР. В части исследований показано, что скрининг КРР снижает как заболеваемость, так и смертность от злокачественных новообразований. Однако авторы большинства работ склоняются к тому, что скрининговые программы могут снижать смертность, но не заболеваемость КРР [16].

Скрининг может проводиться по требованию (обследуемого или врача) или быть частью национальной программы (оппортунистический и популяционный скрининг соответственно). В России на данный момент имеется только оппортунистический скрининг КРР, более того, нет единых рекомендаций по алгоритмам проведения диагностических исследований (колоноскопия, ректороманоскопия, виртуальная колоноскопия, фекальные тесты).

Популяционные скрининговые программы по КРР введены во многих странах Европы (Финляндия, Франция, Словения, Великобритания и др.), в США, Японии и Южной Корее.

В данных странах предпринимаются попытки оптимизировать процесс скрининга посредством введения шкал для выявления групп с высоким риском развития КРР. Например, в США для определения высокого риска развития КРР наиболее часто используются тест Национального института онкологии (англ. National Cancer Institute) и Кливлендский клинический тест [17]. Однако они не показали своих преимуществ в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [17]. В Европе и Азии большинство стран проводят скрининг в популяциях в возрасте старше 40–50 лет со средним риском развития КРР.

На данный момент существуют как инвазивные методы скрининга (колоноскопия, ректороманоскопия), так и неинвазивные (анализы кала и крови, лучевые методы исследования). Чаще всего применяются анализы кала на скрытую кровь: gFOBT и FIT.

gFOBT, или гваяковый тест на скрытую кровь (англ. guaiac fecal occult blood test), основан на выявлении в кале пероксидазной активности гема. Метод является одним из самых изученных, используется с 1970-х гг., применяется для скрининга во многих странах Европы (Хорватия, Португалия, Финляндия и др.). К преимуществам теста относятся низкая стоимость и простота выполнения. Для повышения эффективности gFOBT разработаны его высокочувствительные модификации — Немоскулт Сенса и Немоскулт ICT, — позволяющие обнаруживать более низкие концентрации гемоглобина. Чувствительность разных тестов gFOBT по результатам различных РКИ варьирует в диапазоне 31–63%, а специфичность — 92–96% [18].

По результатам Кокрановского систематического обзора четырех РКИ, в которых изучалось влияние Немоскулт

II gFOBT на заболеваемость и смертность от КРП (Фюнел, Голландия; Гётеборг, Швеция; Ноттингем, Великобритания, и Миннесотское исследование, США; общее количество пациентов — 320 000 человек), скрининг снижает смертность от КРП на 16%, но не влияет на заболеваемость КРП [19]. Только в Миннесотском исследовании заболеваемость КРП снижалась на 20% при ежегодном скрининге с помощью gFOBT и на 17% при скрининге один раз в два года [20].

Наряду с перечисленными преимуществами gFOBT обладает достаточно низкой специфичностью: 1) тест определяет как человеческий, так и животный гемоглобин; 2) в свежих фруктах и овощах содержится пероксидаза, которая приводит к ложноположительному результату. Более того, высокое содержание витамина С в кале ингибирует пероксидазу, что обуславливает ложноотрицательный результат. Во избежание таких ошибок перед сдачей кала на gFOBT необходимо исключение из рациона красного мяса и свежих овощей, это является одним из недостатков теста. Другой немаловажный недостаток gFOBT — необходимость забора образцов кала как минимум из трех дефекаций.

В отличие от gFOBT, фекальные иммунохимические тесты, или FIT, обнаруживают только человеческий гемоглобин с помощью моноклональных антител. Соответственно, перед проведением FIT нет диетических ограничений и достаточно однократного забора образца, что повышает комплаенс пациентов. В РКИ, выполненном R.M. Hoffman и соавт., FIT обеспечил более высокую приверженность скринингу, чем gFOBT (61,4% и 50,5% соответственно) [21].

На данный момент имеются только ретроспективные РКИ по сравнению скрининга КРП с помощью FIT, с одной стороны, и отсутствия скрининга — с другой. Однако в исследованиях с применением Hemoccult II gFOBT и FIT последний показал более высокую чувствительность при выявлении дисплазии высокой степени и крупных аденом (61–91%), полипов размером более 1 см (67%) [16]. В проспективном исследовании J.A. Shapiro и соавт., включавшем 1006 пациентов, при сравнении трех каловых тестов — HS-gFOBT Hemoccult II Sensa, InSure FIT и OC FIT-СНЕК — чувствительность определения КРП составила 7,4%, 26,3% и 15,9% соответственно [22]. Таким образом, продемонстрировано значительное превосходство FIT над gFOBT по чувствительности. В 2017 г. Объединенной рабочей группой по колоректальному раку США (англ. U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer) были представлены обновленные клинические рекомендации по скринингу КРП, где ежегодное проведение FIT рекомендовано как основной метод скрининга КРП в популяции со средним риском развития заболевания [23].

Существует два типа FIT: качественные и количественные. Качественные FIT имеют заданную пороговую концентрацию фекального гемоглобина, результатом их проведения является положительная или отрицательная проба без указания конкретной концентрации гемоглобина в кале. В отличие от них, в количественных FIT для измерения уровня фекального гемоглобина используются иммунотурбидиметрические методы, а пороговая концентрация фекального гемоглобина (точка разделения) может быть установлена конечным пользователем [18]. Последние более предпочтительны и удобны для популяционного скрининга. Выбор точки разделения влияет на чувствительность и специфичность количественных FIT. Так, при ее повышении происходит снижение чувствительности FIT с одновременным ростом специфичности. По данным нескольких РКИ, оптимальной точкой разделе-

ния является концентрация гемоглобина в кале ≤ 20 мг/г, при этом условия обеспечиваются достаточные уровни специфичности и чувствительности [18].

К недостаткам FIT можно отнести более высокую стоимость тестов в сравнении с gFOBT и снижение чувствительности метода при несоблюдении условий транспортировки образцов.

Относительно новыми неинвазивными тестами на КРП являются комбинация теста на фекальную ДНК и FIT (FIT-DNA), выпущенная под торговой маркой Cologuard (США), и анализ крови — Epi proColon.

FIT-DNA направлен на обнаружение ДНК раковых клеток в кале и определение статуса ее метилирования. В многоцентровом исследовании проведено сравнение Cologuard с FIT, последний показал более высокую чувствительность при обнаружении КРП (92,3% против 73,8%) и предраковых заболеваний (42,4% против 23,8%) [24]. Специфичность FIT-DNA была в среднем на 10% ниже, чем при обычном FIT [24]. К недостаткам Cologuard можно отнести высокую стоимость и сложную процедуру забора материала.

В апреле 2016 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. Food and Drug Administration) одобрило первый анализ крови, предназначенный для скрининга КРП, — Epi proColon (mSeptin9). Это количественный тест, основанный на реакции ПЦР, посредством которой определяются гиперметилованные участки Septin9 ДНК. Наличие метилированных участков ассоциировано с развитием КРП. В проспективном мультицентровом исследовании для Epi proColon показана такая же чувствительность при обнаружении КРП, что и для FIT, тогда как специфичность анализа крови была ниже на 16% [25]. Однако чувствительность Epi proColon прогрессивно уменьшалась при распознавании КРП I стадии (35%) и аденом с высокой степенью гиперплазии (10%) [26]. Таким образом, Epi proColon не превосходит FIT по чувствительности в отношении ранних форм рака. Тем не менее он может занять нишу в скрининге среди лиц со средним риском развития КРП, которые предпочитают сдачу анализов крови анализам кала, тем самым обеспечив больший охват популяции [27].

Колоноскопия является «золотым стандартом» скрининга КРП с высокой чувствительностью и специфичностью. В настоящее время на стадии завершения находятся несколько крупных РКИ по сравнительному изучению эффективности колоноскопии в предотвращении случаев заболевания и смерти от КРП, окончательные результаты этих исследований будут известны к 2020 г. Среди них COLONPREV (Испания) и CONFIRM (США), где сравниваются колоноскопия и FIT, и NordICC (Европейский союз), где проводится сравнение между скринингом КРП с помощью колоноскопии и отсутствием скрининга в популяции.

Предварительные результаты РКИ NordICC были опубликованы в 2016 г. В числе основных итогов указано на отсутствие разницы между обнаружением полипов в проксимальном и дистальном отделах толстого кишечника, процент обнаружения аденом с высокой степенью гиперплазии равнялся 10,4 [28]. Авторами отмечены два важных момента: 1) приверженность скринингу КРП с помощью колоноскопии в среднем составила 40%, что может снизить ее эффективность по сравнению с неинвазивными методами скрининга; 2) уровень обнаружения полипов напрямую зависел от качества выполненной колоноскопии.

Имеются данные нескольких проспективных обсервационных исследований и исследований «случай — контроль»,

в которых смертность от КРП в популяции прошедших скрининг с помощью колоноскопии снижалась в диапазоне 68–88% [29]. Однако показано, что колоноскопия уменьшает смертность от КРП преимущественно за счет раннего обнаружения дистальных неоплазий и практически не влияет на смертность от КРП проксимальных локализаций [29].

В 2015 г. общенациональные программы скрининга КРП уже действовали или находились в процессе развертывания в 24 странах Европейского союза. В частности, в Финляндии, Франции, Словении и Великобритании внедрение организованного скрининга было завершено. В Бельгии, Нидерландах, Дании, Ирландии, Италии, на Мальте, в Польше и Испании его развертывание продолжалось. В Норвегии, Португалии и Швеции внедрение скрининга КРП находилось на стадии пилотных проектов [30]. В США в 2015 г. охват скрининговой программой популяции со средним риском развития КРП составил 7%, из них 60% прошли скрининг инвазивными методами (колоноскопия или гибкая сигмоидоскопия) [30]. Что касается Азиатско-Тихоокеанского региона, то в Японии, например, программы скрининга действуют с 1992 г., в Австралии — с 2002 г., в Южной Корее — с 2004 г. [30].

На данный момент большинство стран Европейского союза и Южно-Азиатского региона внедрили или внедряют программы скрининга КРП в группе со средним риском, которые представлены двумя этапами: применением неинвазивного метода (FIT или gFOBT) и инвазивным исследованием (колоноскопия или гибкая сигмоидоскопия). В США действует оппортунистический скрининг и внедряется национальная скрининговая программа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ QUALITY OF COLONOSCOPY (QUACOL)

Заболеваемость и смертность от КРП в России с каждым годом растут, однако на данный момент в стране не существует национальной скрининговой программы, которая, по данным исследований, значительно снижает смертность от данного заболевания. Для внедрения национальной скрининговой программы в России есть несколько лимитирующих факторов. Во-первых, в отсутствие единых клинических рекомендаций врачи-специалисты не имеют единого мнения относительно сроков проведения скрининга КРП, рекомендаций по подготовке к колоноскопии и параметров ее качества. Во-вторых, существуют проблемы с технической оснащенностью эндоскопических отделений и с квалификацией врачей-эндоскопистов.

Об отсутствии консенсуса по диагностике КРП среди специалистов в России впервые заговорили в 2014 г., когда в свет вышло мультицентровое исследование, выполненное в 14 медицинских учреждениях, выполняющих эндоскопическую диагностику. По данным этого исследования, достаточный уровень подготовки к колоноскопии был достигнут только в 77% обследований, двухэтапный «сплит»-режим был использован лишь в 25% случаев [31]. Слепую кишку интубировали в 86% процедур, а показатель обнаружения полипов составил всего 18% [31]. Данные результаты в целом не соответствовали рекомендациям Европейского объединения гастроэнтерологов (англ. United European Gastroenterology) и Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (англ. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE), но были сравнимы со средними показателями в Европейском союзе. Следует отметить также, что вариабельность результатов по цент-

рам была достаточно значимой (рекомендованного уровня обнаружения аденом достигли только 45% центров). Исследование со всей очевидностью продемонстрировало необходимость обучения отечественных специалистов последним тенденциям в эндоскопии и гастроэнтерологии.

Опубликованный в 2015 г. анализ выявил недостаточные уровни использования эндоскопического оборудования в России и квалификации врачей-эндоскопистов [32].

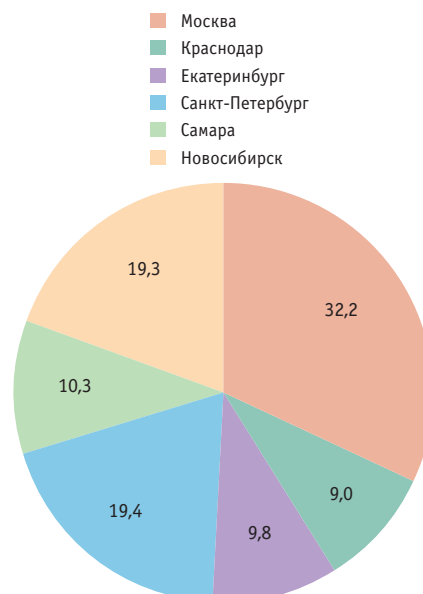
Для внедрения скрининговой программы в первую очередь необходимо решение вышеназванных проблем. С этой целью в 2016 г. в России была запущена программа для врачей-гастроэнтерологов и эндоскопистов QuaCol, направленная на обучение специалистов и повышение качества выполняемых ими эндоскопических манипуляций. Эффективность образовательных программ доказана, в частности, на примере Великобритании, где уровень обнаружения аденом в начале 2000-х гг. был ниже 15%, а показатель интубации слепой кишки не достигал 80%, однако после проведения обучающих программ среди гастроэнтерологов на 2012 г. они составили 15% и 92% соответственно [33].

Участникам программы QuaCol 2016–2017 гг. перед каждым ее мероприятием предлагалось ответить на ряд вопросов, представлявших собой часть целостного опроса. Опрос завершили 1088 человек из 6 городов России (рис. 2). Большую часть аудитории составили эндоскописты (62–74% в различных городах), далее следовали гастроэнтерологи (5–18%) и хирурги (4–13%).

Среди участников опроса наблюдался разброс мнений по поводу сроков начала проведения скрининга на КРП: 50% врачей отметили, что его необходимо начинать с 50 лет; 30% рекомендовали проведение первой колоноскопии пациентам в возрасте 30–40 лет; остальные ответили, что скрининг необходимо проводить с 60 лет. Между тем в большинстве стран мира возраст начала скрининга давно определен — 45–50 лет.

По результатам опроса подтвердилось предположение, что среди отечественных специалистов нет единого мнения об алгоритме подготовки пациента к исследованию, проведении самой процедуры и сроках наблюдения после колоноскопии.

Рис 2. Распределение опрошенных участников программы QuaCol по городам России, %



Более того, рекомендации по подготовке пациентов к колоноскопии варьировали среди врачей из различных регионов России (рис. 3). Настораживает, что 43,5% опрошенных рекомендовали своим пациентам «бесшлаковую» диету, определение которой, по сути, является псевдонаучным. В то же время на назначение диеты с низким содержанием пищевых волокон указали только 26% врачей, а жидкой диеты — 19%. По вопросу о режиме подготовки к исследованию также не было единого мнения. Большинство (приблизительно 70%) назначало двухэтапную «сплит»-схему; вечернюю схему (вся доза препарата накануне исследования) применяло порядка 27% врачей, а утреннюю схему (вся доза препарата утром в день исследования) — 4%.

Помимо отсутствия единой тактики подготовки к колоноскопии, было выявлено, что большинство специалистов не оценивают качество подготовки к колоноскопии, а также макро- и микроскопические характеристики полипов. Так, только 18% опрошенных регулярно использовали в своей практике Бостонскую шкалу подготовки кишечника к колоноскопии; остальные либо вообще не указывали данную информацию в протоколе исследования, либо просто описывали качество подготовки как «удовлетворительное» или «неудовлетворительное». Оценка морфологии обнаруженных полипов выполнялась менее чем третью опрошенных, в частности, более половины врачей не оценивали ямочный рисунок при колоноскопии. Такой низкий показатель отчасти можно объяснить тем, что в большинстве эндоскопических отделений имеются фиброколоноскопы или колоноскопы без увеличения. Однако это обстоятельство не препятствует оценке макроскопических характеристик полипов по Парижской шкале, которая не была указана ни одним опрошенным эндоскопистом (рис. 4).

Во время опроса участников попросили оценить качество выполняемой ими колоноскопии по нескольким параметрам, рекомендованным ESGE, наиболее наглядным из них является показатель частоты выявления аденом (англ. adenoma detection rate, ADR). Большинство (58,5%) эндоскопистов

сообщили, что не оценивают ADR в своей практике (рис. 5). Это подтвердило отсутствие единых стандартов диагностики КРП в России.

С момента старта программы QuaCol по начало 2018 г. проведено 12 масштабных образовательных семинаров в крупнейших городах России (Санкт-Петербург, Москва, Самара, Краснодар, Екатеринбург, Новосибирск и др.), а также свыше 50 локальных конференций. В мероприятиях приняли участие более 6000 врачей различных специальностей, из них 1230 прошли очное обучение [34].

В 2016–2017 гг. были получены первые позитивные результаты реализации программы QuaCol. О положительной динамике можно косвенно судить по увеличению количества доброкачественных новообразований, удаленных через колоноскоп, так как единой системы определения показателей качества колоноскопии (например, ADR) в России нет. Так, в целом по стране с 2016 по 2017 г. количество полипэктомий выросло на 19,8% (с 54,995 до 65,895) [35].

Рис. 3. Рекомендации по подготовке к колоноскопии в разных городах России, %

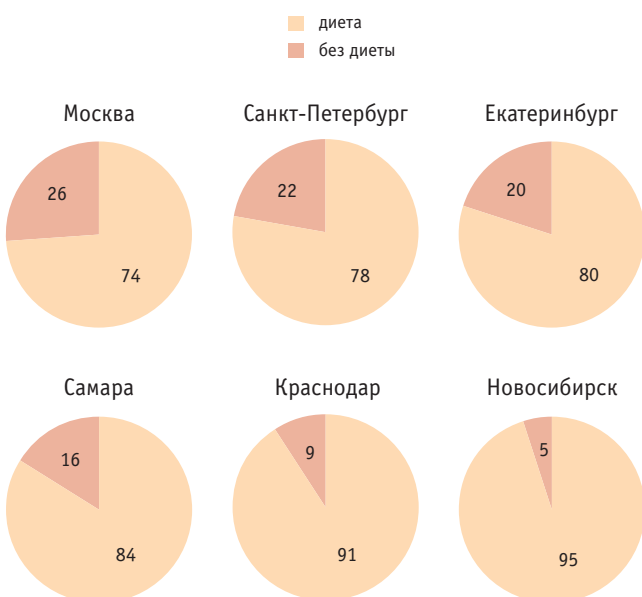


Рис. 4. Шкалы, используемые эндоскопистами для оценки морфологии обнаруженных полипов, %

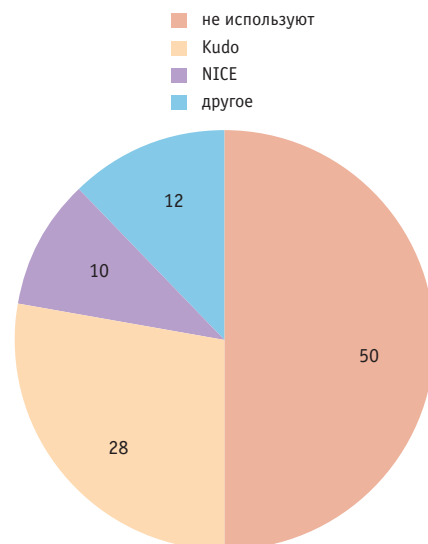
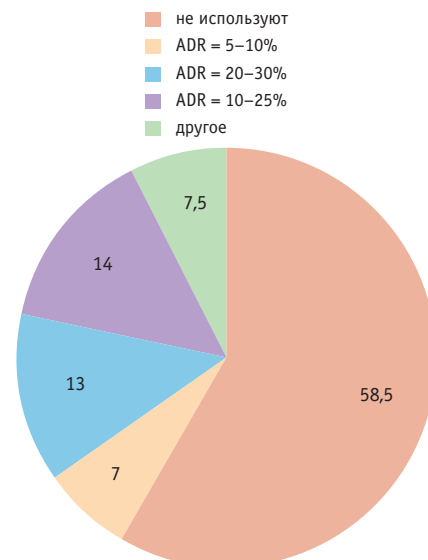


Рис. 5. Показатель частоты выявления аденом (ADR), выявленный у участников программы QuaCol 2016–2017 гг., %



В отдельных регионах данный показатель увеличился более чем на треть: в частности, в Санкт-Петербурге рост составил 32,8%, а в Новосибирской области — 31,0% [35].

В некоторых центрах, где был стандартизирован алгоритм подготовки пациентов с помощью двухэтапного «сплит»-режима, показатель качества подготовки толстого кишечника к колоноскопии достиг 97,7%, тогда как в 2015 г., до введения стандарта, он составлял в данных центрах 85% [36].

Наиболее показательным является внедрение рекомендаций ESGE в практику эндоскопического отделения ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница».

В этом отделении был разработан стандартный алгоритм подготовки к колоноскопии в двухэтапном «сплит»-режиме с изданием подробной брошюры, содержащей доступные объяснения для пациентов. Проведены обучающие семинары для врачей общей практики, терапевтов, эндоскопистов г. Ярославля с разъяснением преимуществ назначения диеты с низким содержанием волокон и подготовки к колоноскопии в двухэтапном «сплит»-режиме. Помимо этого, была разработана карта осмотра пациента перед колоноскопическим исследованием для уменьшения рисков развития неблагоприятных исходов во время и после колоноскопии. Закуплено высококачественное оборудование для проведения колоноскопии. За последние 10 лет (2007–2017 гг.) в отделении практически в 4 раза (с 568 до 2221) увеличилось количество колоноскопий с седацией. Введена программа сбора информации с фоторегистрацией результатов колоноскопии по каждому сотруднику отделения, где фиксируются основные показатели ее качества: время вывода колоноскопа, процент достижения слепой кишки и ADR. Протокол этой программы закреплен в приказе Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области № 1568 от 28.12.2017 «Об утверждении регламента обмена данными эндоскопических исследований», что является уникальным опытом для нашей страны [37].

В результате принятых мер показатель ADR в отделении вырос на 13,0% (с 24,6% в 2016 г. до 27,8% в 2017 г.), причем у некоторых врачей он увеличился более чем вдвое (с 9% до 20%) [37, 38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях растущей заболеваемости колоректальным раком (КРР) и тенденции к его «омоложению» чрезвычайно важны создание национальной скрининговой системы и повышение качества проведения эндоскопических исследований, которые доказанно снижают заболеваемость КРР.


На данный момент главными препятствиями для создания национальной скрининговой системы в России являются малая осведомленность населения о КРР, низкий процент назначения теста на скрытую кровь врачами амбулаторного звена, недостаточная доступность высококачественной колоноскопии для населения и отсутствие единых национальных рекомендаций по ведению пациентов с подозрением на КРР.

В связи с отсутствием единых рекомендаций по проведению эндоскопических исследований среди врачей нет единого мнения о показателях качества колоноскопии, методике ее выполнения и последующем наблюдении за популяцией с высоким риском развития КРР. Таким образом, первоочередную задачу представляют разработка единых рекомендаций для специалистов и их обучение последним мировым тенденциям в сфере профилактики и диагностики КРР.

Образовательная программа QuaCol дала первые позитивные результаты: врачи стали более осведомлены о современных методиках эндоскопии, в некоторых эндоскопических центрах произошли кардинальные изменения. Это послужило основой для старта с февраля 2019 г. продолжения программы — QuaCol 2. Принимая во внимание опыт Великобритании, можно ожидать, что вовлечение в обучение большего количества врачей позволит улучшить качество колоноскопий и послужит фундаментом для разработки национальной скрининговой программы по КРР в России.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F. *Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer (World Health Organization)*. <https://gco.iarc.fr/today> (дата обращения — 30.10.2018).
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C. et al. *GLOBOCAN 2012: Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base International Agency for Research on Cancer*. Lyon, France. 2013; 11(1.0). DOI: 10.1002/ijc.29210
3. Arnold M., Sierra M.S., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. *Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality*. *Gut*. 2017; 66(4): 683–91. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310912
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. [Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. (in Russian)]
5. Pearce A., Sharp L., Hanly P., Barchuk A., Bray F., de Camargo Cancela M. et al. *Productivity losses due to premature mortality from cancer in Brazil, Russia, India, China, and South Africa (BRICS): A population-based comparison*. *Cancer Epidemiol.* 2018; 53: 27–34. DOI: 10.1016/j.canep.2017.12.013
6. Jaspersion K.W., Tuohy T.M., Neklason D.W., Burt R.W. *Hereditary and familial colon cancer*. *Gastroenterology*. 2010; 138(6): 2044–58. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.054
7. El Zoghbi M., Cummings L.C. *New era of colorectal cancer screening*. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2016; 8(5): 252–8. DOI: 10.4253/wjge.v8.i5.252
8. Forouzanfar M.H., Afshin A., Alexander L.T., Anderson H.R., Bhutta Z.A., Biryukov S. et al. *Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015*. *Lancet*. 2016; 388(10053): 1659–724. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31679-8
9. Bingham S.A., Day N.E., Luben R., Ferrari P., Slimani N., Norat T. et al.; *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. *Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study*. *Lancet*. 2003; 361(9368): 1496–501. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13174-1
10. Renehan A.G., Tyson M., Egger M., Heller R.F., Zwahlen M. *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*. *Lancet*. 2008; 371(9612): 569–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X
11. Campbell P.T., Newton C.C., Dehal A.N., Jacobs E.J., Patel A.V., Gapstur S.M. *Impact of body mass index on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort*. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(1): 42–52. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0287
12. Mizoue T., Inoue M., Wakai K., Nagata C., Shimazu T., Tsuji I. et al.; *Research Group for Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan*. *Alcohol drinking and colorectal cancer in Japanese: a pooled analysis of results from five cohort studies*. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 167(12): 1397–406. DOI: 10.1093/aje/kwn073
13. Rothwell P.M., Wilson M., Elwin C.E., Norrving B., Algra A., Warlow C.P. et al. *Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised*

- trials. *Lancet*. 2010; 376(9754): 1741–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61543-7
14. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Recommendations From the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2016; 164(12): 836–45. DOI: 10.7326/P16-9015
 15. Vasen H.F., Blanco I., Aktan-Collan K., Gopie J.P., Alonso A., Aretz S. et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*. 2013; 62(6): 812–23. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304356
 16. Whitlock E.P., Lin J.S., Liles E., Beil T.L., Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2008; 149(9): 638–58. DOI: 10.7326/0003-4819-149-9-200811040-00245
 17. Issa I.A., Noureddine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23(28): 5086–96. DOI: 10.3748/wjg.v23.i28.5086
 18. Никонов Е.Л. Применение фекальных тестов в программах скрининга колоректального рака. *Доктор.Ру*. 2018; 3(147): 16–22. [Nikonov E.L. *Primenenie fekal'nykh testov v programmakh skrininga kolorektalnogo raka. Doktor.Ru*. 2018; 3(147): 16–22. (in Russian)]
 19. Hewitson P., Glasziou P., Watson E., Towler B., Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103(6):1541–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01875.x
 20. Mandel J.S., Church T.R., Bond J.H., Ederer F., Geisser M.S., Mongin S.J. et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343(22): 1603-7. DOI: 10.1056/NEJM200011303432203
 21. Hoffman R.M., Steel S., Yee E.F., Massie L., Schrader R.M., Murata G.H. Colorectal cancer screening adherence is higher with fecal immunochemical tests than guaiac-based fecal occult blood tests: a randomized, controlled trial. *Prev. Med.* 2010; 50(5–6): 297–9. DOI: 10.1016/j.ypmed.2010.03.010
 22. Shapiro J.A., Bobo J.K., Church T.R., Rex D.K., Chovnick G., Thompson T.D. et al. A Comparison of Fecal Immunochemical and High-Sensitivity Guaiac Tests for Colorectal Cancer Screening. *Am. J. Gastroenterol.* 2017; 112(11): 1728–35. DOI: 10.1038/ajg.2017.285
 23. Rex D.K., Boland C.R., Dominitz J.A., Giardiello F.M., Johnson D.A., Kaltenbach T. et al. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients From the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2017; 153(1): 307–23. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.013
 24. Imperiale T.F., Ransohoff D.F., Itzkowitz S.H., Levin T.R., Lavin P., Lidgard G.P. et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(14): 1287–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1311194
 25. Johnson D.A., Barclay R.L., Mergener K., Weiss G., König T., Beck J. et al. Plasma Septin9 versus fecal immunochemical testing for colorectal cancer screening: a prospective multicenter study. *PLoS One*. 2014; 9(6): e98238. DOI: 10.1371/journal.pone.0098238
 26. Church T.R., Wandell M., Lofton-Day C., Mongin S.J., Burger M., Payne S.R. et al.; PRESEPT Clinical Study Steering Committee, Investigators and Study Team. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut*. 2014; 63(2): 317–25. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304149
 27. Adler A., Geiger S., Keil A., Bias H., Schatz P., deVos T. et al. Improving compliance to colorectal cancer screening using blood and stool based tests in patients refusing screening colonoscopy in Germany. *BMC Gastroenterol.* 2014; 14: 183. DOI: 10.1186/1471-230X-14-183
 28. Bretthauer M., Kaminski M.F., Løberg M., Zauber A.G., Regula J., Kuipers E.J. et al.; Nordic-European Initiative on Colorectal Cancer (NordICC) Study Group. Population-Based Colonoscopy Screening for Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern. Med.* 2016; 176(7): 894–902. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.0960
 29. Brenner H., Stock C., Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*. 2014; 348: g2467. DOI: 10.1136/bmj.g2467
 30. Никонов Е.Л., Аксенов В.А., Кашин С.В., Нехайкова Н.В. Международный опыт скрининга колоректального рака. *Доказательная гастроэнтерология*. 2017; 6(3): 30–5. [Nikonov E.L., Aksenov V.A., Kashin S.V., Nekhaikova N.V. *Mezhdunarodnyi opyt skrininga kolorektalnogo raka. Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2017; 6(3): 30–5. (in Russian)]
 31. Antipova M., Burdyukov M., Bykov M., Domarev L., Fedorov E., Gabriel S. et al. Quality of colonoscopy in an emerging country: A prospective, multicentre study in Russia. *United European Gastroenterol. J.* 2017; 5(2): 276–83. DOI: 10.1177/2050640616639160
 32. Веселов А.В., Веселов В.В., Запольский А.Г. Оценка эффективности использования эндоскопического оборудования при диагностике колопроктологических заболеваний. *Мед. технологии. Оценка и выбор*. 2015; 1(19): 38–42. [Veselov A.V., Veselov V.V., Zapol'skii A.G. *Otsenka effektivnosti ispol'zovaniya endoskopicheskogo oborudovaniya pri diagnostike koloproktologicheskikh zabolevaniy. Med. tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2015; 1(19): 38–42. (in Russian)]
 33. Rees C.J., Thomas Gibson S., Rutter M.D., Baragwanath P., Pullan R., Feeney M. et al.; British Society of Gastroenterology, the Joint Advisory Group on GI Endoscopy, the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. UK key performance indicators and quality assurance standards for colonoscopy. *Gut*. 2016; 65(12): 1923–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312044
 34. QuaCol 2018. <https://endoexpert.ru/quacol/o-qua%D1%81ol/index.php> (дата обращения — 15.06.2019).
 35. Веселов А.В. QuaCol. Изменим ситуацию в стране вместе! 2018. Точные статистические данные по состоянию эндоскопии РФ. Штат. Оборудование. Перспективы. URL: <https://endoexpert.ru/quacol/obrazovatelnye-moduli/statistika-rf-quacol-izmenim-situatsiyu-v-strane-vmeste/> (дата обращения — 15.06.2019). [Veselov A.V. *QuaCol. Izmenim situatsiyu v strane vmeste!* 2018. *Tochnye statisticheskie dannye po sostoyaniyu endoskopii RF. Shtat. Oborudovanie. Perspektivy*. URL: <https://endoexpert.ru/quacol/obrazovatelnye-moduli/statistika-rf-quacol-izmenim-situatsiyu-v-strane-vmeste/> (data obrashcheniya — 15.06.2019). (in Russian)]
 36. Галкова З.В. Амбулаторная полипэктомия. Материалы к пре-конгресс-курсу 45-й сессии МКНЦ/ЦНИИГ «Онкология в практике гастроэнтеролога», 27.02.2019. URL: https://www.nioz.ru/wp-content/uploads/2019/03/2019_февр_МКНЦ_амб_пэкт_Галкова.pdf (дата обращения — 15.06.2019). [Galkova Z.V. *Ambulatornaya polipektomiya. Materialy k prekongress-kursu 45-i sessii MKNTs/TsNIIG "Onkologiya v praktike gastroenterologa"*, 27.02.2019. URL: https://www.nioz.ru/wp-content/uploads/2019/03/2019_февр_МКНЦ_амб_пэкт_Галкова.pdf (data obrashcheniya — 15.06.2019). (in Russian)]
 37. Завьялов Д.В., Кашин С.В., Сорогин С.А., Чаморовская А.Б. Пути реализации системы контроля качества эндоскопических исследований. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018; 7(4): 81–6. [Zav'yalov D.V., Kashin S.V., Sorogin S.A., Chamorovskaya A.B. *Puti realizatsii sistemy kontrolya kachestva endoskopicheskikh issledovaniy. Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2018; 7(4): 81–6. (in Russian)]
 38. Кашин С.В., Завьялов Д.В., Нехайкова Н.В., Сорогин С.А., Белова А.Н. Актуальные вопросы повышения качества колоноскопии, выполняемой с целью скрининга полипов и колоректального рака. *Клин. эндоскопия*. 2016; 1: 3–18. [Kashin S.V., Zav'yalov D.V., Nekhaikova N.V., Sorogin S.A., Belova A.N. *Aktual'nye voprosy povysheniya kachestva kolonoskopii, vypolnyaemoi s tsel'yu skrininga polipov i kolorektalnogo raka. Klin. endoskopiya*. 2016; 1: 3–18. (in Russian)] 

Иммунотерапия воспалительных заболеваний кишечника

Е.Л. Никонов¹, В.А. Аксёнов², Т.А. Скворцова³, М.Е. Жарова^{1,4}

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

² МОО «Общество специалистов доказательной медицины»; Россия, г. Оренбург

³ ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

⁴ ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

Цель обзора: проанализировать данные мировой литературы по терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) иммунобиологическими препаратами и лечению ВЗК в педиатрической практике.

Основные положения. Распространенность ВЗК в мире составляет около 0,3%, что ведет к существенным экономическим потерям, как прямым, так и косвенным. С 1990-х гг. произошла смена парадигмы в лечении ВЗК: на смену традиционным классам лекарственных препаратов с неизбирательным воздействием на мишени иммуновоспалительного процесса пришли высокоселективные иммунобиологические препараты. В обзоре описаны основные классы иммунобиологических препаратов, рассмотрены различные тактики терапии ВЗК в педиатрической практике.

Заключение. Грамотный и своевременный подбор терапии для пациентов с ВЗК, особенно в педиатрической практике, доказанно снижает вероятность развития осложнений заболевания и улучшает качество жизни.

Ключевые слова: болезнь Крона, язвенный колит, иммунобиологические препараты, инфликсимаб, адалимумаб.

Вклад авторов: Никонов Е.Л. — руководство работой, поиск источников литературы; Аксёнов В.А. — поиск источников литературы, организация источников; Скворцова Т.А. — обработка источников литературы, написание статьи; Жарова М.Е. — поиск источников литературы.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Никонов Е.Л., Аксёнов В.А., Скворцова Т.А., Жарова М.Е. Иммунотерапия воспалительных заболеваний кишечника. Доктор.Ру. 2019; 10(165): 31–37. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-31-37

Immunotherapy for Inflammatory Bowel Disease

E.L. Nikonov¹, V.A. Aksyonov², T.A. Skvortsova³, M.E. Zharova^{1,4}

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation 117997

² Russian Society for Evidence-based Medicine (an Interregional Public Organization); 46 Dmitrovskoye Shosse Bldg. 2, Office 17, Moscow, Russian Federation 127238

³ Morozov City Pediatric Clinical Hospital (a Government-funded Healthcare Institution) Moscow City Department of Health; 1/9 4th Dobryninsky Pereulok, Moscow, Russian Federation 119049

⁴ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management (a Government-funded Institution), Moscow City Department of Health; 30 Bolshaya Tatarskaya St., Moscow, Russian Federation 115184

Objective of the Review: To analyze data in the international literature on immunobiological medications for inflammatory bowel disease (IBD) and the treatment of IBD in pediatric patients.

Key Points: The global prevalence of IBD is about 0.3%, which causes significant economic losses, both direct and indirect. Since the 1990s, the therapeutic paradigm for IBD has changed: traditional groups of medications, which act non-selectively on targets in the immune-inflammation process, have been replaced by highly selective immunobiological medications. This review describes the main groups of immunobiological medications and outlines various treatment strategies for IBD in pediatric patients.

Conclusion: Appropriate and timely treatment of IBD, especially in pediatric practice, has been proven to reduce the risk of complications and improve quality of life.

Keywords: Crohn's disease, ulcerative colitis, immunobiological medications, infliximab, adalimumab.

Аксёнов Валерий Анатольевич — к. м. н., вице-президент МОО ОСДМ. 127238, Россия, г. Москва, ш. Дмитровское, д. 46, корп. 2, оф. 17. E-mail: V.Aksenov@ogp.ru

Жарова Мария Евгеньевна — старший лаборант кафедры гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; статистик ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ». 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4882-3634. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8325-5927>. E-mail: zharowa.mariya@yandex.ru

Никонов Евгений Леонидович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; заместитель председателя Экспертного совета по науке ДЗМ. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5618-1533. E-mail: drnikonov@mail.ru

Скворцова Тамара Андреевна — к. м. н., заведующая отделением гастроэнтерологии, руководитель Центра детской гастроэнтерологии и Центра воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; главный внештатный детский специалист гастроэнтеролог ДЗМ. 119049, Россия, г. Москва, 4-й Добрынинский переулок 1/9. eLIBRARY.RU SPIN: 6178-3323. E-mail: 79151289538@ya.ru



Contribution: Nikonov, E.L. — coordination, search for references; Aksenov, V.A. — search for references, references systematization; Skvortsova, T.A. — references review, text of the article; Zharova, M.E. — search for references.

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

For citation: Nikonov E.L., Aksyonov V. A., Skvortsova T.A., Zharova M.E. Immunotherapy for Inflammatory Bowel Disease. Doctor.Ru. 2019; 10(165): 31–37. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-31-37

Настоящий обзор имеет своей **целью** анализ данных мировой литературы по терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) иммунобиологическими препаратами и лечению ВЗК в педиатрической практике.

К ВЗК относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) — идиопатические хронические рецидивирующие заболевания ЖКТ, которые имеют как наслаивающиеся друг на друга, так и самостоятельные клинические и патологические черты [1].

В настоящее время распространенность ВЗК среди общего населения в мире составляет до 0,3% [2], что создает огромную экономическую нагрузку на общество [3]. По существующим оценкам, только в США прямые затраты, связанные с ВЗК, в 2014 г. находились в пределах от 14,6 до 31,6 млрд долларов [4].

Этиология и патогенез ВЗК остаются в значительной степени неизвестными. В настоящее время эти заболевания считаются многофакторными, развивающимися под влиянием отдельных генетических и экологических факторов, количественных и качественных изменений кишечной флоры и нарушений иммунного ответа. Сочетание этих факторов приводит к неадекватной иммунной реакции на комменсальную флору у генетически предрасположенных субъектов и вызывает нарушения барьерной функции слизистой оболочки ЖКТ [5].

К факторам риска развития ВЗК относятся семейная предрасположенность, социальные и географические факторы, стресс, прием некоторых лекарственных средств, оральных контрацептивов, ожирение и диета с повышенным содержанием углеводов [5].

Течение ВЗК носит прогрессирующий деструктивный характер и сопровождается различными кишечными ослож-

нениями, включая стенозы, абсцессы и свищи, а также внекишечными проявлениями и связанными с колитом неоплазиями и раком [1].

Лечение ВЗК требует индивидуального подхода в зависимости от формы и тяжести заболевания, локализации процесса и наличия кишечных и внекишечных осложнений. Терапия обычно разделяется на две стадии: стадию лечения обострения для достижения ремиссии (индукционная терапия) и стадию поддерживающей терапии.

В течение длительного времени фармакотерапия ВЗК ограничивалась применением глюкокортикостероидов (ГКС) для индукции ремиссии и иммунодепрессантов (таких как азатиоприн, меркаптопурин и метотрексат) для ее поддержания [5].

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ

В 1997 г. парадигма терапии ВЗК с неселективного подавления иммунного ответа с помощью традиционных классов лекарственных препаратов сменилась высокоселективным подавлением воспалительного процесса за счет ингибирования ключевого провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). S.R. Targan и соавт. опубликовали результаты первого рандомизированного клинического исследования (РКИ), подтвердившие эффективность инфликсимаба (ИФМ) — современного препарата моноклональных антител к ФНО- α — в лечении БК [6].

Помимо ИФМ, современными представителями моноклональных антител к ФНО- α являются адалимумаб (АДБ), голимумаб и цетролизумаба пэгол (*табл.*).

Таблица

Показания и режимы дозирования иммунопрепаратов при воспалительных заболеваниях кишечника [7]

Препарат	Показания	Способ применения	Дозы
Инфликсимаб	язвенный колит и болезнь Крона	в/в	индукция: 5–10 мг/кг (недели 0, 2 и 6); поддерживающая терапия: 5–10 мг/кг каждые 4–8 недель
Адалимумаб	язвенный колит и болезнь Крона	п/к	индукция: 160 мг (неделя 0), 80 мг (неделя 2); поддерживающая терапия: 40 мг каждые 7–14 дней
Голимумаб	язвенный колит	п/к	индукция: 200 мг (неделя 0), 100 мг (неделя 2); поддерживающая терапия: 100 мг каждые 4 недели
Цетролизумаба пэгол	болезнь Крона	п/к	индукция: 400 мг (недели 0, 2 и 4); поддерживающая терапия: 400 мг каждые 4 недели
Устекинумаб	болезнь Крона	в/в, п/к	индукция: 260 мг (< 55 кг), 390 мг (55–85 кг), 520 мг (> 85 кг) однократно; поддерживающая терапия: 90 мг каждые 8 недель
Ведолизумаб	язвенный колит и болезнь Крона	в/в	индукция: 300 мг (недели 0, 2 и 6); поддерживающая терапия: 300 мг каждые 4–8 недель
Тофацитиниб	язвенный колит	п/о	10 мг 2 раза в день

Примечание: в/в — внутривенно; п/к — подкожно; п/о — перорально.

Анти-ФНО-терапия при язвенном колите

В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что анти-ФНО-терапия позволяет добиться клинической ремиссии при гормонозависимых и гормонорезистентных формах ЯК средней и тяжелой степени.

Систематический обзор с сетевым метаанализом, включавший 506 РКИ, показал, что у пациентов с ЯК ингибиторы ФНО эффективны не только при индукции, но и при поддержании ремиссии заболевания [8]. Однако у 60% пациентов с ЯК в течение 5 лет после начала терапии ингибиторами ФНО развивалась вторичная резистентность [9].

Анти-ФНО-терапия при болезни Крона

В систематическом обзоре с сетевым метаанализом десяти РКИ, в котором изучалась эффективность ИФМ, АДБ и цертолизумаба пэгала у пациентов с БК, показано, что все эти ингибиторы ФНО эффективнее плацебо как при индукции, так и при поддержании ремиссии заболевания [8].

Положительные результаты получены в многоцентровом РКИ с участием 52 медицинских организаций, где изучалась эффективность АДБ в индукции ремиссии у больных БК, ранее лечившихся ИФМ [10].

У пациентов с БК тяжелой и средней степени, гормонозависимых либо не отвечавших на большие дозы месалазина или ГКС, комбинированная терапия ИФМ и азатиоприном оказалась значительно эффективнее, чем изолированное применение ИФМ, в достижении клинической ремиссии к 26-й неделе после начала лечения [11]. Однако неизвестно, как долго должна продолжаться данная комбинированная терапия.

Имеются также подтверждения того, что ингибиторы ФНО являются эффективными средствами лечения параректальных свищей при БК [12].

Таким образом, в настоящее время ингибиторы ФНО можно считать эффективными при лечении ЯК тяжелой и средней степени (ИФМ, АДБ, голимумаб) и БК (ИФМ, АДБ, цертолизумаба пэгол).

Побочные эффекты ингибиторов фактора некроза опухоли

Анти-ФНО-терапия может вызывать реактивацию таких инфекций, как туберкулез и вирусный гепатит В [13]. Ввиду этого перед ее назначением необходимо провести скрининг на вышеуказанные инфекции.

Согласно ретроспективному когортному исследованию, в течение 3,5 года наблюдения примерно у 30% пациентов, получавших ингибиторы ФНО, развилось поражение кожи [14]. Сообщалось также о развитии демиелинизирующей и периферической нейропатии при применении анти-ФНО-препаратов [15].

Проспективное когортное исследование, проведенное в Северной Америке и включавшее 6000 больных БК, показало, что ИФМ не ассоциируется с тяжелыми инфекционными осложнениями [16]. Кроме того, согласно проспективному обсервационному исследованию, монотерапия ИФМ не имеет статистически значимой связи с развитием злокачественных новообразований [17]. Однако применение ИФМ в комбинации с тиопуринами является фактором риска развития неходжкинской лимфомы [18] и гепатоспленической лимфомы [19].

Отмечены более частые, по сравнению с плацебо, случаи воспалительных реакций в месте инъекции и лейкоцитопении при лечении АДБ [20].

ИНГИБИТОРЫ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ 12 И 23

IL-12 и IL-23 являются гетеродимерными провоспалительными цитокинами, участвующими в формировании воспаления в слизистой оболочке кишечника при БК [21].

Каждый из этих цитокинов состоит из двух субъединиц — р35/р40 (IL-12) и р19/р40 (IL-23). Наличие у IL-12 и IL-23 общей субъединицы р40 позволяло предположить, что ее блокада приведет к эффективному подавлению воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника. Это нашло подтверждение в экспериментальной модели [22] и послужило рациональным основанием для создания устекинумаба — препарата моноклональных антител к р40-субъединице IL-12 и IL-23 (см. табл).

В исследовании IM-UNITI устекинумаб показал свою эффективность в качестве поддерживающей терапии. Различия в частоте побочных эффектов в группах устекинумаба и плацебо отсутствовали [23].

В обсервационном исследовании почти две трети пациентов с БК, резистентной к анти-ФНО-терапии, на фоне лечения устекинумабом в течение около года достигли бесстероидной ремиссии [24].

В 2016 г. устекинумаб был одобрен для лечения БК в Европе и США [23]. В настоящее время проводится РКИ III фазы UNIFI, в котором изучаются безопасность и эффективность индукционной и поддерживающей терапии устекинумабом у пациентов с умеренно активным ЯК (NCT02407236).

БЛОКАТОРЫ ТРАФИКА ЛЕЙКОЦИТОВ

С целью блокады трафика (активация, адгезия, миграция и инфильтрация) лейкоцитов из крови в воспалительный очаг в слизистой оболочке кишечника разработаны моноклональные антитела, получившие название антиинтегринов, или антиадгезивных препаратов. Они блокируют действия интегринов — молекул межклеточной адгезии, которые присутствуют на поверхности лейкоцитов и обеспечивают их адгезию и трансэндотелиальную миграцию. Соответственно, блокада интегринов избирательно предотвращает миграцию лейкоцитов и инфильтрацию ими очага воспаления [25].

Натализумаб

Натализумаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом IgG4, направленным против субъединицы $\alpha 4$ в интегринных $\alpha 4\beta 7$ и $\alpha 4\beta 1$ лейкоцитов. Блокада этих интегринов предотвращает миграцию лимфоцитов в большинство тканей, включая кишечник, кожу и головной мозг.

Натализумаб был первым антиадгезивным средством, одобренным в США для лечения БК средней тяжести при резистентности или непереносимости ингибиторов ФНО. Кокрановский систематический обзор с метаанализом, проведенный в 2018 г., подтвердил, что натализумаб превосходит плацебо в индукции ремиссии у больных БК [25].

Однако из-за ингибирования миграции лейкоцитов в центральной нервной системе натализумаб в редких случаях способствовал реактивации вируса Джона Каннингема (JCV) в головном мозге и развитию прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии [25].

В связи с этим в настоящее время применение натализумаба одобрено только в США и Швейцарии, где он может использоваться при отсутствии инфекции JCV для краткосрочного (до 2 лет) лечения с мониторингом антител к JCV [25].

Ведолизумаб

Ведолизумаб (см. *табл*) — это гуманизированное моноклональное антитело IgG1, которое избирательно блокирует интегрин $\alpha 4\beta 7$. Его воздействие направлено в основном на лейкоциты в стенке кишечника, он не проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию.

Ведолизумаб одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. Food and Drug Administration) и Европейским агентством по лекарственным средствам (англ. European Medicines Agency) для лечения ЯК и БК средней тяжести [26]. Его эффективность подтверждена в РКИ III фазы GEMINI. При применении ведолизумаба, в сравнении с плацебо, статистически значимо чаще достигались клинический ответ на 6-й неделе лечения (39,2% против 22,3%; $p = 0,001$) и клиническая ремиссия на 10-й неделе (26,6% против 12,1%; $p = 0,001$). Побочные эффекты в группах были одинаковыми [27].

Данные недавних систематических обзоров, метаанализов и постмаркетинговых исследований показали, что ведолизумаб является безопасным средством для лечения пациентов с тяжелыми и средней тяжести формами БК и ЯК, включая больных, не поддающихся анти-ФНО-терапии [28, 29]. Однако его эффект проявляется лишь через 10 и более недель лечения.

ИНГИБИТОРЫ ЯНУС-КИНАЗ

Янус-киназы (JAK) относятся к классу нерецепторных тирозинкиназ, которые экспрессируются в иммунокомпетентных клетках, в том числе лейкоцитах. Их функция заключается в передаче сигналов от факторов роста и рецепторов цитокинов (IL-2, IL-6, IL-12, IL-21, IL-23 и др.), которые участвуют в поддержании воспаления в слизистой кишечника при ВЗК, внутрь клетки, что обеспечивает реализацию эффектов данных цитокинов [30]. Идея блокирования JAK с целью предотвращения патогенного действия этих цитокинов послужила рациональной основой для создания ингибиторов JAK.

Тофацитиниб

Среди ингибиторов JAK к настоящему времени наиболее многообещающие клинические результаты при ВЗК, в основном при ЯК, продемонстрированы первым ингибитором JAK — тофацитинибом (см. *табл*).

В РКИ II фазы участвовали пациенты с активным тяжелым или средней тяжести ЯК. Из них 598 и 541 человек до этого не отвечали на стандартное лечение (OUSTAVE 1) и на анти-ФНО-терапию (OUSTAVE 2) соответственно [31]. В каждом из этих двух субисследований пациенты были рандомизированы на группы индукционной терапии тофацитинибом и плацебо в течение 8 недель. В обоих субисследованиях в группах тофацитиниба к 8-й неделе лечения частота клинических ремиссий была статистически значимо выше, чем в группах плацебо (18,5% и 8,2% соответственно, $p = 0,007$). В исследовании OUSTAVE Sustain была показана эффективность поддерживающей терапии тофацитинибом при сравнении с плацебо [31].

Во всех трех исследованиях OUSTAVE лечение тофацитинибом сопровождалось повышением уровней липидов крови. В РКИ OUSTAVE 1 и 2 инфекционная заболеваемость была выше при лечении тофацитинибом, чем в группах плацебо [31].

Основываясь на результатах серии РКИ OUSTAVE, в августе 2018 г. Европейская комиссия одобрила тофацитиниб

(Xeljanz, Pfizer) для лечения ЯК средней тяжести у взрослых пациентов, не отвечающих либо не переносящих традиционную терапию или биологические препараты [32].

Следует заметить, что тофацитиниб стал первым пероральным препаратом, предназначенным для долгосрочного применения при ЯК.

В отличие от результатов лечения ЯК, результаты применения тофацитиниба при БК оказались разочарывающими. В нескольких РКИ после лечения больных БК не было никаких различий в частоте клинического ответа в группах тофацитиниба и плацебо [33]. Последующие клинические испытания по изучению эффективности и безопасности тофацитиниба при БК были прекращены.

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

Лечение ВЗК у детей основано на комплексном подходе, подборе наиболее эффективной тактики: консервативной или хирургической — и нацелено на достижение и поддержание бесстероидной ремиссии, предотвращение прогрессирования заболевания, профилактику ранних и поздних осложнений, в том числе злокачественного перерождения, улучшение качества жизни пациентов и их социализацию.

Выбор консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью поражения, наличием внекишечных проявлений, временем от дебюта заболевания до верификации диагноза, эффективностью и наличием осложнений при ранее проведенном лечении, а также риском развития осложнений [34].

Важным является взаимодействие специалистов различного педиатрического профиля: гастроэнтерологов, хирургов, ревматологов, дерматологов, иммунологов, психологов, диетологов.

Пероральные и ректальные препараты 5-аминосалициловой кислоты

Согласно клиническим рекомендациям Союза педиатров России пероральное применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) является терапией первой линии для индукции и поддержания ремиссии у детей с ЯК при легкой и среднетяжелой активности воспалительного процесса. Доза перорального месалазина должна составлять от 60 до 80 мг/кг/сут (не > 4,8 г/сут); сульфасалазина — от 70 до 100 мг/кг/сут (максимальная доза — 4 г/сут). Ректальные препараты 5-АСК назначаются в дозе 25 мг/кг (до 1 г/сут) [35].

Рекомендована комбинация пероральных и местных препаратов 5-АСК, так как она более эффективна, чем применение каждого препарата в отдельности [35, 36]. Важно использовать адекватные дозы препаратов 5-АСК при индукции и поддержании ремиссии ЯК.

Обострение колита может имитироваться острой непереносимостью салазопрепаратов. Улучшение самочувствия после отмены 5-АСК и появление симптомов после ее повторного назначения позволяют верифицировать причину состояния и являются противопоказанием к назначению любых препаратов, содержащих 5-АСК.

При отсутствии ответа на прием салазопрепаратов в течение 2 недель рекомендовано применение альтернативного лечения — подключение местной терапии или назначение пероральных ГКС [35].

Системные глюкокортикостероиды

ГКС рекомендовано использовать для индукции ремиссии ВЗК, но не для ее поддержания, ввиду развития осложнений и гормональной резистентности [37].

Пероральные ГКС целесообразно применять при средне-тяжелой атаке с системными проявлениями и у отдельных пациентов детского возраста с тяжелой атакой без системных проявлений или у пациентов, не достигших ремиссии на фоне терапии адекватной дозой 5-АСК. При тяжелой атаке проводится внутривенная терапия ГКС [35].

Доза перорального преднизолона — 1–2 мг/кг/сут с ее постепенным снижением и отменой к 12-й неделе (рис.), доза для внутреннего введения при тяжелой атаке — до 3–5 мг/кг/сут. Применение ГКС обеспечивает значительное подавление воспаления и быстрое исчезновение симптомов [35].

Однако системные побочные эффекты ГКС часто осложняют ведение больных, что приводит к досрочной отмене препаратов и/или к самостоятельному прекращению лечения больными. Удлинение курса гормональной терапии не приносит пользы [38].

Топические глюкокортикостероиды

В отличие от классических ГКС, только около 10% будесонида достигают системного кровотока. В связи с этим для него в меньшей степени характерны побочные эффекты стероидной терапии [38].

Согласно рекомендациям Европейской организации по изучению язвенного колита и болезни Крона (англ. European Crohn's and Colitis Organisation) 2017 г., применение будесонида возможно при БК илеоцекальной локализации при легкой и среднетяжелой атаке [38]. Дозирование будесонида: 8 недель — 9 мг/сут, 2 недели — 6 мг/сут, 2 недели — 3 мг/сут, далее отмена. Средняя продолжительность терапии — 12 недель.

Иммуносупрессоры

Назначение тиопуринов обосновано для поддержания ремиссии у детей с непереносимостью препаратов 5-АСК и/или с часто рецидивирующим ВЗК (2–3 обострения в год), а также с развитием гормонозависимой формы заболевания на фоне проведения терапии 5-АСК в максимальных дозах [35, 39].

Терапевтический эффект тиопуринов достигается через 10–14 недель от начала лечения. Доза может корректироваться приблизительно до 2,5 мг/кг для азатиоприна

Рис. Схема снижения дозы глюкокортикостероидов у детей с язвенным колитом в зависимости от индукционной дозы [35]

Снижение индукционной дозы преднизолона по неделям, мг/сут										
Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3	Неделя 4	Неделя 5	Неделя 6	Неделя 7	Неделя 8	Неделя 9	Неделя 10	Неделя 11
60	50	40	35	30	25	20	15	10	5	0
50	40	40	35	30	25	20	15	10	5	0
45	40	40	35	30	25	20	15	10	5	0
40	40	30	30	25	25	20	15	10	5	0
35	35	30	30	25	20	15	15	10	5	0
30	30	30	25	20	15	15	10	10	5	0
25	25	25	20	20	15	15	10	5	5	0
20	20	20	15	15	12,5	10	7,5	5	2,5	0
15	15	15	12,5	10	10	7,5	7,5	5	2,5	0

или 1–1,5 мг/кг для 6-меркаптопурина и приниматься однократно.

Метотрексат угнетает дигидрофолатредуктазу и синтез ДНК, подавляет активность IL-1 и пролиферацию Т-лимфоцитов. Применение метотрексата при ЯК у детей в настоящее время не рекомендуется [35, 36].

Действие иммуносупрессоров развивается медленно (через 2–3 месяца от начала терапии), поэтому данные препараты более пригодны для поддержания ремиссии [36].

Биологические препараты

В настоящее время у детей рекомендовано назначать ИФМ в качестве препарата первой линии биологической терапии ЯК и БК [35, 40].

Учитывая потенциальное благоприятное действие и высокую безопасность 5-АСК, представляется рациональным комбинированное применение 5-АСК и биологических препаратов.

Показано, что ИФМ эффективен в индукции клинической ремиссии, обеспечивает заживление слизистой оболочки и снижает потребность в проведении колэктомии у детей с активным ЯК, не ответивших на стандартную терапию [41].

Согласно данным проведенного у детей РКИ Т-72, через 8 недель применения ИФМ 73% больных ЯК ответили на лечение и 40% достигли клинической ремиссии, у 68% пациентов отмечалось заживление слизистой оболочки по данным эндоскопического исследования. При продолжении терапии в течение года в режиме регулярных инфузий по 5 мг/кг каждые 8 недель стойкая клиническая ремиссия без применения ГКС наблюдалась практически у 40% пациентов [35, 42, 43].

Метаанализ исследований о применении ИФМ у детей с ЯК показал, что накопленная долгосрочная эффективность ИФМ при остром тяжелом колите составляет 64% [44]. Избежать колэктомии в течение 2 лет удалось у 61% больных.

ИФМ рекомендовано назначать при гормонорезистентной форме ЯК. Если ИФМ был назначен при острой атаке у пациента, ранее не получавшего тиопурины, биологическая терапия может использоваться как вспомогательная для перехода на применение тиопуринов. В этом случае терапию ИФМ можно прекратить спустя приблизительно 4–8 месяцев [42].

АДБ рекомендовано применять только у пациентов с потерей ответа на ИФМ или с его непереносимостью [35, 36]. Терапию АДБ показано проводить по схеме: индукционная доза на 0-й и 2-й неделе — 120 мг и 80 мг соответственно при массе тела ≥ 40 кг или 80 мг и 40 мг соответственно при массе тела менее 40 кг; затем поддерживающая терапия по 40 мг 1 раз в 2 недели. Препарат вводится подкожно. Может потребоваться индивидуальный подбор дозы [35, 36].

В настоящее время зарегистрированы биосимиляры (биоаналоги) анти-ФНО-препаратов, которые эквивалентны им по строению и схожи с ними по эффективности, однако возможность перехода с оригинальных препаратов на биоаналоги или обратно на сегодняшний день не доказана [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подробный анализ литературы позволяет сделать вывод о положительных сдвигах в терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Можно отметить развившийся в кратчайшие сроки тренд перехода от неселективного лечения (глюкокортикостероиды и препараты 5-аминосалициловой кислоты) к таргетной терапии: ингибиторам фактора

некроза опухоли (ФНО) и ведолизумабу. Более того, многие новые биологические препараты в фазе разработки и тестирования показывают обнадеживающие результаты.

Другая многообещающая тенденция — выход на рынок биосимиляров анти-ФНО-препаратов, которые продемонстрировали эквивалентную эффективность в лечении ВЗК, однако дальнейшие исследования должны подтвердить возможность замены оригинальных средств.


При всех положительных результатах биологические препараты неидеальны: необходимо решить проблему развития

вторичной резистентности к терапии, проблему реактивации вторичных инфекций, таких как туберкулез и гепатит В.

Вопрос терапии ВЗК особенно остро стоит в педиатрии, так как у детей эти заболевания протекают намного тяжелее, сопряжены с отставанием в росте и развитии и с более высоким риском злокачественных новообразований кишечника. В связи с этим необходимо с самого начала определиться с тактикой терапии и назначить наиболее эффективный препарат с минимальным количеством побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bernstein C.N., Eliakim A., Fedail S., Fried M., Geary R., Goh K.L. et al.; Review Team. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. *J. Clin. Gastroenterol.* 2016; 50(10): 803–18. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000660
- Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W., Benchimol E.I. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2018; 390(10114): 2769–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0
- Høivik M.L., Moum B., Solberg I.C., Henriksen M., Cvancarova M., Bernklev T. et al. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study. *Gut.* 2013; 62(3): 368–75. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302311
- Mehta F. Report: economic implications of inflammatory bowel disease and its management. *Am. J. Manag. Care.* 2016; 22(3, suppl.): S51–60.
- de Souza H.S.P., Fiocchi C., Iliopoulos D. The IBD interactome: an integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 14(12): 739–49. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.110
- Targan S.R., Hanauer S.B., van Deventer S.J., Mayer L., Present D.H., Braakman T. et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337(15): 1029–35. DOI: 10.1056/NEJM199710093371502
- Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., Karmiris K., Katsanos K., Kopylov U. et al.; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J. Crohns Colitis.* 2017; 11(7): 769–84. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx009
- Stidham R.W., Lee T.C., Higgins P.D., Deshpande A.R., Sussman D.A., Singal A.G. et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 39(12): 1349–62. DOI: 10.1111/apt.12749
- Ma C., Huang V., Fedorak D.K., Kroeker K.I., Dieleman L.A., Halloran B.P. et al. Outpatient Ulcerative Colitis Primary Anti-TNF Responders Receiving Adalimumab or Infliximab Maintenance Therapy Have Similar Rates of Secondary Loss of Response. *J. Clin. Gastroenterol.* 2015; 49(8): 675–82. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000265
- Sandborn W.J., Rutgeerts P., Enns R., Hanauer S.B., Colombel J.F., Panaccione R. et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146(12): 829–38. DOI: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00159
- Colombel J.F., Sandborn W.J., Reinisch W., Mantzaris G.J., Kornbluth A., Rachmilewitz D. et al.; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(15): 1383–95. DOI: 10.1056/NEJMoa0904492
- Gecse K.B., Bemelman W., Kamm M.A., Stoker J., Khanna R., Ng S.C. et al.; World Gastroenterology Organization International Organisation for Inflammatory Bowel Diseases IOIBD European Society of Coloproctology and Robarts Clinical Trials. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut.* 2014; 63(9): 1381–92. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306709
- Downey C. Serious infection during etanercept, infliximab and adalimumab therapy for rheumatoid arthritis: A literature review. *Int. J. Rheum Dis.* 2016; 19(6): 536–50. DOI: 10.1111/1756-185X.12659
- Cleyen I., Van Moerkercke W., Billiet T., Vandecandelaere P., Vande Casteele N., Breyneert C. et al. Characteristics of Skin Lesions Associated With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Cohort Study. *Ann. Intern. Med.* 2016; 164(1): 10–22. DOI: 10.7326/M15-0729
- Kemanetzoglou E., Andreadou E. CNS Demyelination with TNF- α Blockers. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2017; 17(4): 36. DOI: 10.1007/s11910-017-0742-1
- Lichtenstein G.R., Feagan B.G., Cohen R.D., Salzberg B.A., Diamond R.H., Chen D.M. et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4(5): 621–30. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.03.002
- Lichtenstein G.R., Feagan B.G., Cohen R.D., Salzberg B.A., Diamond R.H., Langholff W. et al. Drug therapies and the risk of malignancy in Crohn's disease: results from the TREAT™ Registry. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109(2): 212–23. DOI: 10.1038/ajg.2013.441
- Siegel C.A., Marden S.M., Persing S.M., Larson R.J., Sands B.E. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7(8): 874–81. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.01.004
- Kotlyar D.S., Osterman M.T., Diamond R.H., Porter D., Blonski W.C., Wasik M. et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 9(1): 36–41.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.09.016
- Sandborn W.J., van Assche G., Reinisch W., Colombel J.F., D'Haens G., Wolf D.C. et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012; 142(2): 257–65.e1–3. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.032
- Fuss I.J., Becker C., Yang Z., Groden C., Hornung R.L., Heller F. et al. Both IL-12p70 and IL-23 are synthesized during active Crohn's disease and are down-regulated by treatment with anti-IL-12 p40 monoclonal antibody. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006; 12(1): 9–15. DOI: 10.1097/01.mib.0000194183.92671.b6
- De Nitto D., Sarra M., Cupi M.L., Pallone F., Monteleone G. Targeting IL-23 and Th17-cytokines in inflammatory bowel diseases. *Curr. Pharm. Des.* 2010; 16(33): 3656–60.
- Feagan B.G., Sandborn W.J., Gasink C., Jacobstein D., Lang Y., Friedman J.R. et al.; UNIFI-IM-UNIFI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(20): 1946–60. DOI: 10.1056/NEJMoa1602773
- Wils P., Bouhnik Y., Michetti P., Flourie B., Brixi H., Bourrier A. et al.; Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. Subcutaneous Ustekinumab Provides Clinical Benefit for Two-Thirds of Patients with Crohn's Disease Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 14(2): 242–50.e1–2. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.09.018
- Nelson S.M., Nguyen T.M., McDonald J.W., MacDonald J.K. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane*

- Database Syst. Rev. 2018; 8: CD006097. DOI: 10.1002/14651858.CD006097.pub3
26. Feagan B.G., Rutgeerts P., Sands B.E., Hanauer S., Colombel J.F., Sandborn W.J. et al.; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(8): 699–710. DOI: 10.1056/NEJMoa1215734
 27. Sands B.E., Feagan B.G., Rutgeerts P., Colombel J.F., Sandborn W.J., Sy R. et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology.* 2014; 147(3): 618–27.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.05.008
 28. Mosli M.H., MacDonald J.K., Bickston S.J., Behm B.W., Tsoulis D.J., Cheng J. et al. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015; 21(5): 1151–9. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000396
 29. Colombel J.F., Sands B.E., Rutgeerts P., Sandborn W., Danese S., D'Haens G. et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2017; 66(5): 839–51. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311079
 30. Coskun M., Salem M., Pedersen J., Nielsen O.H. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol. Res.* 2013; 76: 1–8. DOI: 10.1016/j.phrs.2013.06.007
 31. Sandborn W.J., Su C., Sands B.E., D'Haens G.R., Vermeire S., Schreiber S. et al.; OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(18): 1723–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1606910
 32. Megan B. European Union Clears Tofacitinib for Ulcerative Colitis: @Medscape; 2019. <http://www.medscape.com/viewarticle/900178> (дата обращения — 09.05.2019).
 33. Panés J., Sandborn W.J., Schreiber S., Sands B.E., Vermeire S., D'Haens G. et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut.* 2017; 66(6): 1049–59. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312735
 34. Князев О.В., Шкурко Т.В., Фадеева Н.А., Бакулин И.Г., Бордин Д.С. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* 2017; 3: 4–12. [Knyazev O.V., Shkurko T.V., Fadeeva N.A., Bakulin I.G., Bordin D.S. Epidemiologiya khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniy kischechnika. Vchera, segodnya, zavtra. *Eksp. i klin. gastroenterologiya.* 2017; 3: 4–12. (in Russian)]
 35. Язвенный колит у детей: Клинические рекомендации Союза педиатров России, 2016. URL: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_uk.pdf (дата обращения — 15.06.2019). [Yazvennyi kolit u detei: Klinicheskie rekomendatsii Soyuza pediatrov Rossii, 2016. URL: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_uk.pdf (data obrashcheniya — 15.06.2019). (in Russian)]
 36. Turner D., Ruemmele F.M., Orlanski-Meyer E., Griffiths A.M., de Carpi J.M., Bronsky J. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018; 67(2): 292–310. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002036
 37. Федулова Э.Н., Тутина О.А., Федорова О.В. и др. Язвенный колит и болезнь Крона у детей: новые подходы к лечению. *Мед. альманах.* 2008; 5: 160–3. [Fedulova E.N., Tutina O.A., Fedorova O.V. i dr. Yazvennyi kolit i bolezni Krona u detei: novye podkhody k lecheniyu. *Med. al'manakh.* 2008; 5: 160–3. (in Russian)]
 38. Bonovas S., Nikolopoulos G.K., Lytras T., Fiorino G., Peyrin-Biroulet L., Danese S. Comparative safety of systemic and low-bioavailability steroids in inflammatory bowel disease: Systematic review and network meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2018; 84(2): 239–51. DOI: 10.1111/bcp.13456
 39. Timmer A., Patton P.H., Chande N., McDonald J.W., MacDonald J.K. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 5: CD000478. DOI: 10.1002/14651858.CD000478.pub4.
 40. Panaccione R., Ghosh S., Middleton S., Marquez J.R., Scott B.B., Flint L. et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014; 146: 392–400.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.052
 41. Iwanczak B.M., Kierkus J., Ryzko J., Szczepanik M., Wiecek S., Czaja-Bulsa G. et al. Induction and maintenance infliximab therapy in children with moderate to severe ulcerative colitis: Retrospective, multicenter study. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2017; 26(1): 57–61. DOI: 10.17219/acem/42197
 42. Hyams J., Damaraju L., Blank M., Johanns J., Guzzo C., Winter H.S. et al.; T72 Study Group. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10(4): 391–9.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.11.026
 43. Turner D., Griffiths A.M. Acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011; 17(1): 440–9. DOI: 10.1002/ibd.21383
 44. Lawson M.M., Thomas A.G., Akobeng A.K. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 3: CD005112. DOI: 10.1002/14651858.CD005112.pub2
 45. Iwanczak B.M., Kierkus J., Ryzko J., Szczepanik M., Wiecek S., Czaja-Bulsa G. et al. Induction and maintenance infliximab therapy in children with moderate to severe ulcerative colitis: Retrospective, multicenter study. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2017; 26(1): 57–61. DOI: 10.17219/acem/42197 



«Правильный» нимесулид: взгляд фармаколога

Г.Ю. Кнорринг, А.Л. Вёрткин

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

Цель обзора: рассмотреть результаты исследований фармакокинетики нимесулида с улучшенными характеристиками дезинтеграции, вносящими существенный вклад в реализацию лечебного эффекта.

Основные положения. К преимуществам нимесулида относятся высокая биодоступность, эффективное обезболивание, мощный противовоспалительный эффект. Высокая скорость реализации анальгетического эффекта препарата Найз обусловлена так называемым 3D-эффектом, который заключается в быстрой дезинтеграции таблетки. Быстрый и продолжительный анальгетический эффект нимесулида связан с широким спектром воздействий, не связанных с ингибированием циклооксигеназы 2.

Заключение. Перечисленные свойства позволяют считать нимесулид предпочтительным анальгетическим и противовоспалительным препаратом в широкой медицинской практике.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, циклооксигеназа, дезинтегрант, нимесулид, Найз.

Вклад авторов: Кнорринг Г.Ю. — обработка источников литературы, подготовка рукописи, проверка критически важного содержания; Вёрткин А.Л. — разработка концепции статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кнорринг Г.Ю., Вёрткин А.Л. «Правильный» нимесулид: взгляд фармаколога. Доктор.Ру. 2019; 10(165): 38–42. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-38-42



'Correct' Nimesulide: A Pharmacist's Opinion

G.Yu. Knorring, A.L. Vyortkin

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 20 Delegatskaya St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 127473

Objective of the Review: To discuss the results of pharmacokinetic studies of nimesulide with improved disintegration parameters, which significantly contribute to its therapeutic effect.

Key Points: The advantages of nimesulide include high bioavailability, effective pain relief, and a powerful anti-inflammatory effect. The rapid onset of Nise's analgesic action is due to a so-called 3D-effect, which is a high rate of tablet disintegration. The rapid and prolonged pain relief provided by nimesulide is explained by a wide range of effects not related to cyclooxygenase-2 inhibition.

Conclusion: These properties of nimesulide make it the analgesic and anti-inflammatory medication of choice in broad clinical practice.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase, disintegrant, nimesulide, Nise.

Contribution: Knorring, G.Yu. — thematic publications reviewing, manuscript preparation, review of critically important material; Vyortkin, A.L. — 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.

For citation: Knorring G.Yu., Vyortkin A.L. 'Correct' Nimesulide: A Pharmacist's Opinion. Doctor.Ru. 2019; 10(165): 38–42. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-38-42

Согласно медицинской статистике, более 90% заболеваний сопровождается болевым синдромом, поэтому НПВП и ненаркотические анальгетики относятся к наиболее востребованным лекарствам. НПВП — универсальные анальгетики, которые с успехом используются во всех областях медицины для борьбы с острой или хронической болью.

НПВП оказывают анальгетическое и противовоспалительное действие, что в сочетании с удобством применения

и эффективностью сделало их незаменимым инструментом и для ургентной анальгезии в стоматологии, хирургии, гинекологии и ряде других областей медицины, и для длительного контроля симптомов при хронических заболеваниях опорно-двигательного аппарата [1].

Яркий представитель селективных ингибиторов ЦОГ-2 нимесулид применяется уже более 35 лет и является одним из наиболее широко используемых НПВП в целом более чем в 50 странах мира [2, 3].

Вёрткин Аркадий Львович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9605-9117. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8975-8608>. E-mail: kafedrakf@mail.ru

Кнорринг Герман Юрьевич — к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1674-4747. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4391-2889>. E-mail: knorring@mail.ru

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА

Основные ЦОГ-опосредованные механизмы действия нимесулида, среди которых преимущественное подавление ЦОГ-2 играет, несомненно, главную роль, неоднократно обсуждались в литературе. Мы не будем на этом детально останавливаться в данной статье, а сделаем акцент на не менее важных характеристиках нимесулида, отличающихся от подавления ЦОГ, а также на нюансах фармакокинетики и технологических особенностях одного из препаратов нимесулида — Найза (Dr. Reddy's Laboratories). Именно эти характеристики позволяют сделать правильный клинический выбор в зависимости от цели и условий назначения.

Одна из характеристик, объясняющая степень безопасности нимесулида, — кислотность. Если кислотность (т. е. рКа) препарата низкая (как, например, у НПВП с карбоксильной группой), то происходит его накопление в высокой концентрации внутри клеток слизистой и подслизистой оболочек желудка, где среда экстрацеллюлярного пространства и так отличается низкой рН, что вызывает сильное раздражение слизистой оболочки ЖКТ [4].

Нимесулид же, являясь единственным представителем производных сульфанилидов, обладает относительно высоким уровнем рКа — 6,5 (практически нейтральным) — и при хорошей абсорбции меньше ионизируется, благодаря чему он не удерживается в слизистой оболочке и не захватывается митохондриями, а это означает меньшую частоту развития НПВП-гастропатии при приеме нимесулида [4, 5].

Важным преимуществом нимесулида как препарата для купирования острой боли является быстрое достижение пиковой концентрации в крови благодаря хорошему всасыванию из пищеварительного тракта [6]. После приема препарата в стартовой дозе через 30 мин достигается 55–80% его максимальной концентрации, в это же время в среднем наступает анальгезия, однако в ряде работ отмечено и более быстрое действие — уже в течение 15–20 мин после приема [7, 8]. Анальгетический эффект нимесулида развивается быстро, в том числе благодаря хорошему проникновению в синовиальную жидкость [9].

Однако скорость развития анальгетического эффекта зависит и от эффективности высвобождения лекарственного вещества из таблетки, которая тесно связана со скоростью распада (дизинтеграции) таблетки, и последующего растворения и/или всасывания. Разработчики рецептур таблетированных форм стараются оптимизировать этот показатель, применяя различные дезинтегранты или их комбинации.

Дезинтегрант — вспомогательное вещество, способствующее более быстрому распаду лекарственной формы и высвобождению активного вещества. Дизинтеграция таблеток реализуется двумя основными механизмами: капиллярным эффектом и набуханием [10]. Одним из самых широко применяемых дезинтегрантов с капиллярным эффектом является крахмал.

Ключевая задача для увеличения скорости действия препаратов при обезболивании — ускорение дезинтеграции. Поэтому постоянно ведутся поиск и разработка веществ с улучшенными дезинтеграционными свойствами — супердезинтегрантов [11]. Один из представителей данной группы — натрия крахмал гликолят, обладающий выраженным эффектом набухания [12]. По механизму дезинтеграции, скорости и степени набухания он значительно отличается от других применяемых супердезинтегрантов, например кроскармеллозы, имеющей капиллярный эффект (рис. 1).

Очень важно, что отличия натрия крахмала гликолята от других супердезинтегрантов по скорости поглощения и объему связываемой жидкости не зависят от рН среды (рис. 2, 3). Так, в среде, близкой по кислотности к содержимому кишечника (рН = 6,8), натрия крахмал гликолят в первые 3–5 мин набухает примерно в 3 раза быстрее, чем кроскармеллоза, и быстрее достигает максимального объема, в 3–4 раза большего (до 15 мл/г), чем у кроскармеллозы (до 3,5 мл/г) и других супердезинтегрантов [12, 13] (см. рис. 2).

Комбинирование различных дезинтегрантов дает еще более интересные эффекты, например комбинирование крахмала и супердезинтегранта натрия крахмала гликолята,

Рис. 1. Различия механизмов действия супердезинтегрантов — натрия крахмала гликолята и кроскармеллозы [12]

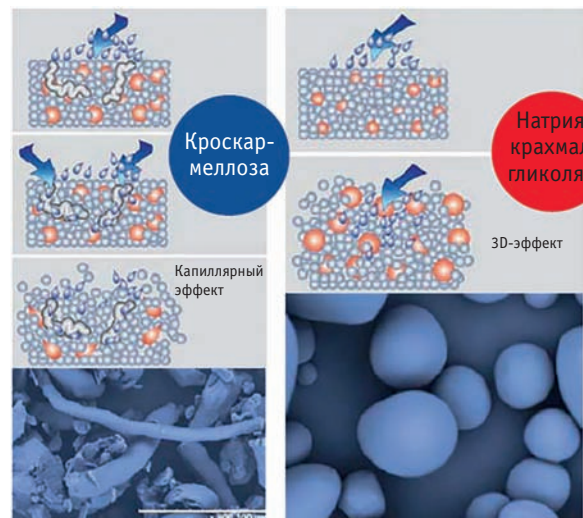


Рис. 2. Увеличение объема (набухание) натрия крахмала гликолята (Эксплозол), кроскармеллозы и других супердезинтегрантов при добавлении жидкостей, имитирующих по рН содержимое желудка (рН = 1,0) и кишечника (рН = 6,8) [13]

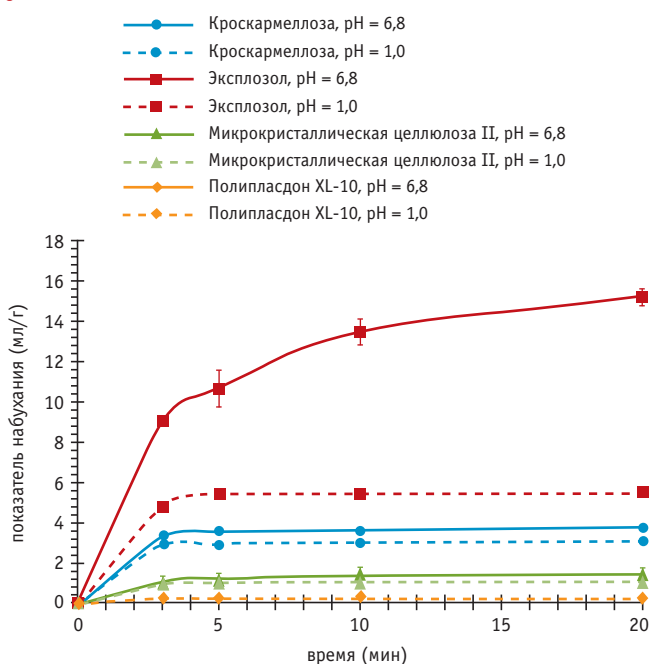
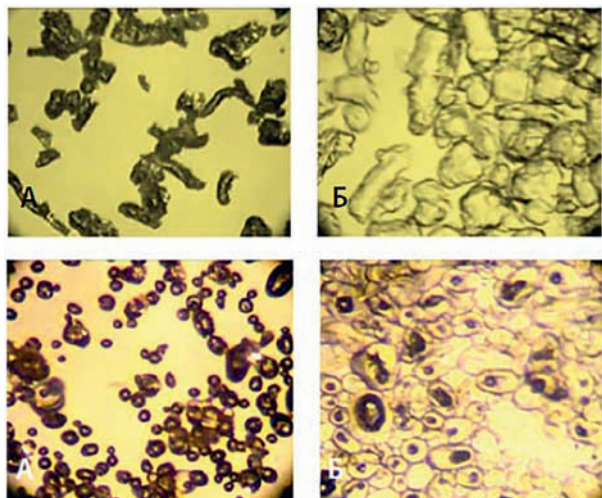


Рис. 3. Морфология частиц дезинтегрантов до (А) и через 5 с после (Б) добавления жидкости (увеличение в 700 раз) к натрия крахмалу гликоляту (вверху) и кроскармеллозе (внизу) [13]

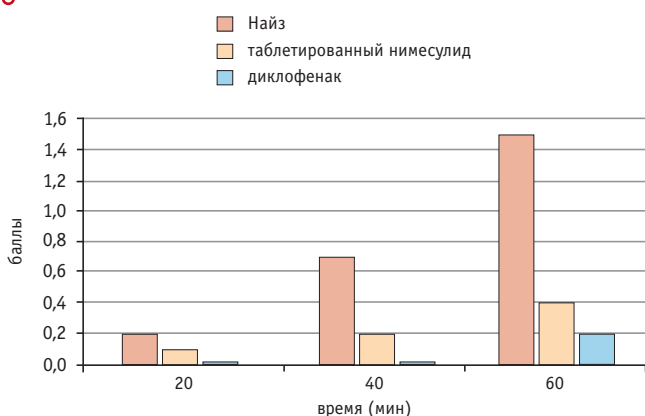


реализованное в препарате Найз. Крахмал обеспечивает хороший капиллярный эффект и быстрое проникновение жидкости внутрь таблетки, а натрия крахмал гликолят усиливает их значительным набуханием и стремительным увеличением объема (при экспериментальных работах его объем увеличивался в 100 раз!) [10]. Быстро сорбируя большой объем жидкости, супердезинтегрант «взрывает» таблетку изнутри, способствуя ее трехмерному расширению во всех направлениях, так называемому 3D-эффекту [11, 12].

Клинически более быстрое анальгетическое действие Найза в сравнении с таковым другого генерика нимесулида и натрия диклофенака доказано и в клиническом исследовании [14]: уже через 20 мин наступил обезболивающий эффект Найза (100 мг/прием), но не другого таблетированного генерика нимесулида (100 мг/прием) и натрия диклофенака (150 мг/сут) (рис. 4).

Скорость достижения анальгетического эффекта (подавления гипералгезии) у нимесулида реализуется через 15-20 мин после приема пероральных форм. В большей степени это связано именно с уникальной фармакокинети-

Рис. 4. Уменьшение боли в течение первого часа после приема нестероидных противовоспалительных препаратов [14]



кой и дополнительными свойствами, отличными от ингибирования ЦОГ-2. Все НПВП уменьшают гипералгезию, однако эффект нимесулида превосходит таковой рофекоксиба при сравнительно одинаковой эффективности с диклофенаком и цефекоксиком, но только у нимесулида действие развивается в столь короткие сроки [7].

Самые ранние работы, доказывающие и объясняющие уменьшение гипералгезии, выявили, что, помимо быстрого подавления интратекальной выработки ЦОГ-2, ингибируется NO-синтаза, которая напрямую участвует в механизмах передачи болезненных импульсов. На экспериментальных животных показано, что нимесулид превосходит трамадол, парацетамол, а также их сочетание в подавлении выработки ФНО- α и простагландина E_2 в спинномозговой жидкости в условиях воспалительной гипералгезии (Bianchi M. и соавт., 2007) [15]. Быстрая анальгезия на фоне приема нимесулида (в течение первых 15 мин) зафиксирована и в эксперименте на здоровых добровольцах с изучением ноцицептивной трансмиссии [16].

ЦОГ-НЕЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ НИМЕСУЛИДА

Нимесулид снижает уровень аллогенной субстанции P [17], ослабляет синтез провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6 [15, 17], ФНО- α [18] и лейкотриена B4 [5, 17], а за счет снижения активности фермента фосфодиэстеразы IV он уменьшает таковую макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов, играющих важную роль в патогенезе острой воспалительной реакции. Нимесулид ингибирует и продукцию реактивных кислородных радикалов и лейкотриена C4, продуцируемого эозинофилами [18].

Дополнительные противовоспалительные действия препарата обусловлены повышением чувствительности стероидных рецепторов к эндо- и экзогенным кортикостероидам [5, 19]. Он ингибирует иммунную и неиммунную секрецию гистамина тучными клетками, что также позитивно влияет на выраженность болевого синдрома [4, 20, 21]. Этот уникальный эффект нимесулида имеет значение при оценке потенциальной гастротоксичности, так как спектр действия гистамина чрезвычайно широк и воздействие на его выработку в ряде ситуаций может давать дополнительный эффект.

Показано, что нимесулид ингибировал стимулированную гистамином секрецию соляной кислоты в желудке опытных животных, и, хотя эти данные не проясняют до конца, каким образом ингибируется секреция кислоты в желудке человека, тем не менее возможность реализации подобных воздействий у людей может объяснить хорошую переносимость нимесулида [22]. Блокада выработки гистамина подтверждена еще в одном эксперименте, когда назначение нимесулида добровольцам, которым внутривенно вводился гистамин, уменьшало реактивную зону на 40% (G. Senna, 1993).

Наконец, еще один важный момент, который нельзя не упомянуть при разговоре об особенностях фармакокинетики нимесулида, — период полувыведения, равный в среднем 2,5 часам. Считается, что столь короткий период полувыведения обеспечивает более быстрый ресинтез ЦОГ-1, что ассоциируется с более высокой безопасностью препаратов [4, 23, 24]. Благодаря этому при использовании нимесулида побочные эффекты встречаются нечасто и выражены слабо, что и объясняет приверженность к препарату врачей различных специальностей [3, 25–33].

В 2014 году в Вене в Международном консенсусе эксперты также подтвердили положения о том, что риск связанных с использованием нимесулида тяжелых печеночных реакций является низким и находится в тех же пределах, что и токсичность других НПВП, а польза его применения превышает риски (при использовании в дозе не выше 200 мг/день на протяжении не более 15 дней подряд) [34, 35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К преимуществам анальгетика Найза (нимесулида) относятся высокая биодоступность, сильное и быстрое обезболивание, хорошее проникновение в синовиальную жидкость,

мощный противовоспалительный эффект, низкая частота побочных эффектов.

Высокая скорость реализации анальгетического воздействия при использовании Найза связана с так называемым 3D-эффектом, который заключается в быстрой дезинтеграции таблетки.

Существенную роль в быстром и продолжительном анальгетическом действии нимесулида играет широкий спектр свойств, не связанных с ингибированием ЦОГ-2. Короткий период полувыведения обеспечивает быстрый ресинтез ЦОГ-1 и минимизацию частоты и выраженности побочных эффектов нимесулида.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., ред. Боль. Практическое руководство для врачей. М.: изд-во РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno N.N., Kukushkin M.L., red. Bol'. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei. M.: izd-vo RAMN; 2012. 512 s. (in Russian)]
2. Franchi S., Heiman F., Visentin E., Sacerdote P. Survey on appropriateness of use of nimesulide in nine European countries. *Drug Healthc. Patient Saf.* 2015; 7: 51–5. DOI: 10.2147/DHPS.S76320
3. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Нимесулид в России: казнить нельзя помиловать (поставим запятую правильно). *Справочник поликлинического врача.* 2007; 12: 39–42. [Nasonov E.L., Karateev A.E. Nimesulid v Rossii: kaznit' nel'zya pomilovat' (postavim zapyatuuyu pravil'no). *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2007; 12: 39–42. (in Russian)]
4. Барскова В.Г. Значение для клинической практики свойств нимесулида, не связанных с подавлением циклооксигеназы-2. *Consilium medicum Ukraina.* 2010; 8: 40–4. [Barskova V.G. Znachenie dlya klinicheskoi praktiki svoystv nimesulida, ne svyazannykh s podavleniem tsiklooksigenazy-2. *Consilium medicum Ukraina.* 2010; 8: 40–4. (in Russian)]
5. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Нимесулид: эффективность и безопасность применения. *Consilium Medicum.* 2016; 18(2): 100–103. [Kotova O.V., Akarachkova E.S. Nimesulid: effektivnost' i bezopasnost' primeneniya. *Consilium Medicum.* 2016; 18(2): 100–103. (in Russian)]
6. Каратеев А.Е. Нимесулид: мифы и реальность. *Справочник поликлинического врача.* 2013; 7: 40–5. [Karateev A.E. Nimesulid: mify i real'nost'. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2013; 7: 40–5. (in Russian)]
7. Bianchi M., Broggin M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans. *Intern. J. Clin. Pract. Suppl.* 2002; 128: 11–19.
8. Bianchi M., Broggin M. A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee. *Drugs.* 2003; 63 (suppl.1): S37–46. DOI: 10.2165/00003495-200363001-00006
9. Журавлева М.В., Черных Т.М. Опыт применения нимесулида в комплексной терапии при остеоартрозе коленного сустава. *Consilium Medicum.* 2013; 8: 68–74. [Zhuravleva M.V., Chernykh T.M. Opyt primeneniya nimesulida v kompleksnoi terapii pri osteoartroze kolennogo sustava. *Consilium Medicum.* 2013; 8: 68–74. (in Russian)]
10. Воллмер Р. Быстрая дезинтеграция — одна из основных задач при разработке рецептур. *Фармацевт. технологии и упаковка.* 2012; 6: 70–1. [Vollmer R. Bystraya dezintegratsiya — odna iz osnovnykh zadach pri razrabotke retseptur. *Farmatsevt. tekhnologii i upakovka.* 2012; 6: 70–1. (in Russian)]
11. Хесс Т., Морозов А. Быстрая дезинтеграция — задача при разработке рецептур. *Фармацевтическая отрасль.* 2014; 1: 92–9. [Khes T., Morozov A. Bystraya dezintegratsiya — zadacha pri razrabotke retseptur. *Farmatsevticheskaya otrasl'.* 2014; 1: 92–9. (in Russian)]
12. Хомяк Н., Мамчур В., Хомяк Е. 3D-эффект препарата Найз: как особенности фармакокинетики помогают справиться с болью. *Фармацевт практик.* 2017; 3: 32–4. [Khomyak N., Mamchur V., Khomyak E. 3-D-effekt preparata Naiz: kak osobennosti farmakokinetiki pomagayut spravlyatsya s bol'yu. *Farmatsevt praktik.* 2017; 3: 32–4. (in Russian)]
13. Rojas J., Guisao S., Ruge V. Functional assessment of four types of disintegrants and their effect on the spironolactone release properties. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2012; 13(4): 1054–62. DOI: 10.1208/s12249-012-9835-y
14. Кудалева 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. *Науч.-практ. ревматология.* 2008; 1: 55–9. [Kudaeva F.M., Barskova V.G., Nasonova V.A. Svravnenie skorosti nastupleniya protivovospalitel'nogo i anal'geticheskogo effekta tabletirovannykh nimesulidov i diklofenaka natriya pri podagricheskom artrite: randomizirovannoe issledovanie. *Nauch.-prakt. revmatologiya.* 2008; 1: 55–9. (in Russian)]
15. Bianchi M., Martucci C., Ferrario P., Franchi S., Sacerdote P. Increased tumor necrosis factor- α and prostaglandin E2 concentrations in the cerebrospinal fluid of rats with inflammatory hyperalgesia: the effects of analgesic drugs. *Anesth. Analg.* 2007; 104(4): 949–54. DOI: 10.1213/01.ane.0000258060.89380.27
16. Sandrini G., Proietti Cecchini A., Alfonsi E., Nappi G. Effectiveness of nimesulide in pain. A neurophysiological study in humans. *Drugs Today.* 2001; 37: 21–9.
17. Bianchi M., Broggin M., Balzarini P., Franchi S., Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61(8): 1270–7. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01453.x
18. Tool A.T., Verhoeven A.J. Inhibition of the production of platelet activating factor and of leukotriene B4 in activated neutrophils by nimesulide due to an elevation of intracellular cyclic adenosine monophosphate. *Arzneimittelforschung.* 1995; 45(10): 1110–14.
19. Woron J., Wordliczek J., Dobrogowski J. Факты и мифы о нимесулиде: доказательства и мнение экспертов. *Здоров'я України.* 2016; 17(390): 3–8. [Woron J., Wordliczek J., Dobrogowski J. Fakty i mify o nimesulide: dokazatel'stva i mnenie ekspertov. *Zdorov'ya Ukraini.* 2016; 17(390): 3–8. (in Russian)]
20. Casolaro V., Meliota S., Marino O., Patella V., de Paulis A., Guidi G. et al. Nimesulide, a sulfonanilide nonsteroidal anti-inflammatory drug, inhibits mediator release from human basophils and mast cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993; 267(3): 1375–85.
21. de Paulis A., Ciccarelli A., Marinò I., de Crescenzo G., Marinò D., Marone G. Human synovial mast cells. II. Heterogeneity of the pharmacologic effects of antiinflammatory and immunosuppressive drugs. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(3): 469–78. DOI: 10.1002/art.1780400313
22. Tavares I.A., Borelli F., Welch N.J. Inhibition of gastric acid secretion by nimesulide: a possible factor in its gastric tolerability. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2001; 19(1 suppl.22): S13–15.
23. Ferreira S.H. The role of interleukins and nitric oxid in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics. *Drugs.* 1993; 46(suppl.1): S1–9. DOI: 10.2165/00003495-199300461-00003
24. Rainsford K. 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
25. 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*. London: William Harvey Press; 2011: 524–40.
 26. Шавловская О.А. Преимущества НПВП, селективных ингибиторов ЦОГ-2 в терапии болевого синдрома. *Справочник поликлинического врача*. 2014; 3: 46–9. [Shavlovskaya O.A. Preimushchestva NPVP, selektivnykh ingibitorov TsOG-2 v terapii bolevoogo sindroma. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2014; 3: 46–9. (in Russian)]
 27. Mukherjee P., Rachita C., Aisen P., Pasinetti G.M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs protect against chondrocyte apoptotic death. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2001; 19(1 suppl.22): S7–11.
 28. Каратеев А.Е. Почему российские врачи используют нимесулид? *Рус. мед. журн. Ревматология*. 2013; 22: 1260–8. [Karateev A.E. Pochemu rossiiskie vrachi ispol'zuyut nimesulid? *Rus. med. zhurn. Revmatologiya*. 2013; 22: 1260–8. (in Russian)]
 29. Kress H.G., Baltov A., Basi ski A., Berghea F., Castellsague J., Codreanu C. 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
 30. Вёрткин А.Л., Каратеев А.Е., Кукушкин М.Л., Парфёнов В.А., Яхно Н.Н., Кнорринг Г.Ю. и др. Ведение пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики (клинические рекомендации). *Терапия*. 2018; 2(20): 8–17. [Vertkin A.L., Karateev A.E., Kukushkin M.L., Parfenov V.A., Yakhno N.N., Knorrning G.Yu. i dr. Vedenie patsientov s bol'yu v spine dlya terapevtov i vrachei obshchei praktiki (klinicheskie rekomendatsii). *Terapiya*. 2018; 2(20): 8–17. (in Russian)]
 31. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Современные представления о безопасности лечения боли: нестероидные противовоспалительные препараты. *Лечебное дело*. 2008; 3: 14–16. [Zuryanov S.K., Belousov Yu.B. Sovremennye predstavleniya o bezopasnosti lecheniya boli: nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty. *Lechebnoe delo*. 2008; 3: 14–16. (in Russian)]
 32. Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Сереброва С.Ю., Городецкая Г.И., Бердникова Н.Г. Рациональное применение НПВП — баланс эффективности и безопасности (обзор литературы). *Международ. журн. прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 6–4: 687–96. [Zhuravleva M.V., Kukes V.G., Prokofev A.B., Serebrova S.Yu., Gorodetskaya G.I., Berdnikova N.G. Ratsional'noe primeneniye NPVP — balans effektivnosti i bezopasnosti (obzor literatury). *Mezhdunar. zhurn. prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2016; 6–4: 687–96. (in Russian)]
 33. Аникин Г.С., Стожкова И.В., Кукес В.Г. Нестероидные противовоспалительные препараты: безопасность с позиции доказательной медицины. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (7.2. Хирургия): 28–32. [Anikin G.S., Stozhkova I.V., Kukes V.G. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty: bezopasnost' s pozitsii dokazatel'noi meditsiny. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (7.2. Khirurgiya): 28–32. (in Russian)]. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.2.28-32
 34. Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. *Клинические рекомендации*. М.; 2016. 60 с. URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/033/864/original/%D0%9A%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5_%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8_%D0%BE%D0%B1%D0%B5%D0%B7%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%28%D0%B2%D0%B7%D1%80%D0%BE%D1%81%D0%BB%D1%8B%D0%B5%29.pdf?1487064608 (дата обращения — 30.09.2019). [Khronicheskii bolevoi sindrom (KhBS) u vzroslykh patsientov, nuzhdayushchikhsya v palliativnoi meditsinskoj pomoshchi. *Klinicheskie rekomendatsii*. М.; 2016. 60 s. URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/033/864/original/%D0%9A%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5_%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8_%D0%BE%D0%B1%D0%B5%D0%B7%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%28%D0%B2%D0%B7%D1%80%D0%BE%D1%81%D0%BB%D1%8B%D0%B5%29.pdf?1487064608 (data obrashcheniya — 30.09.2019). (in Russian)]
 35. European Medicines Agency Summary of Product Characteristics. Annex III to the Commission Decision on Article 31 referral for nimesulide-containing medicinal products. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Nimesulide/human_referral_000275.jsp (дата обращения — 30.09.2019). ■

Первичное развитие истинной пищевой аллергии у пациентов пожилого возраста. Клиническое наблюдение

О.И. Сидорович¹, Л.В. Лусс^{1, 2}

¹ ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России; Россия, г. Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

Цель статьи: актуализировать данные о IgE-зависимой пищевой аллергии и описать клинический случай развития и течения истинной пищевой аллергии у пациентки 77 лет.

Основные положения. Приведено собственное клиническое наблюдение, отражающее развитие заболевания у пациентки 77 лет. У нее в этом возрасте впервые внезапно стали возникать ангиоотеки век, лица, горла, покраснение и зуд кожи туловища, ладоней, голеней после употребления в пищу рыбы и крабовых палочек. За 3 недели до первой такой реакции ей был назначен гомеопатический препарат, в состав которого входил биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы. Результаты кожных прик-тестов с нативными пищевыми продуктами: сурими — 8 мм, икра красная лососевая — 1 мм, тилапия — 8 мм, форель — 6 мм, креветка свежая — 8 мм.

Заключение. Можно предполагать, что сенсibilизация к антигенам рыбы и креветки развилась вследствие парентерального введения гомеопатического препарата, содержащего антигены рыбы, обладающие выраженной сенсibilизирующей активностью. Провоцирующими факторами формирования пищевой аллергии у данной пациентки могли служить развившиеся нарушения гистогематических барьеров, обусловленные повышением барьерной проницаемости слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне патологии ЖКТ и поступления аллергенов с выраженной сенсibilизирующей активностью.

Ключевые слова: IgE-зависимая пищевая аллергия, лица пожилого возраста, клинический случай.

Вклад авторов: Сидорович О.И. — обследование и лечение пациента, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Лусс Л.В. — разработка дизайна статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Сидорович О.И., Лусс Л.В. Первичное развитие истинной пищевой аллергии у пациентов пожилого возраста. Клиническое наблюдение. Доктор.Ру. 2019; 10(165): 43–45. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-43-45

The Primary Development of True Food Allergies in the Elderly: a Clinical Case

O.I. Sidorovich¹, L.V. Luss^{1, 2}

¹ National Research Center – Institute of Immunology (a Federal Government-funded Institution), Federal Medical and Biological Agency of Russia; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russian Federation 115478

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 20/1 Delegatskaya St., Moscow, Russian Federation 127473

Objective of the Paper: To update information on IgE-mediated food allergies and describe the development and course of a true food allergy in a 77-year-old female patient.

Key Points: This paper describes first-hand observation of a 77-year-old woman who developed the above-mentioned condition. At the age of 77, this patient first experienced attacks of angioedema involving the eyelids, face, and throat, accompanied by skin redness and pruritus over the trunk, palms and shins, following ingestion of fish and crab sticks. Three weeks before the first episode, she had started a prescribed homeopathic drug containing a bioactive concentrate of small pelagic fish. Skin prick tests with native foods showed the following results: surimi — 8 mm, salmon caviar — 1 mm, tilapia — 8 mm, trout — 6 mm, fresh shrimp — 8 mm.

Conclusion: These data suggest that sensitization to fish and shrimp antigens was related to the parenteral administration of a homeopathic drug containing fish antigens with a strong sensitizing action. Damage to the histohematic barriers, resulting from an elevation of permeability of the gastrointestinal (GI) mucosa associated with GI problems and the intake of potent sensitizing antigens, may have been a predisposing condition for the development of a food allergy in this patient.

Keywords: IgE-mediated food allergy, elderly people, clinical case.

Contribution: Sidorovich, O.I. — patient selection, examination and management, thematic publications reviewing, a set of clinical material, data review, analysis and interpretation, statistical data processing, manuscript preparation; Luss, L.V. — study design, 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.

For citation: Sidorovich O.I., Luss L.V. The Primary Development of True Food Allergies in the Elderly: a Clinical Case. Doctor.Ru. 2019; 10(165): 43–45. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-43-45

Лусс Людмила Васильевна — академик РАЕН, д. м. н., профессор, заведующая научно-консультативным отделением клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, Делегатская ул., д. 20/1. eLIBRARY.RU SPIN: 6607-7608. E-mail: lusslv@yandex.ru (Окончание на с. 44.)



Пищевая аллергия представляет важную медико-социальную проблему в связи с многообразием причин и факторов, способствующих развитию заболевания, тяжестью клинического течения, негативным влиянием на здоровье и качество жизни пациентов всех возрастных групп [1]. По последним данным, распространенность истинной пищевой аллергии колеблется в широких пределах: от 0,9% до 13% [2].

Пациенты с таким диагнозом требуют длительного (часто в течение всей жизни) наблюдения с целью лечения и проведения превентивных мероприятий для предотвращения нежелательных реакций на пищу и купирования симптомов, включающих разнообразные кожные, респираторные или желудочно-кишечные проявления.

В основе истинных аллергических реакций на пищевые продукты лежат сенсibilизация и иммунный ответ на повторное введение пищевого аллергена.

Наиболее часто пищевая аллергия развивается по механизмам первого типа (IgE-опосредованного). При данном типе реакций у пациента с атопией синтезируются IgE-антитела к специфическим эпитопам (часть белковой молекулы (аллергена), которая связывается со специфическим IgE-антителом) того или иного пищевого аллергена. Эти антитела связываются с высокоаффинными IgE-рецепторами на базофилах и тучных клетках различных органов, включая кожу, желудочно-кишечный и респираторный тракт. В результате образования данного комплекса и активации рецепторов базофилы и тучные клетки начинают секретировать провоспалительные медиаторы и синтезировать дополнительные факторы (цитокины), что приводит к развитию воспаления и симптоматике пищевой аллергии [3].

Проявлениями истинной пищевой аллергии могут быть классические аллергические синдромы, а также нарушения функционирования ЖКТ. В литературе также описано множество тяжелых, вплоть до фатальных, анафилактических реакций на употребление некоторых пищевых продуктов.

До настоящего времени рост частоты аллергических заболеваний наблюдался преимущественно среди молодых людей, что привело к увеличению распространенности аллергопатологии среди популяции в целом, уже сейчас количество таких больных достигает половины населения планеты.

Более того, прогнозируется не только дальнейший рост распространения аллергических заболеваний в мире, особенно в развивающихся странах, но и преобладание сложных форм аллергии, характеризующихся полисенсibilизацией, полиорганностью поражения и более тяжелым клиническим течением.

В настоящее время ВОЗ также прогнозирует повышение частоты дебюта аллергических заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста. Наши данные, полученные в клинике ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, подтверждают результаты, полученные в других странах Европы и в США. Мы наблюдаем развитие IgE-зависимых реакций у пожилых людей, которые ранее не страдали аллергией.

В качестве примера приводим собственное **клиническое наблюдение**.

Пациентка Р., 77 лет, обратилась в клинику Института иммунологии в апреле 2016 года с жалобами на впервые

внезапно развивающиеся ангиоотеки век, лица, покраснение и зуд кожи туловища, ладоней, голеней после употребления в пищу рыбы и крабовых палочек (фарш сурими).

Из анамнеза установлено, что до апреля 2016 года пациентка никакой аллергией не страдала, рыбу и морепродукты употребляла часто — реакций не было.

Сопутствующие заболевания: хронический гастродуоденит, калькулезный холецистит (произведена холецистэктомия в 1985 г.), хронический колит, СД 2 типа, артроз коленных и голеностопных суставов, остеохондроз позвоночника.

За 3 недели до развившейся реакции неврологом по поводу болевого синдрома в суставах были назначены гомеопатические средства для в/м введения. В состав одного из препаратов входил биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы, в состав другого — смесь препаратов из растительного сырья (*Arnica montana*, *Calendula officinalis*, *Hamamelis virginiana* и т. д.).

На 15-й день в/м введения препарата, содержащего компоненты рыб, пациентка съела три крабовые палочки (фарш сурими), которые ранее она употребляла, и реакций на них не было. Через 15 минут после употребления в пищу крабовых палочек впервые появились острый ангиоотек век, лица, горла, генерализованный зуд ладоней, тела.

Больная госпитализирована бригадой скорой помощи в стационар, где в течение 4 суток вводили парентально глюкокортикостероиды (ГКС) и антигистаминные препараты (АГП). Состояние улучшилось в первый же день лечения, пациентка перешла на прием АГП и через 4 суток была выписана с рекомендацией принимать АГП до 7 дней и в дальнейшем обследоваться у аллерголога.

После выписки из стационара в течение 2 недель периодически употребляла в пищу отварную треску без реакций. В мае 2016 года после употребления крабовых палочек через 15 минут вновь развились острый зуд ладоней, туловища, отек горла. Врачи вызванной бригады скорой помощи купировали симптомы парентеральным введением ГКС и АГП.

Через месяц, в июне 2016 года, во время пребывания в санатории после употребления в пищу отварной трески через 15 минут у пациентки вновь возникли зуд ладоней, отек век. От введения хлоропирамина 0,1% 2,0 мл в/м клинический эффект отсутствовал, появились профузный понос, рвота, АД снизилось до 100/60 мм рт. ст. Больной ввели преднизолон в дозе 120 мг в/м, и через 40 минут ее состояние улучшилось, зуд и высыпания исчезли, АД — 130/90 мм рт. ст. В последующие 3 дня пациентка принимала антигистаминное вещество по 1 таблетке в сутки. В течение 2 последующих месяцев рыбу и морепродукты она не употребляла.

В августе 2016 года попробовала добавить в пищу небольшое количество отварной форели. Через 20 минут возникли зуд и тремор ладоней, резкая слабость. Было введено в/м 30 мг преднизолона, но, со слов больной, эффекта не наблюдалось. Врачи бригады скорой помощи дополнительно в/в капельно ввели преднизолон (60 мг). Через несколько минут после окончания капельного введения преднизолона все симптомы реакции купированы.

С августа 2016 года больная больше рыбу и морепродукты в пищу не употребляла и никаких высыпаний, зуда и других симптомов не отмечала.

Сидорович Ольга Игоревна — к. м. н., врач аллерголог-иммунолог, старший научный сотрудник научно-консультативного отделения ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24. eLIBRARY.RU SPIN: 9757-8172. E-mail: oi.sidorovich@nrcii.ru
(Окончание. Начало см. на с. 43.)

Проведено общеклиническое и аллергологическое обследование пациентки в амбулаторных условиях.

Результаты исследования: гемограмма — без патологии, в биохимическом анализе крови содержание прямого и общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, амилазы панкреатической, триглицеридов, холестерина, СРБ нормальное. Уровень глюкозы — 6,2 ммоль/л, щелочной фосфатазы — до 147 ед/л, γ -глутамилтранспептидазы — 40,4 ед/л, липазы — 161,5 ед/л.

Результаты колоноскопии: дивертикулез сигмовидной кишки без признаков дивертикулита, хронический геморрой без обострения.

ЭГДС: хронический атрофический гастрит.

УЗИ органов брюшной полости: УЗ-признаки диффузных изменений печени и поджелудочной железы, аэрохолии.

Результаты аллергологического обследования

Кожные прик-тесты: раствор гистамина — 2 мм, тест-контрольная жидкость и все прик-тесты с atopическими ингаляционными аллергенами (бытовыми, пыльцой деревьев, злаков, сложноцветных, эпидермальными аллергенами) были отрицательными.

Результаты кожных прик-тестов со стандартными пищевыми аллергенами: хек — 8 мм, треска — 8 мм, молоко коровье цельное, лактоглобулин, казеин, белок и желток куриного яйца — отрицательные.

Результаты кожных прик-тестов с нативными пищевыми продуктами: суrimi — 8 мм, икра красная лососевая — 1 мм, тилапия — 8 мм, форель — 6 мм, креветка свежая — 8 мм, креветка отварная и икра щуки — отрицательные (рис.).

В сыворотке крови выявлены аллерген-специфические IgE-антитела к смеси аллергенов (рыба-микст: треска, сельдь, скумбрия, камбала).

Фадиа топ ингаляционный — отрицательный.

IgE общий — 10,81 МЕ/мл (норма: 0–100 МЕ/мл).

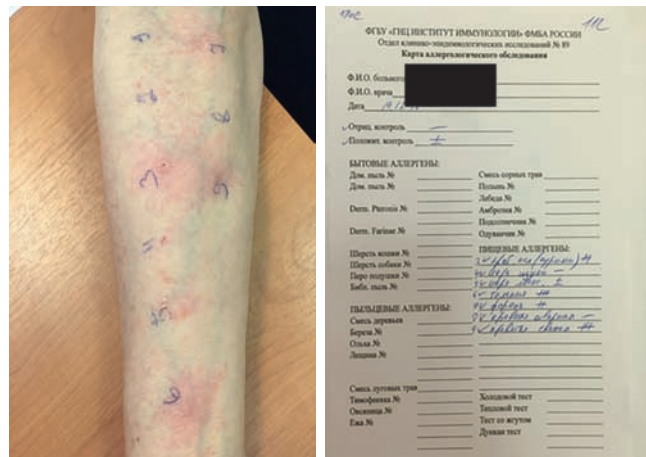
Проведено открытое провокационное исследование с вареной креветкой, на которую получен отрицательный результат кожного прик-теста.

Провокационный тест был отрицательным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Flokstra-de Blok B.M., Dubois A.E., Vlieg-Boerstra B.J., Oude Elberink J.N., Raat H., DunnGalvin A. et al. Health-related quality of life of food allergic patients: comparison with the general population and other diseases. *Allergy*. 2010; 65(2): 238–44. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02121.x

Рис. Результаты кожного прик-тестирования пациентки Р. с нативными аллергенами рыбы и морепродуктов. Фото авторов



Общее состояние пациентки на фоне и после проведения провокации удовлетворительное. Органы и системы — без отрицательной динамики.

Таким образом, у больной установлен диагноз: Крапивница и ангиоотеки, пищевая аллергия на рыбу (треску, форель).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно предполагать, что сенсibilизация к антигенам рыбы и креветки развилась вследствие парентерального введения гомеопатического препарата, содержащего антигены рыбы, обладающие выраженной сенсibilизирующей активностью.

Период парентерального введения препарата соответствовал возможному периоду сенсibilизации к рыбным продуктам. Провоцирующими факторами формирования пищевой аллергии у данной пациентки могли служить развившиеся нарушения гистогематических барьеров, обусловленные повышением барьерной проницаемости слизистой ЖКТ на фоне патологии ЖКТ и поступления аллергенов с выраженной сенсibilизирующей активностью.

2. Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S., Muraro A., Werfel T., Cardona V. et al. The epidemiology of food allergy in Europe: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014; 69(1): 62–75. DOI: 10.1111/all.12305

3. Sampson H.A. Food allergy. Part 1: immuno-pathogenesis and clinical disorders. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103(5 pt.1): 517–28. **D**



Показатели тиреотропного гормона и пролактина в популяционной выборке женщин в возрасте 25–45 лет

О.Д. Рымар¹, С.М. Воевода^{1, 2}, Д.В. Денисова¹, Е.В. Шахтшнейдер¹, Е.М. Стахнёва¹, Л.В. Щербакова¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН; Россия, г. Новосибирск

² ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН; Россия, г. Новосибирск

Цель исследования: изучить уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и пролактина (ПРЛ) и их ассоциации в популяционной выборке женщин в возрасте 25–45 лет.

Дизайн: поперечное исследование.

Материалы и методы. Обследована репрезентативная выборка женщин 25–45 лет. Средний возраст участниц — 36,0 ± 6,2 года. У 416 женщин методом иммуноферментного анализа определены уровни ПРЛ и ТТГ.

Результаты. Медиана ТТГ обследованных женщин составила 1,48 [0,98; 2,19] МЕ/мл, ПРЛ — 12,13 [6,75; 18,85] нг/мл. Статистически значимая разница между значениями медиан ТТГ и ПРЛ в 4 возрастных подгруппах (25–29, 30–34, 35–39 и 40–45 лет) не обнаружена: $p = 0,559$, $p = 0,197$ (Н-критерий Краскела — Уоллеса). У женщин без нарушения менструального цикла и патологии щитовидной железы (ЩЖ) медиана ТТГ — 1,49 [1,02; 2,06] МЕ/мл, ПРЛ — 10,79 [5,92; 17,12] нг/мл, а при нарушении менструального цикла и/или патологии ЩЖ — 1,43 [0,86; 2,63] МЕ/мл и 14,34 [8,54; 21,35] нг/мл соответственно; разница между показателями ПРЛ статистически значима ($p = 0,001$). Определена тенденция к повышению уровня ТТГ (в пределах нормальных значений) в квартилях ПРЛ, несмотря на значительный рост медианы ПРЛ от первого квартиля к четвертому (4,51 [3,56; 5,48] – 24,38 [21,33; 30,45]): $p = 0,078$. Отмечена статистически значимая разница между показателями ТТГ в квартилях ПРЛ (Н-критерий Краскела — Уоллеса): $p = 0,044$. Во всей выборке обнаружена слабая корреляция между уровнями ТТГ и ПРЛ: коэффициент корреляции по Спирмену (r) составил 0,09, $p = 0,067$. Выявлен более высокий процент пациенток с повышенным содержанием ПРЛ и ТТГ среди женщин, указавших на нарушения менструального цикла, чем среди женщин без них, хотя разница оказалась статистически незначимой.

Заключение. Среди женщин с нарушениями менструального цикла и без них процент пациенток с повышенным уровнем ПРЛ больше, чем с повышенным содержанием ТТГ. Можно отметить, что гиперпролактинемия нередка у молодых женщин с нарушениями менструального цикла. По результатам проведенного скринингового исследования планируется дальнейшее обследование женщин для выявления причин гиперпролактинемии и проведения соответствующего лечения.

Ключевые слова: пролактин, тиреотропный гормон, нарушение менструального цикла.

Финансирование: работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № 0324-2018-0001 (№ АААА-А17-117112850280-2) «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению».

Вклад авторов: Рымар О.Д. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, участие в написании всех разделов и заключения, утверждение рукописи для публикации; Воевода С.М. — отбор, формирование выборки обследованных, обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Денисова Д.В. — организатор скрининга мужчин и женщин 25–44 лет в г. Новосибирске, редактирование текста; Шахтшнейдер Е.В. — участие в написании разделов материалы и методы; Стахнёва Е.М. — участие в написании разделов материалы и методы, интерпретация данных; Щербакова Л.В. — формирование базы данных, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, участие в написании текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Рымар О.Д., Воевода С.М., Денисова Д.В., Шахтшнейдер Е.В., Стахнёва Е.М., Щербакова Л.В. Показатели тиреотропного гормона и пролактина в популяционной выборке женщин в возрасте 25–45 лет. Доктор.Ру. 2019; 10(165): 46–51. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-46-51



Thyroid-Stimulating Hormone and Prolactin Levels in a Population-based Sample of Women Aged 25 to 45

O.D. Rymar¹, S.M. Voevoda^{1, 2}, D.V. Denisova¹, E.V. Shakhshneider¹, E.M. Stakhnyova¹, L.V. Shcherbakova¹

¹ Research Institute for Therapeutic and Preventive Medicine, a branch of the Federal Research Center — Institute of Cytology and Genetics (a Federal Government-funded Scientific Institution), Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1 Boris Bogatkov St., Novosibirsk, Russian Federation 630089

² Federal Research Center — Institute of Cytology and Genetics (a Federal Government-funded Scientific Institution), Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1 Boris Bogatkov St., Novosibirsk, Russian Federation 630089

Objective of the Study: To evaluate thyroid-stimulating hormone (TSH) and prolactin (PRL) levels and their interrelationships in a population-based sample of women aged 25 to 45.

Воевода Светлана Михайловна — сотрудник научно-клинического отделения НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН; аспирант ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 4403-6722. E-mail: sm.voevoda@mail.ru (Окончание на с. 47.)

Study Design: This was a cross-sectional study.

Materials and Methods: A representative sample of women aged 25 to 45 was examined. The mean subject age was 36.0 ± 6.2 years. PRL and TSH levels were measured by ELISA in 416 women.

Study Results: The median TSH level in the study participants was 1.48 [0.98; 2.19] IU/ml, and the median level of PRL was 12.13 [6.75; 18.85] ng/ml. There was no significant difference in the median TSH and PRL levels in four subgroups (25–29, 30–34, 35–39, and 40–45 years of age) did not show any significant differences ($p = 0.559$ and $p = 0.197$, using the Kruskal-Wallis H test). In women without menstrual or thyroid disorders, the median TSH level was 1.49 [1.02; 2.06] IU/ml and PRL was 10.79 [5.92; 17.12] ng/ml, while in those with menstrual and/or thyroid disorders, these levels were 1.43 [0.86; 2.63] IU/ml and 14.34 [8.54; 21.35] ng/ml, respectively, with the difference in PRL levels being statistically significant ($p = 0.001$). There was a tendency toward an increase in TSH (within the normal range) in women stratified into quartiles by PRL, despite a significant increase in the median PRL level in the fourth quartile compared with the first (4.51 [3.56; 5.48] – 24.38 [21.33; 30.45]; $p = 0.078$). There was a significant difference in the TSH levels in women stratified into quartiles by PRL, using the Kruskal-Wallis H test ($p = 0.044$). In the study sample as a whole, there was a weak correlation between TSH and PRL levels; the Spearman's rank correlation coefficient (R_s) was 0.09 ($p = 0.067$). The study revealed a higher proportion of women with elevated TSH and PRL levels among the participants who had reported menstrual disorders than among those without such problems, although the difference was not statistically significant.

Conclusion: Among females with or without menstrual disorders, the proportion of women who have elevated PRL levels is higher than that of women with elevated TSH levels. Thus, hyperprolactinemia is a common condition in young women with menstrual disorders. Based on these screening data, we plan to perform further examinations of these women to determine the causes of hyperprolactinemia and provide necessary treatment.

Keywords: prolactin, thyroid-stimulating hormone, menstrual disorders.

Financing: This study was carried out within the framework a budget-funded project, which was part of government-mandated program No. 0324-2018-0001 (No. AAAA-A17-117112850280-2), entitled “Epidemiological monitoring of public health and evaluation of molecular genetic and molecular biology mechanisms of common medical conditions in people living in Siberia: improving approaches to diagnosis, prevention, and treatment”.

Contribution: Rymar, O.D. — study design, thematic publications reviewing, review of critically important material, participation in preparation of all sections and conclusion, approval of the manuscript for publication; Voevoda, S.M. — subjects selection, sampling, thematic publications reviewing, data analysis and interpretation, manuscript preparation; Denisova, D.V. — organised for screening of men and women aged 25–44 in Novosibirsk, article reviewing; Shakhshneider, E.V. — participation in preparation of “Material and Methods” section, Stakhneva, E.M. — participation in preparation of “Material and Methods” section, data interpretation; Scherbakova, L.V. — database compilation, data analysis and interpretation, participation in manuscript preparation.

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

For citation: Rymar O.D., Voevoda S.M., Denisova D.V., Shakhshneider E.V., Stakhnyova E.M., Shcherbakova L.V. Thyroid-Stimulating Hormone and Prolactin Levels in a Population-based Sample of Women Aged 25 to 45. Doctor.Ru. 2019; 10(165): 46–51. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-46-51

Тиреоидная система является одной из ведущих систем, определяющих функциональное состояние организма в норме и при патологии. Функция щитовидной железы (ЩЖ) регулируется преимущественно ТТГ — гликопротеином, выделяемым гипофизом. Пролактин (ПРЛ) — гормон, обладающий более чем 300 различными биологическими эффектами. Основным местом синтеза ПРЛ является аденогипофиз — один из важнейших органов регуляции функции эндокринных желез, расположенный в головном мозге.

Сниженная функция ЩЖ, характеризующаяся повышением содержания ТТГ, также может сопровождаться ростом уровня ПРЛ (тиреолиберин в повышенных количествах стимулирует синтез ТТГ и ПРЛ за счет перекрестного эффекта).

Гормональные нарушения женской репродуктивной системы включают проблемы, возникающие в результате aberrантной дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [1–3]. В ряде исследований подчеркивается связь

гипертиреоза или гипотиреоза, гиперпролактинемии с нарушениями менструального цикла, ановуляторными циклами, снижением частоты беременностей. При различных нарушениях менструального цикла часто обнаруживаются изменения уровней ПРЛ и ТТГ [4–6].

Цель исследования: изучить показатели ТТГ и ПРЛ и их ассоциации в популяционной выборке женщин в возрасте 25–45 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2013–2016 гг. в Новосибирске обследована случайная городская популяционная выборка мужчин и женщин 25–45 лет ($n = 1512$, из них 840 женщин). Средний возраст обследованных женщин — $36,0 \pm 6,2$ года.

Исследование проводилось в скрининг-центре Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального исследовательского

Денисова Диана Вахтанговна — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории профилактической медицины НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 9829-7692. E-mail: denisovadiana@gmail.com

Рымар Оксана Дмитриевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 8345-9365. E-mail: Orymar23@gmail.com

Стахнёва Екатерина Михайловна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 7154-5094. E-mail: Stahneva@yandex.ru

Шахтшейдер Елена Владимировна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 9453-9067. E-mail: 2117409@mail.ru

Щербаклова Лилия Валерьевна — старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 5849-7040. E-mail: 9584792@mail.ru

(Окончание. Начало см. на с. 46.)

центра Института цитологии и генетики СО РАН ((НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск) в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № 0324-2018-0001 (№ АААА-А17-117112850280-2) «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению». Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом.

Обследована репрезентативная выборка из населения Октябрьского района Новосибирска. Выбранный район по национальному составу, занятости населения, наличию крупных промышленных предприятий, учебных и культурных заведений — типичный административный район Новосибирска. Для построения выборки использовалась база Территориального фонда обязательного медицинского страхования лиц 25–45 лет. С помощью генератора случайных чисел сформирована случайная репрезентативная выборка в количестве 2000 человек. Известно, что молодые возрастные группы относятся к наиболее ригидным в плане отклика (по некоторым данным, на обследование соглашаются не более 15–20%), поэтому применены методы поэтапного эпидемиологического стимулирования: почтовые приглашения, телефонные звонки, информационные сообщения в СМИ. Дизайн настоящей работы — поперечное исследование. Из 2000 человек, которые были приглашены на обследование, скрининговое обследование прошли 1512. В исследование были включены лица, подписавшие информированное согласие на участие. Исключались отказавшиеся от взятия крови для изучения биохимических и гормональных показателей.

В анализ в данной работе вошли показатели 416 женщин (методом случайных чисел сформирована выборка из 840). Проведен сбор информации с помощью структурированного опросника (включавшего в том числе вопросы по наличию беременностей, родов, нарушений менструального цикла). Из 416 обследованных женщин регулярный менструальный цикл был у 269; 120 женщин ответили, что имеют заболевания ЩЖ и/или нарушения менструального цикла, из них 36 отметили нарушения менструального цикла и не указали, что есть заболевания ЩЖ. Не ответили на вопросы анкеты по наличию беременностей, родов, нарушений менструального цикла 27 женщин.

Выполнены антропометрические измерения (рост, вес, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), ОТ/ОБ, ИМТ). Кровь брали из локтевой вены вакутейнером в положении сидя, натошак. После центрифугирования сыворотку хранили в низкотемпературной камере (–70 °С). Гормональное и биохимические исследования крови выполнены в лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН, имеющей стандартизацию по внутреннему и внешнему федеральному контролю качества.

Определение уровня общего холестерина и холестерина ЛПВП, триглицеридов проведено энзиматическим мето-

дом с использованием коммерческих стандартных наборов Thermo Fisher (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Финляндия). Перевод показателей глюкозы сыворотки в показатели глюкозы плазмы (ГП) крови осуществлялся по формуле (European Association for the Study of Diabetes, 2005 г.):

$$\text{ГП (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}.$$

Уровни ПРЛ и ТТГ определены методом ИФА с помощью тест-систем Thyrotropin (TSH) и Prolactin Hormone (PRL), (Elisa, Monobind Inc., США) на ИФА-анализаторе Multiscan EX (Финляндия). За референсные значения принимались показатели, указанные в инструкциях использованных наборов (ПРЛ — 1,2–19,5 нг/мл, ТТГ — 0,39–6,16 МЕ/мл).

Статистическую обработку данных осуществляли с применением пакета программ SPSS (v.13.0), проведены автоматизированная проверка базы данных и статистический анализ. Значения ПРЛ и ТТГ представлены медианой и квартилями (Me [25; 75]), так как по тесту Колмагорова — Смирнова получено ненормальное распределение показателей.

Сравнение двух независимых групп по количественным признакам с ненормальным распределением произведено с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни, внутригрупповые корреляции признаков оценивались при расчете коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Использовался многофакторный логистический регрессионный анализ для изучения ассоциаций гиперпролактинемии и ряда изучаемых факторов. Критический уровень значимости при проверке нулевой гипотезы принимался меньше или равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана ТТГ у обследованных женщин составила 1,48 [0,98; 2,19] МЕ/мл, ПРЛ — 12,13 [6,75; 18,85] нг/мл. При анализе значений медиан ТТГ и ПРЛ в 4 возрастных подгруппах статистически значимая разница между ними не обнаружена: $p = 0,559$, $p = 0,197$ (Н-критерий Краскела — Уоллеса) (табл. 1).

У 269 женщин без нарушения менструального цикла и патологии ЩЖ показатель медианы ТТГ — 1,49 [1,02; 2,06] МЕ/мл, ПРЛ — 10,79 [5,92; 17,12] нг/мл. У 120 пациенток с нарушением менструального цикла и/или с патологией ЩЖ обнаружены сопоставимые показатели медианы ТТГ и более высокие — ПРЛ: 1,43 [0,86; 2,63] МЕ/мл и 14,34 [8,54; 21,35] нг/мл соответственно; разница между уровнями ПРЛ была статистически значимой ($p = 0,001$).

Изучены показатели ТТГ в квартилях ПРЛ (табл. 2). Определена тенденция к повышению уровня ТТГ (в пределах нормальных значений), несмотря на значительный рост медианы ПРЛ от первого квартиля к четвертому (4,51 [3,56; 5,48] – 24,38 [21,33; 30,45]): $p = 0,078$. Отмечена статистически значимая разница между показателями ТТГ в квартилях ПРЛ (Н-критерий Краскела — Уоллеса): $p = 0,044$.

Во всей изучаемой выборке обнаружена слабая корреляция между концентрациями ТТГ и ПРЛ: коэффициент

Таблица 1

Уровни тиреотропного гормона и пролактина в изучаемых возрастных группах, Me [25; 75]

Показатели	25–29 лет (n = 90)	30–34 года (n = 100)	35–39 лет (n = 87)	40–45 лет (n = 139)
Тиреотропный гормон, МЕ/мл	1,38 [1,00; 1,94]	1,42 [0,94; 2,09]	1,51 [0,99; 2,34]	1,52 [0,98; 2,22]
Пролактин, нг/мл	11,64 [6,24; 19,09]	12,37 [6,66; 19,43]	9,84 [6,57; 15,57]	13,41 [7,84; 20,03]

Значения Me [25; 75] тиреотропного гормона в квартилях пролактина

Показатель	Квартили пролактина, нг/мл			
	1-й (n = 104) 4,51 [3,56; 5,48]	2-й (n = 104) 9,44 [8,00; 10,80]	3-й (n = 104) 14,87 [13,54; 16,41]	4-й (n = 104) 24,38 [21,33; 30,45]
Тиреотропный гормон, МЕ/мл	1,42 [0,94; 1,97]	1,47 [0,99; 1,99]	1,51 [0,97; 2,22]	1,49 [1,05; 2,79]

корреляции по Спирмену (r) составил 0,10, $p = 0,067$. По данным многофакторной логистической регрессии, в которой в качестве зависимой переменной взят показатель гиперпролактинемии ($\geq 19,5$ и $< 19,5$ нг/мл), а в качестве независимых показателей — возраст, концентрация ТТГ, наличие/отсутствие заболеваний ЩЖ, наличие/отсутствие менструаций, наличие/отсутствие артериальной гипертензии, наличие/отсутствие гиперхолестеринемии, при повышении содержания ТТГ шанс развития гиперпролактинемии составил 1,202 (95%-й ДИ [1,027–1,406]) (табл. 3).

Выявлен более высокий процент пациенток с повышенным содержанием ПРЛ и ТТГ среди женщин, указавших на нарушения менструального цикла, чем среди женщин без них, хотя разница оказалась статистически незначимой (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В доступной литературе наблюдается значительное разнообразие в представлении референсных значений ПРЛ и ТТГ. В нашем исследовании использовались тест-системы к лабораторным наборам производителя из США. Значения, указанные для ПРЛ, — 1,2–19,5 нг/мл, для ТТГ — 0,39–6,16 МЕ/мл. В других исследованиях применяются лабораторные наборы с рекомендуемыми нормальными значениями ТТГ в диапазоне от 0,4–4,05 до 0,4–6,89 МЕ/мл. Такая же ситуация и с представлением нормы ПРЛ, верхний показатель колеблется от 19,5 до 25 нг/мл.

Таблица 3

Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа

Показатели	Отношение шансов	95%-й доверительный интервал	P
Возраст	1,002	0,961–1,045	0,918
Индекс массы тела	0,718	0,434–1,188	0,197
Тиреотропный гормон	1,202	1,027–1,406	0,022
Наличие/отсутствие артериальной гипертензии	1,497	0,703–3,188	0,296
Наличие/отсутствие гиперхолестеринемии	1,085	0,661–1,781	0,747
Наличие/отсутствие заболеваний щитовидной железы	1,711	0,986–2,969	0,056
Наличие/отсутствие менструаций	1,418	0,286–7,043	0,669

Нами определены референсные значения ТТГ и ПРЛ для женщин 25–45 лет с регулярным менструальным циклом, которые представлены медианой. Они составили для ТТГ 1,49 [1,02; 2,06] МЕ/мл; для ПРЛ — 10,79 [5,92; 17,12] нг/мл. Для большинства лабораторий нормальные уровни ПРЛ в сыворотке крови у женщин — менее 25 нг/мл (1 нг/мл эквивалентен 21,2 мМЕ/л). В зарубежных рекомендациях указывается, что однократного выявления повышенного уровня сывороточного ПРЛ достаточно для постановки диагноза гиперпролактинемии при условии, что проба была получена у пациента, не испытывающего чрезмерный стресс при венопункции [6, 7]. В Федеральных клинических рекомендациях по гиперпролактинемии (2015) рекомендовано двукратное измерение содержания ПРЛ [8–10].

Несмотря на то что вопрос связи ТТГ и ПРЛ казался решенным и причины колебания уровней этих гормонов относительно друг друга давно понятны, в настоящий момент представлено довольно много исследований, посвященных изучению и анализу связи между ТТГ и ПРЛ. В нашей работе во всей изучаемой выборке женщин обнаружена слабая корреляция между концентрациями ТТГ и ПРЛ. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа свидетельствуют, что при повышении уровня ТТГ шанс развития гиперпролактинемии составляет 1,202. Более значимые связи между ТТГ и ПРЛ показаны в работах на выборках женщин с наличием какого-то конкретного заболевания ЩЖ или расстройств репродуктивной функции.

Так, в исследовании, выполненном учеными в Малайзии, были изучены ассоциации уровней гормонов ЩЖ и ПРЛ у 50 женщин с вторичной аменореей и 52 женщин без нарушений менструального цикла, которые составили группу контроля. Выявлено, что среднее содержание ПРЛ в исследуемой группе было значительно выше, чем в контрольной: $23,28 \pm 18,53$ против $6,57 \pm 4,68$ нг/мл ($p = 0,001$);

Таблица 4

Частота повышенных уровней тиреотропного гормона и пролактина у женщин с нарушениями менструального цикла и без них, n (%)

Показатели	Нарушения менструального цикла (n = 36)	Регулярный менструальный цикл (n = 269)	P
Повышенный уровень пролактина	9 (25,0)	51 (19,0)	0,398
Повышенный уровень тиреотропного гормона	1 (2,8)	5 (1,9)	0,535

показатели ТТГ были сопоставимыми: $4,42 \pm 4,09$ против $3,40 \pm 2,43$ нг/мл ($p = 0,334$). Гиперпролактинемия наблюдалась у 56% пациенток с аменореей.

Когда авторы сравнили уровни свободного трийодтиронина (Т3), свободного тироксина (Т4) и ТТГ у женщин с аменореей с нормальным и высоким содержанием ПРЛ, то обнаружили, что уровень ТТГ был выше у женщин с вторичной аменореей и гиперпролактинемией по сравнению с таковым у пациенток с вторичной аменореей и нормопролактинемией: $5,40 \pm 5,17$ против $2,72 \pm 1,90$ нг/мл ($p = 0,049$), тогда как уровни свободного Т3 и свободного Т4 были выше у женщин с аменореей и нормальным уровнем ПРЛ, но разница оказалась незначимой ($p = 0,203$).

Выявлена положительная корреляция между показателями ПРЛ, ИМТ и ТТГ, тогда как отрицательная корреляция ПРЛ наблюдалась со свободным Т3, свободным Т4 и с возрастом. Более высокий уровень ПРЛ в сыворотке крови зафиксирован у женщин основной группы, у которых был эутиреоз, субклинический и первичный гипотиреоз или гипертиреоз, по сравнению с таковым в группе контроля с соответствующими нарушениями функции ЩЖ. Исследователи заключают, что частота гиперпролактинемии выше у женщин с аменореей. Заболевания ЩЖ у участниц обеих групп были сопоставимыми. Обнаружено, что сывороточный уровень ТТГ выше у женщин с вторичной аменореей и с гиперпролактинемией по сравнению с таковым у женщин с аменореей и нормопролактинемией [11].

Подобные данные представлены и в других исследованиях. Концентрации ПРЛ, Т3, Т4 и ТТГ в сыворотке крови были определены у 90 женщин с бесплодием и гиперпролактинемией, у 90 женщин с нормопролактинемией и бесплодием; 50 женщин, у которых были беременности, составили группу контроля. Средние уровни ПРЛ и ТТГ у женщин с бесплодием и гиперпролактинемией были значительно выше, чем у участниц группы контроля: $63,09 \pm 61,78$ против $8,21 \pm 3,71$ нг/мл и $2,5 \pm 3,15$ против $1,4 \pm 0,73$ мЕд/мл ($p < 0,05$).

Средние значения ТТГ у женщин с нормопролактинемическим бесплодием и в контрольной группе были сопоставимыми ($1,3 \pm 0,63$ и $1,4 \pm 0,73$ мЕд/мл). Только в контрольной группе уровень ПРЛ коррелировал положительно и статистически значимо с содержанием ТТГ ($r = 0,3045$, $p = 0,031$), значимая корреляция между уровнями ПРЛ и Т3 и Т4 не найдена. Однако не было никакой корреляции между содержанием ПРЛ и ТТГ, Т3 и Т4 в обеих группах женщин с бесплодием. Авторы делают вывод о том, что гиперпролактинемия с дисфункцией ЩЖ может быть основным фактором, способствующим бесплодию, и, следовательно, оценка показателей ПРЛ, Т3, Т4 и ТТГ должна быть включена в исследование бесплодных женщин, особенно с гиперпролактинемией [12].

Р. Вхеет и соавт. обследовали 176 женщин в возрасте от 20 до 40 лет. Они были разделены на две группы: 88 пациенток с бесплодием составили основную группу, 88 женщин, у которых были беременности, — контрольную. Определялись уровни сывороточного ФСГ, ЛГ и ПРЛ. Максимальное количество женщин с бесплодием было в возрастной группе 30–40 лет. Уровни сывороточного ФСГ, ЛГ и ПРЛ у бесплодных женщин составили $8,77 \pm 4,65$ мЕд/мл, $7,64 \pm 5,16$ мЕд/мл и $18,59 \pm 7,50$ нг/мл соответственно, у фертильных — $6,71 \pm 4,12$ мЕд/мл, $5,66 \pm 3,17$ мЕд/мл и $13,44 \pm 5,82$ нг/мл соответственно. Из этого следует, что повышенные концентрации ФСГ, ЛГ и ПРЛ могут быть одной из важных причин бесплодия у женщин [13].

В исследовании, выполненном в Пакистане, при оценке репродуктивной функции у 200 женщин в возрасте до 49 лет уровень ТТГ у пациенток с бесплодием ($n = 79$) имел отклонения от референсных значений в сторону гипотиреоза в отличие от такового в контрольной группе [14]. Другое исследование представляет данные о распространенности нарушений менструального цикла (в основном олигоменореи): у 23% из 171 женщины с гипотиреозом и 8% из 214 участниц группы контроля ($p < 0,05$). Авторы демонстрируют связь между нарушением менструального цикла и высокими концентрациями ТТГ в сыворотке крови [15].

Вследствие низкого содержания тиреоидных гормонов в крови при первичном гипотиреозе происходит повышение секреции тиролиберина, усиливающего образование и высвобождение не только ТТГ, но и ПРЛ. При длительно протекающем первичном гипотиреозе возникают галакторея и нарушения менструального цикла [3–8].

Ю.Г. Надь были обследованы 254 женщины в возрасте старше 40 лет, которых распределили на 3 группы. В 1-ю группу вошла 51 женщина с гипопролактинемией, средний возраст (СВ) — $48,94 \pm 0,56$ года, аутоиммунный тиреоидит (АИТ) выявлен у 14 (27,45%) участниц. Во 2-ю группу включили 163 пациенток с нормопролактинемией, СВ — $46,92 \pm 0,29$ года, АИТ обнаружен у 29 (17,79%). И 3-ю группу составили 40 пациенток с гиперпролактинемией, СВ — $45,9 \pm 0,66$ года, АИТ найден у 17 (42,5%). Содержание тиреоидных гормонов в группе гипопролактинемии статистически значимо отличалось от такового в группе гиперпролактинемии. У женщин в возрасте до и старше 40 лет при гиперпролактинемии отмечалось увеличение уровня ТТГ ($4,00 \pm 0,25$ и $3,78 \pm 0,9$ мЕд/мл соответственно), что свидетельствовало о нарушении гипофизарной функции на фоне структурных изменений гипофиза (гиперплазии, аденомы) и в равной степени приводило к развитию субклинического гипотиреоза у женщин различного возраста. Автор, как и в нашей работе, выявил слабую положительную корреляцию между концентрациями ПРЛ и ТТГ: $r = 0,15$, $p < 0,05$ [16].

В Индии у 2848 человек выполнено гормональное исследование. Обнаружилось, что самая высокая частота гиперпролактинемии у женщин и мужчин была при первичном гипотиреозе: 42,95% и 39,53% соответственно ($n = 192$), тогда как при нормальном уровне ТТГ — 2,32% и 2,02% соответственно ($n = 1886$) ($p < 0,001$). Получена значимая положительная корреляция между концентрациями ТТГ и ПРЛ при наличии гипотиреоза [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании, включавшем репрезентативную выборку женщин в возрасте от 25 до 45 лет, определены показатели медианы ТТГ — 1,49 [1,02; 2,06] мЕд/мл — и пролактина (ПРЛ) — 10,79 [5,92; 17,12] нг/мл. Отмечено минимальное колебание уровня ТТГ между квартилями ПРЛ, несмотря на значительный рост медианы ПРЛ от первого квартиля к четвертому. Среди женщин с нарушениями менструального цикла и без них процент обследованных с повышенным уровнем ПРЛ больше, чем с повышенным содержанием ТТГ. Таким образом, можно отметить, что гиперпролактинемия нередка у молодых женщин с нарушениями менструального цикла. По результатам проведенного скринингового исследования планируется дальнейшее обследование женщин для выявления причин гиперпролактинемии и проведения соответствующего лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sirohi T., Singh H. Estimation of serum prolactin levels and determination of prevalence of hyperprolactinemia in newly diagnosed cases of subclinical hypothyroidism. *J. Family Med. Prim. Care.* 2018; 7(6): 1279–82. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_155_18
2. Chen A.X., Burt M.G. Hyperprolactinaemia. *Aust. Prescr.* 2017; 40(6): 220–4. DOI: 10.18773/austprescr.2017.060
3. Poppe K., Velkeniers B., Gliwoer D. Thyroid disorders in infertile women. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2007; 66(3): 309–21. DOI:10.1111/j.1365-2265.2007.02752.x
4. Vilar L., Fleser M., Bronstein M.D. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2014; 58(1) 9–22. DOI: 10.1590/0004-2730000003002
5. Morreal de Escobar G., Obregon M.J., Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 151(suppl.3): U25–37.
6. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R., Kleinberg D.L., Montori V.M., Schlechte J.A. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96(2): 273–88. DOI: 10.1210/jc.2010-1692
7. Halperin Rabinovich I., Gómez R.C., García Mouriz M., Ollero García-Agulló D. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia. *Endocrinol. Nutr.* 2013; 60(6): 308–19. DOI: 10.1016/j.endonu.2012.11.005
8. Анциферов М.Б., Свириденко Н.Ю. Синдром гипотиреоза: диагностика и лечение. Методические рекомендации. М.: НПЦ ЭМП; 2005. 26 с. [Anciferov M.B., Sviridenko N.Yu. Sindrom gipotireoza: diagnostika i lechenie. Metodicheskie rekomendacii. M.: NPC EHP; 2005. 26 s. (in Russian)]
9. Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Романцова Т.И., Гринева Е.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения. М.; 2015. 19 с. [Mel'nichenko G.A., Rozhinskaya L.Ya., Dzeranova L.K., Pigarova E.A., Romantsova T.I., Grineva E.N. i dr. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po giperprolaktinemii: klinika, diagnostika, differencial'naya diagnostika i metody lecheniya. M.; 2015. 19 s. (in Russian)]
10. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 1072 с. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. Endokrinologiya: nacional'noe rukovodstvo. M.: GEHOTAR-Media; 2013. 1072 s. (in Russian)]
11. Shrestha S., Neupane S., Gautam N., Dubey R.K., Jha A.Ch., Doshi N.R. et al. Association of thyroid profile and prolactin level in patient with secondary amenorrhea. *Malays J. Med. Sci.* 2016; 23(5): 51–6. DOI: 10.21315/mjms2016.23.5.7
12. Bassey I.E., Udoh A.E., Essien O.E., Isong I.K., Gali R.M., Archibong E.E. Thyroid hormones and prolactin levels in infertile women in Southern Nigeria. *J. Clin. Diagnostic Res.* 2015; 9(3): OC13–15. DOI: 10.7860/JCDR/2015/11505.5659
13. Bheem P., Dinesh P., Sharma N.C. A study on serum FSH, LH and prolactin levels among infertile women. *Int. J. Med. Res. Health Sci.* 2015; 4(4): 876–8. DOI: 10.5958/2319-5886.2015.00175.7
14. Noor ul Ain, Rehman H.A., Abdullah F.E. Correlation of prolactin and thyroid hormone levels in infertile women: a cross-sectional study in Pakistan. *J. Clin. Exp. Pathol.* 2017; 7(1): 304. DOI: 10.4172/2161-0681.1000304
15. Binita G., Suprava P., Mainak C., Koner B.C., Alpana S. Correlation of prolactin and thyroid hormone concentration with menstrual patterns in infertile women. *J. Reprod. Infertil.* 2009; 10(3): 207–12.
16. Надь Ю.Г. Сочетание гиперпролактинемии и субклинического гипотиреоза. *Мед. совет.* 2009; 2: 42–4. [Nad' Yu.G. Sochetanie giperprolaktinemii i subklinicheskogo gipotireoza. Med. sovet. 2009; 2: 42–4. (in Russian)]
17. Sharma L.K., Sharma N., Gadpayle A.K., Dutta D. Prevalence and predictors of hyperprolactinemia in subclinical hypothyroidism. *Eur. J. Intern. Med.* 2016; 35: 106–10. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.07.012



Выявляемость субклинического гипотиреоза и содержание антител к тиреоидной пероксидазе у больных многопрофильного стационара

А.Р. Волкова, О.Д. Дыгун, О.В. Галкина, Т.Ю. Бобрешова, К.В. Азизова, Ю.В. Эмануэль

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

Цель исследования: определить концентрацию антител (АТ) к тиреоидной пероксидазе (ТПО) у больных субклиническим гипотиреозом (СГ) различного пола и возраста.

Дизайн: одномоментное поперечное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 7466 пациентов различных клинических подразделений Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. У всех больных проводили скрининговое определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ). При повышении содержания ТТГ ≥ 4 мМЕ/л у пациентов измеряли уровень свободного тироксина (Т₄ св.). Концентрация ТТГ менее 0,4 мМЕ/л считалась низкой (группа 0). За нормальный уровень ТТГ принимались значения от 0,4 до 2,4 мМЕ/л (группа 1). Концентрация ТТГ от 2,5 до 3,9 мМЕ/л включительно соответствовала пограничному значению (группа 2), от 4,0 до 10,0 мМЕ/л — СГ при нормальном содержании св. Т₄ (группа 3). Концентрацию ТТГ более 10,0 мМЕ/л считали манифестным гипотиреозом при условии снижения уровня Т₄ св. (группа 4). Использовали также градацию больных по возрасту: группа 0 — юный возраст (18–24 года); группа 1 — молодой возраст (25–44 года); группа 2 — средний возраст (45–59 лет); группа 3 — пожилой возраст (60–74 года); группа 4 — старческий возраст (75–89 лет) и группа 5 — долгожители (90 лет и старше).

Результаты. Среди обследованных был 2231 (29,88%) мужчина и 5235 (70,12%) женщин. Возраст их составлял от 18 до 99 лет, в среднем — $55,09 \pm 17,14$ года. Средний возраст мужчин — $55,22 \pm 16,41$ года, женщин — $55,04 \pm 17,45$ года. Уровень ТТГ был от 0,00 до 100,00 мМЕ/л и в среднем составил 2,62 мМЕ/л, медиана — 1,73 (1,11–2,71) мМЕ/л. В общей группе больных 2,5 и 97,5 перцентили составили 0,10 и 8,88 мМЕ/л соответственно. У мужчин медиана ТТГ — 1,56 (0,97–2,31) мМЕ/л, у женщин — 1,82 (1,17–2,90) мМЕ/л.

У женщин концентрация ТТГ была значимо выше, чем у мужчин ($p < 0,0001$). У пациентов старших возрастных групп повышение уровня ТТГ выявляли несколько чаще. При анализе уровней ТТГ в возрастных подгруппах с учетом пола выявлены значимые различия между группами 2 (45–59 лет) и 3 (60–74 года). В обоих случаях содержание ТТГ было значимо выше у женщин, чем у мужчин ($p < 0,0001$). Повышение АТ к ТПО ассоциировано с более высокими уровнями ТТГ ($r = 0,117$, $p = 0,043$).

Заключение. В работе представлены результаты обследования большой когорты больных многопрофильного стационара Северо-Западного региона. СГ обнаружен у 9,78% обратившихся за помощью. Повышение уровня ТТГ ассоциировано с женским полом и старшим возрастом. Вероятно, умеренное увеличение концентрации ТТГ (4–6,9 мМЕ/л) в большинстве случаев не связано с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. У пожилых больных некоторое повышение уровня ТТГ возможно вследствие ряда других причин. Примерно в 40% случаев умеренное повышение уровня ТТГ обратимо, и при следующем измерении он, как правило, снижается до нормальных значений.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, уровень тиреотропного гормона, антитела к тиреоидной пероксидазе, старший возраст.

Вклад авторов: Волкова А.Р. — обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, утверждение рукописи для публикации; Дыгун О.Д. — обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных; Галкина О.В. — обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, выполнение лабораторных исследований, анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации; Бобрешова Т.Ю., Азизова К.В. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных; Эмануэль Ю.В. — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Волкова А.Р., Дыгун О.Д., Галкина О.В., Бобрешова Т.Ю., Азизова К.В., Эмануэль Ю.В. Выявляемость субклинического гипотиреоза и содержание антител к тиреоидной пероксидазе у больных многопрофильного стационара. Доктор.Ру. 2019; 10(165): 52–56. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-52-56



Detectability of Asymptomatic Hypothyroidism and Thyroperoxidase Antibodies Content in Patients from a Multidisciplinary In-patient Hospital

A.R. Volkova, O.D. Dygun, O.V. Galkina, T.Yu. Bobreshova, K.V. Azizova, Yu.V. Emanuel

I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6-8 Lev Tolstoy Str., 197022St. Petersburg, Russian Federation 197022

Objective: to identify the concentration of thyroperoxidase antibodies (anti-TPO) in patients with asymptomatic hypothyroidism (AH) irrespective of sex and age.

Азизова Каринэ Валентиновна — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: ejvcons@mail.ru

Бобрешова Тамара Юрьевна — клинический ординатор 2-го года обучения кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: ejvcons@mail.ru

Волкова Анна Ральфовна — д. м. н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: ejvcons@mail.ru
(Окончание на с. 53.)

Design: cross-sectional study.

Materials and Methods. 7,466 patients from various clinical units of I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University took part in the study. All patients were screened for thyroid-stimulating hormone (TSH) levels. If TSH level was > 4.0 MIU/l, free T4 was measured. TSH level below 0.4 MIU/l was considered a low value (group 0). TSH level of 0.4 to 2.4 MIU/l was normal (group 1). TSH concentration of 2.5 to 3.9 MIU/l (both inclusive) was a breakpoint (group 2), whereas 4.0 to 10.0 MIU/l denoted AT with normal free T4 (group 3). TSH concentration above 10.0 MIU/l was considered overt hypothyroidism with low free T4 (group 4). Also, patients were age-ranked: group 0 – juvenile patients (18–24 years old); group 1 – young patients (25–44 years old); group 2 – middle-aged patients (45–59 years old); group 3 – elderly patients (60–74 years old); group 4 – senile patients (75–89 years old), and group 5 – long-livers (90+ years old).

Results. There were 2,231 (29.88%) males and 5,235 (70.12%) females. The age of patients varied from 18 to 99 years, with the mean age being 55.09 ± 17.14 years. The mean age of the males was 55.22 ± 16.41 years old; that of females was 55.04 ± 17.45 years old. TSH level measured 0.00 to 100.00 MIU/l, with the mean value being 2.62 MIU/l (median: 1.73 (1.11–2.71) MIU/l). In general, 2.5 and 97.5 percentiles accounted for 0.10 and 8.88 MIU/l, respectively. The TSH median in males was 1.56 (0.97–2.31) MIU/l, whereas in females it made 1.82 (1.17–2.90) MIU/l.

TSH concentration in females was significantly higher than in males ($p < 0.0001$). Elevated TSH was diagnosed more often in elderly patients. When analysing TSH in age sub-groups vs. sex, significant differences were revealed between group 2 (45–59 years old) and group 3 (60–74 years old). In both cases, TSH levels in females was significantly higher than in males ($p < 0.0001$). Elevated thyroid peroxidase antibodies level was associated with higher TSH levels ($r = 0.117$, $p = 0.043$).

Conclusion. The article presents the results of a study enrolling a large group of patients from multidisciplinary in-patient clinics in the North-Western region. AH was diagnosed in 9.78% of patients seeking consultation. Elevated TSH levels were recorded mostly in females and elderly patients. It is likely that, in a majority of cases, moderate increase in TSH concentration (4–6.9 MIU/l) was not associated with autoimmune thyroid gland disorders. In elderly patients, slightly elevated TSH level may be caused by other conditions. Approximately in 40% of cases, moderate TSH elevation is reversible, and when measured again, it is usually normal.

Keywords: asymptomatic hypothyroidism, thyroid-stimulating hormone level, anti-TPO, senile age.

Contribution: Volkova, A.R. — thematic publications reviewing, study design, approval of the manuscript for publication; Dygun, O.D. — thematic publications reviewing, study design, collection of clinical materials, data processing, analysis and interpretation, statistical processing; Galkina, O.V. — thematic publications reviewing, study design, laboratory analyses, data analysis and interpretation, approval of the manuscript for publication; Bobreshova, T.Yu. and Azizova, K.V. — thematic publications reviewing, collection of clinical materials, data processing, analysis and interpretation; Emanuel, Yu.V. — study design, data analysis and interpretation, approval of the manuscript for publication.

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

For citation: Volkova A.R., Dygun O.D., Galkina O.V., Bobreshova T.Yu., Azizova K.V., Emanuel Yu.V. Detectability of Asymptomatic Hypothyroidism and Thyroperoxidase Antibodies Content in Patients from a Multidisciplinary In-patient Hospital. Doctor.Ru. 2019; 10(165): 52–56. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-52-56

Снижение функциональной активности щитовидной железы, так называемый субклинический гипотиреоз (СГ), часто выявляется, особенно у пациентов старших возрастных групп [1]. Диагноз гипотиреоза устанавливается при стойком повышении уровня ТТГ, оно должно быть подтверждено дважды с интервалом в 2–3 месяца.

Известно, что у 40% больных старшей возрастной группы возможна спонтанная нормализация содержания ТТГ при повторном измерении [2]. Это связано с физиологическими особенностями секреции ТТГ. Известно, что пик его секреции приходится на ночные и утренние часы, после полудня концентрация ТТГ может несколько снижаться [3, 4]. Супрессия ТТГ в гипофизе осуществляется с помощью свободного трийодтиронина (Т3 св.), который образуется путем периферической конверсии из свободного тироксина (Т4 св.). Периферическая конверсия Т4 в Т3 в гипофизе осуществляется дейодиназой 2-го типа [5].

Как правило, причиной гипотиреоза в йодобеспеченной популяции является исход аутоиммунного тиреоидита (АИТ) [6]. Известно, что активность дейодиназы 2-го типа в определенной степени может подавляться у пациентов с тяжелыми соматическими заболеваниями, в острых ситуациях, в условиях ацидоза, снижения скорос-

ти клубочковой фильтрации, при приеме ряда лекарственных препаратов (глюкокортикостероидов, амиодарона, рентгеноконтрастных веществ) [1]. Поэтому у пожилых коморбидных пациентов некоторое повышение уровня ТТГ не всегда является исходом АИТ. Формирование стойкого гипотиреоза, как правило, ассоциировано с высокими значениями антитиреоидных антител (АТ) и более высокими значениями ТТГ [7].

Клиническая значимость СГ до сих пор оспаривается. Известно, что СГ становится фактором сердечно-сосудистого риска. Снижение функциональной активности щитовидной железы связано с инсулинорезистентностью, гипергомоцистеинемией, дислипидемией. Однако нет убедительных данных об эффективности заместительной терапии СГ препаратами тироксина в крупных исследованиях по изучению сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СГ [8]. В литературе имеются данные о том, что сердечно-сосудистые исходы ассоциированы с уровнем ТТГ более 7 мМЕ/л, и лечение СГ препаратами левотироксина эффективно и целесообразно в группе больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В соответствии с существующими рекомендациями, вопрос о тактике лечения СГ у пожилых коморбидных

Галкина Ольга Владимировна — к. б. н., заведующая лабораторией биохимического гомеостаза Научно-исследовательского института нефрологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: ejvcons@mail.ru

Дыгун Ольга Дмитриевна — ассистент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: ejvcons@mail.ru

Эмануэль Юлия Владимировна — к. м. н., доцент кафедры неврологии и мануальной медицины факультета последипломного обучения ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: ejvcons@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 52.)

пациентов решается индивидуально [9]. Вероятно, группы больных с СГ неоднородны, и представляется актуальной стратификация пациентов с СГ для оптимизации последующей лечебной тактики.

Изучение содержания АТ к тиреоидной пероксидазе (ТПО) у больных СГ очень важно, так как повышение концентрации АТ к ТПО является надежным предиктором стойкого гипотиреоза. Известно, что АТ к ТПО фиксируют комплемент и опосредуют реакции антителозависимой клеточной цитотоксичности [10]. АТ к ТПО не выявляются у здоровых людей, распознают один и тот же иммунодоминантный регион на молекуле ТПО.

В крупных эпидемиологических исследованиях показано, что АТ к ТПО ассоциированы с женским полом, старшим возрастом и повышением уровня ТТГ. АТ к тиреоглобулину (ТГ) сейчас не используются для диагностики АИТ. В настоящее время хорошо изучена эпитопная специфичность АТ к ТГ. Известно, что ТГ презентует около 40 антигенных детерминант [11]. Часть АТ к ТГ формируются в онтогенезе, выявляются в норме и поддерживают иммунологическую толерантность. Поэтому определение концентрации АТ к ТГ не всегда отражает иммунопатологический процесс и менее эффективно для диагностики АИТ.

Таким образом, представляется важным изучение АТ к ТПО у пациентов с СГ различного пола и возраста, оно позволит выделить группу больных, у которых гипотиреоз не является стойким, не ассоциирован с сердечно-сосудистыми рисками и, вероятно, не требует активного лечения.

Цель исследования: определить концентрацию АТ к ТПО у больных СГ различного пола и возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в 2017 году. В него включены 7466 пациентов различных клинических подразделений Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Исследование было одобрено этическим комитетом ПСПбГМУ. Все больные подписали информированное согласие на процедуры обследования в клиниках ПСПбГМУ.

У всех пациентов проводили скрининговое определение уровня ТТГ. При повышении его $\geq 4,0$ мМЕ/л измеряли концентрацию Т4 св. СГ считали уровень ТТГ от 4,0 до 10,0 мМЕ/л при нормальном содержании Т4 св.

Сведения о возрасте и гендерной принадлежности участников получали из базы данных клинических подразделений ПСПбГМУ (медицинская информационная система qMS от СП.АРМ).

Уровень ТТГ определяли методом ИФА реагентами 3-го поколения с использованием анализатора Beckman Coulter (США). При измерении с помощью данной методики ложно завышенные концентрации ТТГ (макро-ТТГ) автоматически не учитывались.

Уровень ТТГ менее 0,4 мМЕ/л считался низким (группа 0). За нормальный уровень ТТГ принимались значения от 0,4 до 2,4 мМЕ/л (группа 1). Концентрация ТТГ от 2,5 до 3,9 мМЕ/л включительно соответствовала пограничному значению (группа 2), от 4,0 до 10,0 мМЕ/л — СГ при нормальном содержании св. Т4 (группа 3). Концентрацию ТТГ более 10,0 мМЕ/л считали манифестным гипотиреозом при условии снижения уровня Т4 св. (группа 4).

Уровень Т4 св. измеряли с помощью Access Immunoassay Systems (США). Референсный интервал для Т4 св. — 7,8–14,3 пмоль/л. Содержание АТ к ТПО определялось при помо-

щи Orgentec Anti-TPO ELISA (Германия) методом ИФА (референсный диапазон — 0–75 МЕ/мл).

В соответствии с классификацией ВОЗ, использовали градацию больных по возрасту [12]: группа 0 — юный возраст (18–24 года); группа 1 — молодой возраст (25–44 года); группа 2 — средний возраст (45–59 лет); группа 3 — пожилой возраст (60–74 года); группа 4 — старческий возраст (75–89 лет) и группа 5 — долгожители (90 лет и старше).

Для статистической обработки данных использовали программный пакет SAS Enterprise Guide 6.1 (США). Несмотря на большой объем выборки, исследуемые параметры имели ненормальное распределение (негауссовское) в соответствии с критериями Колмогорова — Смирнова, поэтому применялись непараметрические критерии Манна — Уитни в случае двух переменных и критерии Краскелла — Уоллеса в случае трех и более группирующих. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Категориальные данные были описаны с помощью частот и процентов. Для анализа использовались таблицы сопряженности и методы χ^2 или чувствительный критерий Фишера в случае малого числа наблюдений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследованных был 2231 (29,88%) мужчина и 5235 (70,12%) женщин. Возраст их составлял от 18 до 99 лет, в среднем — $55,09 \pm 17,14$ года. Средний возраст мужчин — $55,22 \pm 16,41$ года, женщин — $55,04 \pm 17,45$ года. Группы мужчин и женщин были сопоставимы по возрасту, какие-либо значимые различия не выявлены ($p = 0,67$).

Уровень ТТГ был от 0,00 до 100,00 мМЕ/л и в среднем составил 2,62 мМЕ/л, медиана — 1,73 (1,11–2,71) мМЕ/л. В общей группе больных 2,5 и 97,5 процентиля составили 0,10 и 8,88 мМЕ/л соответственно. У мужчин медиана ТТГ — 1,56 (0,97–2,31) мМЕ/л, у женщин — 1,82 (1,17–2,90) мМЕ/л. У женщин концентрация ТТГ была значимо выше, чем у мужчин ($p < 0,0001$).

В таблице 1 представлены медианы содержания ТТГ в различных возрастных группах.

При сравнении уровней ТТГ в различных возрастных группах были выявлены значимые различия: между группой 1 и группами 3 и 4 ($p = 0,006$ и $p = 0,0003$ соответственно),

Таблица 1

Медиана содержания тиреотропного гормона (ТТГ) у больных различных возрастных групп

Возрастные группы (годы)	Количество больных, n (%)	Медиана содержания ТТГ, мМЕ/л
Группа 0 (18–24)	452 (6,05)	1,83 (1,23–2,75)
Группа 1 (25–44)	1532 (20,52)*, **	1,64 (1,09–2,46)
Группа 2 (45–59)	2065 (27,66)***, #	1,66 (1,08–2,54)
Группа 3 (60–74)	2450 (32,82)	1,77 (1,11–2,91)
Группа 4 (75–89)	933 (12,50)	1,89 (1,15–3,01)
Группа 5 (90 и более)	34 (0,45)	1,84 (1,10–2,95)

Примечания:

1) отличия от группы 3 статистически значимы: (*) — $p = 0,006$; (***) — $p = 0,003$;

2) отличия от группы 4 статистически значимы: (**) — $p = 0,0003$; (#) — $p = 0,0002$.

между группой 2 и группами 3 и 4 ($p = 0,003$ и $p = 0,0002$ соответственно). Таким образом, у пациентов старших возрастных групп медиана уровня ТТГ была значимо выше, чем у лиц молодого и среднего возраста.

При анализе всего массива данных найдена слабая положительная корреляционная связь между уровнем ТТГ и возрастом ($r = 0,05$, $p < 0,0001$). При делении выборки по возрастным группам слабая корреляция обнаружена только в возрастной группе 2 (45–59 лет): $r = 0,04$, $p = 0,04$.

Проанализирована также зависимость между возрастом больных и уровнем ТТГ в группах мужчин и женщин. У мужчин группы 0 концентрации ТТГ значимо отличались от таковых у мужчин групп 2 и 3: 2,01 (1,21–2,74) мМЕ/л против 1,44 (0,91–2,15) и 1,45 (0,94–2,23) мМЕ/л соответственно, в обоих случаях $p < 0,0001$. Кроме того, у мужчин группы 4 уровень ТТГ значимо отличался от показателей у мужчин групп 2 и 3: 1,75 (1,11–2,96) мМЕ/л против 1,44 (0,91–2,15) и 1,45 (0,94–2,23) мМЕ/л соответственно, в обоих случаях $p = 0,002$.

Существенные различия в содержании ТТГ выявлены между женщинами группы 1 и групп 3 и 4: 1,65 (1,11–2,51) мМЕ/л против 1,95 (1,22–3,23) ($p < 0,0001$) и 1,94 (1,17–3,07) ($p = 0,001$) соответственно; а также между участницами групп 2 и 3 (1,80 (1,17–2,73) мМЕ/л), $p = 0,0005$). Таким образом, у пациентов старших возрастных групп повышение концентрации ТТГ наблюдали несколько чаще.

При анализе уровней ТТГ в возрастных группах в зависимости от пола найдены значимые различия между мужчинами и женщинами в группах 2 (45–59 лет) и 3 (60–74 года). В обоих случаях уровни ТТГ были значимо выше у женщин, чем у мужчин ($p < 0,0001$).

В дальнейшем все пациенты были сгруппированы в зависимости от уровня ТТГ в соответствии с существующими рекомендациями (как указано ранее) (табл. 2).

Как видно из представленных данных, нормальная концентрация ТТГ (0,4–2,4 мМЕ/л) значимо чаще встречалась у мужчин, чем у женщин. Высоконормальное содержание ТТГ, субклинический и манифестный гипотиреоз значимо чаще выявляли у женщин ($p < 0,05$).

Представлялось актуальным изучить распределение уровней ТТГ в группе больных СГ. Их общее число — 730. Как указывалось ранее, по литературным данным, у большинства пациентов с СГ уровень ТТГ — от 4,0 до 7,0 мМЕ/л [13]. Более того, по результатам проспективных наблюдений, рост уровня ТТГ более 7,0 мМЕ/л имеет клиническую значимость и ассоциирован с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [14]. Поэтому среди больных с СГ была выделена группа пациентов с содержанием

ТТГ от 4,0 до 6,9 мМЕ/л. Такие показатели зафиксированы у 578 (79,18%) больных.

Согласно литературным данным, основная причина возникновения гипотиреоза, как субклинического, так и манифестного, в йодобеспеченной популяции — исход АИТ. Главный маркер его — АТ к ТПО [6]. Известно, что АТ к ТПО обладают цитолитической активностью и являются предиктором формирования стойкого гипотиреоза.

АТ к ТПО определяли у 304 пациентов с СГ различного пола и возраста: у 146 таких больных они выявлялись, у 158 не выявлялись. Клинико-лабораторные показатели больных СГ в зависимости от наличия/отсутствия антитиреоидных АТ представлены в таблице 3.

Результаты корреляционного анализа показали, что повышение АТ к ТПО ассоциировано с более высокими уровнями ТТГ ($r = 0,117$, $p = 0,043$). Таким образом, АТ к ТПО отражают формирование иммунологических нарушений в ткани щитовидной железы и являются надежным предиктором стойкого гипотиреоза.

Представлялось важным проанализировать содержание АТ к ТПО у пациентов с СГ с различной степенью повышения уровня ТТГ. Поэтому их распределили на группы с умеренным (4,0–6,9 мМЕ/л) и диагностически значимым ($\geq 7,0$ мМЕ/л) увеличением этого показателя. Данные представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, в группе больных СГ без АТ к ТПО в 73,42% случаев наблюдалось умеренное повышение уровня ТТГ (4,0–6,9 мМЕ/л). В группе пациентов с СГ с диагностически значимым повышением АТ к ТПО различные диапазоны значений ТТГ выявлялись с одинаковой вероятностью.

Таблица 2

Распределение обследованных больных в зависимости от уровня тиреотропного гормона (ТТГ) гипофиза, n (%)

Группы больных по уровню ТТГ, мМЕ/л	Количество больных	Мужчины	Женщины
0 (< 0,4)	339 (4,54)	109 (4,89)	230 (4,39)
1 (0,4–2,4)	4995 (66,90)	1653 (74,09)	3342 (63,84)*
2 (2,5–3,9)	1253 (16,78)	282 (12,64)	971 (18,55)*
3 (4,0–10,0)	730 (9,78)	154 (6,90)	576 (11,00)*
4 (> 10,0)	149 (2,00)	33 (1,48)	116 (2,22)*

* $P < 0,05$.

Таблица 3

Клинико-лабораторные показатели больных субклиническим гипотиреозом в зависимости от наличия/отсутствия антитиреоидных антител (АТ к ТПО)

Показатели	Отрицательные АТ к ТПО (≤ 75 МЕ/мл) (n = 158)	Положительные АТ к ТПО (> 75 МЕ/мл) (n = 146)	P
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	5,48 [4,69; 7,18]	6,18 [4,94; 8,26]	0,0091
Возраст, годы	58,46 ± 16,92	61,03 ± 15,14	0,16
Мужчины (n = 65)/женщины (n = 239)	39 (24,68%)/119 (75,32%)	26 (17,81%)/120 (82,19%)	–
Свободный трийодтиронин, пмоль/л	4,70 [4,20; 5,20]	4,60 [4,00; 5,10]	0,46
Свободный тироксин, пмоль/л	10,70 [9,40; 12,10]	10,30 [9,00; 12,00]	0,18

Содержание антитиреоидных антител (АТ к ТПО) у больных субклиническим гипотиреозом с различными уровнями тиреотропного гормона (ТТГ), n (%)

АТ к ТПО	Умеренное повышение уровня ТТГ (4,0–6,9 мМЕ/л) (n = 201)	Диагностически значимое повышение уровня ТТГ ($\geq 7,0$ мМЕ/л) (n = 103)	P
Отрицательные (≤ 75) (n = 158)	116 (73,42)	42 (26,58)	0,005
Положительные (> 75) (n = 146)	85 (58,22)	61 (41,78)	0,620

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе представлены результаты обследования большой когорты больных многопрофильного стационара Северо-Западного региона. Субклинический гипотиреоз выявлен у 9,78% обратившихся за помощью. Повышение уровня ТТГ ассоциировалось с женским полом и старшим возрастом. Вероятно, умеренное повышение концентрации ТТГ (4–6,9 мМЕ/л) в большинстве случаев не связано с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. У пожилых больных некоторое увеличение уровня ТТГ возможно вследствие ряда других причин (легкого ацидоза, снижения скорости клубочковой фильтрации, активности дейодиназы

2-го типа, влияния лекарственных препаратов). По литературным данным, примерно в 40% случаев умеренное повышение уровня ТТГ обратимо, и при следующем измерении он, как правило, снижается до нормальных значений [2].

Таким образом, стойкий гипотиреоз у больных, обратившихся за помощью, вероятно, характеризуется более высокими показателями ТТГ (более 7 мМЕ/л) и наличием антитиреоидных антител. Умеренное повышение уровня ТТГ (4,0–6,9 мМЕ/л), особенно у пожилых больных, скорее всего, не является клинически значимым, не отражает иммунопатологический процесс в щитовидной железе и не требует заместительной терапии тиреоидными гормонами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Braverman L.E., Cooper D. Werner and Ingbar's The Thyroid: a fundamental and clinical text. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012: 187–202.
- Lee M.W., Shin D.Y., Kim K.J., Hwang S., Lee E.J. The biochemical prognostic factors of subclinical hypothyroidism. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2014; 2(29): 154–62. DOI: 10.3803/EnM.2014.29.2.154
- Ehrenkranz J., Bach P.R., Snow G.L., Schneider A., Lee J.L., Ilstrup S. et al. Circadian and circannual rhythms in thyroid hormones: determining the TSH and free T4 reference intervals based upon time of day, age, and sex. *Thyroid*. 2015; 25(8): 954–61. DOI: 10.1089/thy.2014.0589
- Ikegami K., Refetoff S., Van Cauter E., Yoshimura T. Interconnection between circadian clocks and thyroid function. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019; 10(15): 590–600. DOI: 10.1038/s41574-019-0237-z
- Ortiga-Carvalho T.M., Chiamolera M.I., Pazos-Moura C.C., Wondisford F.E. Hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Comprehensive Physiology*. 2016; 6(3): 1387–428. DOI: 10.1002/cphy.c150027
- Шестакова Т.П. Субклинический гипотиреоз — современный взгляд на проблему. *Рус. мед. журн.* 2016; 24(1): 6–8. [Shestakova T.P. Subklicheskii gipotireoz — sovremenniy vzglyad na problemu. *Rus. med. zhurn.* 2016; 24(1): 6–8. (in Russian)]
- Климкович Н.М., Переславцева Е.Г., Чурина О.Г. Лабораторные маркеры прогрессирования субклинического гипотиреоза в гипотиреоз по результатам лабораторного скрининга в г. Хабаровске. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2017; 2(72): 27–30. [Klimkovich N.M., Pereslavtseva E.G., Churina O.G. Laboratornye markery progressirovaniya subklicheskogo gipotireoza v gipotireoz po rezul'tatam laboratornogo skrininga v g. Khabarovske. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka*. 2017; 2(72): 27–30. (in Russian)]
- Peeters R.P. Subclinical hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(26): 2556–65. DOI: 10.1056/NEJMcp1611144
- Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению гипотиреоза у взрослых. *Клин. и эксперим. тиреологическая*. 2012; 8(3): 9–16. [Fadeev V.V. Po materialam klinicheskikh rekomendatsiy Amerikanskoj assotsiatsii klinicheskikh endokrinologov i Amerikanskoj tireoidnoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu gipotireoza u vzroslykh. *Klin. i eksperim. tireoidologiya*. 2012; 8(3): 9–16. (in Russian)]
- McLachlan S.M., Rapoport B. Thyroid autoantibodies display both "original antigenic sin" and epitope spreading. *Front. Immunol.* 2017; 8: 1845. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01845
- Kong Y., Brown N.K., Morris G.P., Flynn J.C. The essential role of circulating thyroglobulin in maintaining dominance of natural regulatory T cell function to prevent autoimmune thyroiditis. *Horm. Metab. Res.* 2015; 47(10): 711–20. DOI: 10.1055/s-0035-1548872
- Naja S., El Din Makhlof M.M., Chehab M.A.H. An ageing world of the 21st century: a literature review. *Int. J. Community Med. Public Health*. 2017; 4(12): 4363–9. DOI: 10.18203/2394-6040.ijcmph20175306
- Biondi B., Cappola A.R., Cooper D.S. Subclinical hypothyroidism: a review. *JAMA*. 2019; 322(2): 153–60. DOI: 10.1001/jama.2019.9052
- Floriani C., Gencer B., Collet T.H., Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Eur. Heart J.* 2018; 39(7): 503–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx050



Новые методы выявления антифосфолипидных антител

О.Ю. Ткаченко¹, С.В. Лапин¹, А.В. Мазинг¹, Т.В. Блинова¹, С.Е. Бутина², В.Л. Эмануэль^{1,2}

¹ Научно-методический центр по молекулярной медицине; Россия, г. Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

Цель обзора: освещение представлений о современных методах выявления антифосфолипидных антител (АФА) в крови.

Основные положения. В настоящее время в большинстве клинических лабораторий уровень АФА измеряют методом иммуноферментного анализа с помощью специальных тест-систем, которые имеют ряд серьезных недостатков. Преимущества новых методов выявления АФА — улучшение параметров сорбции антигенов, автоматизация, мультиплексный подход. Хемилюминесцентные анализаторы позволяют добиться очень высокой точности при измерении высоких титров АФА и в диагностике антифосфолипидного синдрома демонстрируют чувствительность, достигающую 100%, при специфичности 72,3%. Мультиплексный лайн-дот быстрее и эффективнее выявляет женщин с наличием сразу трех видов АФА и дает возможность выделить среди них группу наибольшего риска осложнений беременности. Этот тест также обнаруживает антитела к домену 1 β_2 -гликопротеина I.

Заключение. Новые методы обнаружения АФА могут повысить точность диагностики аутоиммунных заболеваний.

Ключевые слова: антифосфолипидные антитела, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка, иммуноферментный анализ, мультиплексный лайн-дот, хемилюминесцентный анализ.

Вклад авторов: Ткаченко О.Ю. — обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных; Лапин С.В. — обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, выполнение работ по контролю качества исследований; Мазинг А.В. — обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, выполнение лабораторных исследований, анализ и интерпретация данных, оформление результатов рукописи для печати; Блинова Т.В. — обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, выполнение лабораторных исследований, анализ и интерпретация данных, оформление результатов рукописи для печати; Бутина С.Е. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных; Эмануэль В.Л. — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Ткаченко О.Ю., Лапин С.В., Мазинг А.В., Блинова Т.В., Бутина С.Е., Эмануэль В.Л. Новые методы выявления антифосфолипидных антител. Доктор.Ру. 2019; 10(165): 57–62. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-57-62

New Methods for Detecting Antiphospholipid Antibodies

O.Yu. Tkachenko¹, S.V. Lapin¹, A.V. Mazing¹, T.V. Blinova¹, S.E. Butina², V.L. Emanuel^{1,2}

¹ Research Guidance Center for Molecular Medicine; 6-8 Lev Tolstoy St., Bldg. 28, St. Petersburg, Russian Federation 197022

² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 6-8 Lev Tolstoy St. Bldg. 28, St. Petersburg, Russian Federation 197022

Objective of the Review: To describe the understanding of current methods for detecting antiphospholipid antibodies (aPL) in the blood.

Key Points: At present, in most clinical laboratories the aPL level is measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using special test systems, which have serious drawbacks. The advantages of new methods for detecting aPL include improved antigen sorption, automation of the procedure, and multiplexing. A chemiluminescent assay is a highly precise technology for measuring high aPL titers, achieving up to 100% sensitivity and 72.3% specificity in diagnosing antiphospholipid syndrome. Multiplex line/dot blots permit faster and more effective identification of women with all three types of aPL, and make it possible to single out those at highest risk for complications of pregnancy. They also detect antibodies to domain 1 of β_2 -glycoprotein I.

Conclusion: New methods for detecting aPL may improve the accuracy of diagnostics for autoimmune disorders.

Keywords: antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus, enzyme-linked immunosorbent assay, multiplex line/dot, chemiluminescent assay.

Contribution: Tkachenko O.Yu. — thematic publications reviewing, study design, a set of clinical material, data review, analysis and interpretation, statistical data processing; Lapin S.V. — thematic publications reviewing, study design, research quality control; Mazing A.V. — thematic publications reviewing, study design, laboratory tests, data analysis and interpretation, manuscript preparation; Blinova T.V. — thematic publications reviewing, study design, laboratory tests, data analysis and interpretation, manuscript preparation; Butina S.E. — thematic publications reviewing, a set of clinical material, data review, analysis and interpretation; Emanuel V.L. — study design, data analysis and interpretation, article reviewing.

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

For citation: Tkachenko O.Yu., Lapin S.V., Mazing A.V., Blinova T.V., Butina S.E., Emanuel V.L. New Methods for Detecting Antiphospholipid Antibodies. Doctor.Ru. 2019; 10(165): 57–62. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-57-62

Блинова Татьяна Владимировна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ по молекулярной медицине. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, корп. 28. eLIBRARY.RU SPIN: 1637-4357. E-mail: vblinova@list.ru
Бутина София Евгеньевна — студентка 6-го курса, член студенческого научного общества ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, корп. 28. E-mail: ejvcons@mail.ru
(Окончание на с. 58.)



Данный обзор имеет своей целью освещение представлений о современных методах выявления антифосфолипидных антител (АФА) в крови. АФА — семейство антител, которые взаимодействуют с фосфолипидами, фосфолипидно-белковыми комплексами и фосфолипидсвязывающими, или кофакторными, белками. Патогенетически значимые АФА связываются со скрытым эпитопом кофакторных белков, т. е. связывание аутоантител и белков является конформационно-зависимым. Естественный антикоагулянт иммунорегулирующий белок β_2 -гликопротеин I — наиболее полно изученный кофактор АФА, который при взаимодействии с фосфолипидами изменяет конформацию и экспонирует неоэпитоп в домене 1 [1]. Реже выявляются антитела к другим плазменным белкам, способным менять конформацию при взаимодействии с фосфолипидным бислоем, в том числе к протромбину и аннексину V.

Отдельно рассматривают АФА к отрицательно заряженным и нейтральным фосфолипидам, в том числе к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину, аннексину, протромбину, фосфатидилглицеролу, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте, фосфатидилхолину и др. Однако АФА часто встречаются при инфекционных процессах, поэтому их обнаружение является низкоспецифичным.

Обычно АФА выявляют с помощью иммунометрических тестов, а также функционального коагуляционного теста, известного как тест на наличие волчаночного антикоагулянта (ВАК) [2]. Это целый комплекс коагуляционных тестов, выявляющий подавление фосфолипидзависимых коагуляционных реакций под действием антител при отсутствии дефицита факторов свертывания крови [3].

Имеются сведения о высокой частоте развития тромбозов и привычного невынашивания беременности у лиц с положительным результатом анализа на наличие АФА в сыворотке крови [4]. Основными тромбогенными механизмами считают взаимодействие АФА с системой плазменного гемостаза и системой антикоагулянтов, однако установлено также воздействие аутоантител на тромбоциты и эндотелиоциты.

Исследовано *in vitro* и *in vivo* множество моделей действия аутоантител, которые могут нарушить процесс коагуляции как напрямую, так и опосредованно — влияя на иммунные, стромальные, эндотелиальные, плацентарные клетки, что вызывает широкий спектр патогенных реакций. Отмечена способность АФА реагировать с фосфолипидсвязывающими белками на мембранах разных типов клеток, что приводит в конечном счете к их активации [4]. При ассоциированном с АФА невынашивании беременности они взаимодействуют с человеческим трофобластом, что обуславливает повреждение клеток и усиливает апоптоз, ингибирует пролиферацию, формирование синцития, снижает выработку хорионического гонадотропина, нарушает секрецию факторов роста и ослабляет естественные инвазивные свойства.

Определение уровня АФА входит в критерии диагностики системной красной волчанки (СКВ), разработанные

Международной коллаборацией клиник по проблеме СКВ (англ. Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC) и пересмотренные в 2012 г. [5], а также в критерии диагностики антифосфолипидного синдрома (АФС) [2]. Серологический маркер СКВ в рекомендациях SLICC — уровень антител к кардиолипину. Для диагностики АФС выявляют антител к кардиолипину (IgG и IgM) к кардиолипину, а также антитела (IgG и IgM) к β_2 -гликопротеину I. Диагноз АФС ставят при обнаружении антител (IgG/IgM) к кардиолипину и ВАК при повторном исследовании спустя 12 недель, причем в среднем или высоком титре (≥ 40 U или выше 99-го перцентиля), что позволяет исключить наличие транзиторных АФА.

Большинство исследователей отмечает высокую частоту выявления АФА при многих заболеваниях: аутоиммунных (первичном билиарном циррозе, аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, ревматоидном артрите, синдроме Шегрена, системной склеродермии, целиакии и саркоидозе), инфекционных (гепатите С, ВИЧ-инфекции, парвовирусной, микоплазменной, стрептококковой инфекции, туберкулезе), лимфопролиферативных и онкологических. Однако АФА также иногда обнаруживаются у здоровых людей (у 10–12% пожилых и 1–2% молодых), у которых их наличие не приводит к развитию тромбозов и невынашиванию беременности [6–10]. В связи с этим предполагается, что для запуска патогенетических механизмов недостаточно наличия АФА — необходимо дополнительное воздействие, которое усугубляет тромбогенный эффект аутоантител [11]. Такое воздействие оказывают факторы сердечно-сосудистого риска (например, артериальная гипертензия, СД и ожирение), приобретенного тромботического риска (например, курение, оральная контрацепция и беременность), генетические факторы гиперкоагуляции (например, мутация в гене фактора V Лейдена или в гене фактора II, а также в генах протеинов C и S) и острые инфекции. Кроме того, действие АФА может быть обусловлено их эпитопной специфичностью. Недавно было показано, что антитела к β_2 -гликопротеину I подразделяются на антитела к домену 1, которые связаны с клиническими проявлениями АФС, и антитела к домену 4/5, которые чаще выявляются при инфекционных заболеваниях и ассоциированы с развернутой картиной АФС [12, 13]. В настоящий момент метод выявления патогенетически значимых АФА так и не разработан.

Таким образом, при определении риска развития тромбоза большое значение имеет спектр АФА. В нескольких исследованиях продемонстрирована тесная связь между спектром выявляемых АФА (ВАК, антитела к кардиолипину и β_2 -гликопротеину I) и клиническими проявлениями АФС. Так, V. Pengo и соавт. показали, что одновременное обнаружение нескольких АФА позволяет точнее определить риск развития тромбозэмболии или выкидыша [14]. Пациенты, у которых выявлены одновременно антитела к кардиолипину и β_2 -гликопротеину I в среднем или высоком титре и ВАК,

Лапин Сергей Владимирович — к. м. н., заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ по молекулярной медицине. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, корп. 28. eLIBRARY.RU SPIN: 9852-7501. E-mail: svlapin@mail.ru

Мазинг Александра Васильевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики НМЦ по молекулярной медицине. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, корп. 28. eLIBRARY.RU SPIN: 4458-4633. E-mail: alex_mazing@mail.ru

Ткаченко Ольга Юрьевна — врач клинко-диагностической лаборатории НМЦ по молекулярной медицине. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, корп. 28. eLIBRARY.RU SPIN: 6593-8770. E-mail: kachenie@mail.ru

Эмануэль Владимир Леонидович — д. м. н., профессор, академик Академии метрологии, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; директор НМЦ по молекулярной медицине. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, корп. 28. eLIBRARY.RU SPIN: 1177-4802. E-mail: vladimirem1@gmail.com (Окончание. Начало см. на с. 57.)

относятся к группе крайне высокого риска развития клинических проявлений.

В попытках количественно оценить вероятность развития тромбозов К. Отомо и соавт. в 2012 г. разработали диагностический комплекс, включающий 5 коагуляционных тестов для выявления ВАК и 6 ИФА-тестов для выявления антител (IgG/IgM) к кардиолипину, β_2 -гликопротеину I, фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу [15]. Для количественной оценки риска тромбоза S. Sciascia и соавт. в 2013 г. предложили шкалу GAPSS (англ. Global Anti-Phospholipid Syndrome Score) [16]. Она включает анализ нескольких комбинаций независимых факторов риска тромбоза, уточнение сердечно-сосудистых факторов риска, определение спектра АФА, а также других аутоантител (табл. 1). Шкала GAPSS позволяет рассматривать АФА не только как диагностический маркер АФС и СКВ, но и как предиктор развития тромбозов и патологии беременности.

ИММУНОФЕРМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ

В большинстве клинических лабораторий АФА выявляют методом ИФА с помощью специальных тест-систем [17]. В 2014 г. опубликованы рекомендации по определению уровня АФА методом количественного ИФА (табл. 2).

Они содержат информацию о типе анализируемой пробы, особенностях тестов, расчета референтного интервала и интерпретации результатов, но некоторые вопросы их практического использования остаются без ответа [18].

Таблица 1

Шкала оценки риска тромбоза при антифосфолипидном синдроме (Global Anti-Phospholipid Syndrome Score) [16]

Показатель	Оценка, баллы
Антитела к кардиолипину (IgG/IgM)	5
Антитела к β_2 -гликопротеину I (IgG/IgM)	4
Волчаночный антикоагулянт	4
Антитела к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу	3
Гиперлипидемия	3
Артериальная гипертензия	1

Таблица 2

Рекомендации Научного комитета по стандартизации Научного комитета по стандартизации (Международного общества тромбозов и гемостаза) (Scientific Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis) по выявлению антифосфолипидных антител с помощью твердофазных тест-систем [18]

Этап	Комментарий
1. Отбор пациентов	Не рекомендуется назначать исследование уровня антифосфолипидных антител пациентам без соответствующей клинической картины. Следует назначать тесты пациентам моложе 50 лет с венозной/артериальной тромбоземболией, тромбозами нетипичных локализаций и тромбозами/осложнениями беременности, ассоциированными с аутоиммунными заболеваниями
2. Забор крови	Сыворотка или бедная тромбоцитами плазма с цитратом натрия в концентрации 0,109 моль/л (3,2%). В случае использования биоматериала, не указанного производителем, тест должен быть валидирован. Образцы могут храниться при температуре +2...+8 °С в течение 2–3 дней; более длительное хранение должно осуществляться при температуре –20 °С и ниже. Следует избегать циклов замораживания-оттаивания биоматериала.
3. Выбор теста	Рекомендуются тесты для выявления антител к β_2 -гликопротеину I и зависимых антител к кардиолипину. В качестве антигена должен быть использован человеческий β_2 -гликопротеин I
4. Технические характеристики	Расхождения между результатами двух проведенных иммуноферментного анализа не должно превышать 20%, для автоматизированных систем — 10%. Контрольный образец из набора реагентов, как отрицательный, так и на верхней границе референтного материала, должен быть включен в каждое проведение теста. Хотя бы один положительный и отрицательный контрольный образец не из набора реагентов (коммерческий или биоматериал пациента) должен быть включен в каждое проведение теста. Результат теста считается ложным, если хотя бы один контрольный образец выходит за пределы допустимого диапазона. Настоятельно рекомендуется участие во внешней системе контроля качества. Пределы обнаружения должны определяться в отрицательном образце с тем же референтным интервалом, что и образцы пациентов. Образцы со значениями выше верхней границы аналитического диапазона должны быть разбавлены и повторно исследованы, или результат их исследования квалифицируется как «выше верхнего значения диапазона измерения». Аналогично поступают при значениях ниже нижней границы («ниже нижнего предела обнаружения») Следует интерпретировать пограничные результаты как сомнительные. Результаты тестов следует оценивать только при наличии тромбоза или осложнений беременности

Этап	Комментарий
5. Интерференции	Наличие ревматоидного фактора может приводить к ложноположительным результатам теста на антитела (IgM) к β_2 -гликопротеину I и кардиолипину. Рекомендуется избегать иктеричных, гемолитических, липемических образцов. Наличие гетерофильных антител, человеческих антител к клеткам животных и высокие уровни моноклональных иммуноглобулинов могут приводить к ложноположительным результатам
6. Двойной или однократный анализ образца	Ручной иммуноферментный анализ: повторное тестирование калибраторов, контрольных образцов и образцов пациентов. Автоматизированные платформы: оценить неточность; если она составляет менее 10%, может быть рассмотрено однократное тестирование образцов пациентов и контрольных образцов; следует дублировать анализ калибраторов
7. Стандарты и калибровка	Всегда необходимо определять соответствие первичному стандарту. Вторичные калибраторы могут использоваться в повседневной практике. В каждое проведение иммуноферментного анализа должна быть включена многоточечная калибровочная кривая (≥ 6 точек), охватывающая весь диапазон
8. Подсчет результатов	Нет доступных международных единиц. Результаты подсчитываются в соответствии с калибровочной шкалой теста. Низкие и высокие результаты представлены как «ниже предела обнаружения» или «выше верхнего значения диапазона измерения»
9. Референтный интервал	Использовать референтный интервал, рассчитанный для реагентов/приборов, используемых в лаборатории. Необходимо протестировать по меньшей мере 120 плазм или сывороток и рассчитать 99-й процентиль или подтвердить референтный интервал производителя на ограниченном количестве здоровых доноров (≥ 20). Референтный интервал производителя может быть использован, если статистический метод указан, а популяция доноров сопоставима с местным населением. Если это возможно, клинические лаборатории должны сопоставить референтные интервалы с клиническими проявлениями, связанными с тромбозом/осложнениями беременности, у местного населения
10. Интерпретация результатов и подготовка отчета	Результаты определения АФА следует интерпретировать с учетом клинической картины. Необходимо выяснить, являются ли результаты положительными или отрицательными, в соответствии с методом и референтным интервалом. Рассмотреть технические характеристики тест-системы. Подтвердить положительный результат через 12 недель и рассмотреть только устойчивые положительные результаты как клинически значимые. Выполнить все 3 анализа (на волчаночный антикоагулянт, антитела к β_2 -гликопротеину I и кардиолипину) для увеличения диагностической значимости. Интерпретировать комплексно. Подготовить отчет, включающий результаты анализа и интерпретацию результатов

Очевидно, что особенности сбора, хранения и обработки образцов биоматериала для ИФА менее критичны, чем для коагуляционных тестов. Однако результаты определения антител к β_2 -гликопротеину I и кардиолипину, полученные с помощью разных тест-систем в разных лабораториях, варьируют, несмотря на попытки стандартизации процесса тестирования. Различия в результатах возникают из-за методологических проблем при выполнении анализов, особенностей калибровки и отсутствия консенсуса в интерпретации положительных и отрицательных результатов. В своем недавнем исследовании мы проанализировали степень совпадения результатов применения двух тест-систем зарубежного производства для измерения уровней антител к β_2 -гликопротеину I и кардиолипину методом ИФА. В исследовании участвовали пациенты с ранним (развившимся в возрасте до 50 лет) острым некардиоэмболическим инсультом, с рецидивирующими тромбозами глубоких вен нижних конечностей, а также с привычным невынашиванием беременности ($n = 127$). Результаты применения тест-систем для выявления антител к β_2 -гликопротеину I совпали в 70% случаев, антител (IgG и IgM) к кардиолипину — соответственно в 88% и 70%. При сопоставлении количественных результатов применения тест-систем разных производителей для выявления АФА методом ИФА каппа Козна составила 0,045 для результатов выявления антител

к β_2 -гликопротеину I, 0,061 и 0,068 — соответственно для антител (IgM и IgG) к кардиолипину. Таким образом, степень совпадения результатов применения тест-систем разных производителей, популярных в российских лабораториях, оказалась низкой [19]. Так как высокая вариабельность результатов и низкая специфичность теста обуславливают спорную клиническую значимость АФА, целесообразно оценить преимущества новых методов, лишенных этих недостатков.

В течение последних лет были разработаны новые методы выявления АФА — методы твердофазного ИФА. Они основаны на новом подходе к сорбции антигена, обеспечивающем большую плотность антигена на твердофазном носителе. Связывание молекул β_2 -гликопротеина I в твердой фазе имеет решающее значение, поскольку определяет конформационное изменение белка, необходимое для связывания аутоантител.

ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЙ АНАЛИЗ

Автоматизированный хемилюминесцентный анализ считается альтернативой методу ИФА, но имеет ряд важных преимуществ [20]. Антитела, присутствующие в образце, связываются с твердой фазой, представленной магнитными частицами, которые покрыты антигеном. При добавлении реагентов, которые вызывают хемилюминесцентную реакцию, испускаемый свет измеряется оптической

системой прибора. Этот сигнал прямо пропорционален концентрации АФА в образце. Результаты сравнения диагностических характеристик хемилюминесцентного анализа и планшетного ИФА при выявлении АФА позволили сделать ряд заключений [21, 22]. Во-первых, полностью автоматизированные и компьютеризированные анализаторы значительно сокращают время работы. Во-вторых, хотя хемилюминесцентный анализ и менее чувствителен по сравнению с ИФА, он более эффективен для диагностики АФС. Это можно объяснить особенностями твердой фазы для сорбции антигена, поскольку, в отличие от полистероловых ИФА-планшетов, магнитные частицы обеспечивают большую площадь поверхности и плотность сорбции антигена. Кроме того, широкий диапазон концентраций АФА, определяемых с помощью автоматических анализаторов, обусловлен особенностями хемилюминесцентной реакции анализа, которая позволяет добиться очень высокой точности при измерении высоких титров АФА. Таким образом, в диагностике АФС хемилюминесцентные анализаторы демонстрируют чувствительность, достигающую 100%, при специфичности 72,3% [22].

МУЛЬТИПЛЕКСНЫЙ ЛАЙН-ДОТ

Мультиплексный лайн-дот (МЛД), а также мультиплексные методы с применением магнитных частиц способны обеспечить одновременное выявление нескольких АФА [23]. Особенность МЛД — использование гидрофобной мембраны из поливинилидендифторида. В отличие от твердой фазы, обычно имеющей слабый отрицательный заряд, пористая структура мембраны обладает высоким сродством к гидрофобной части фосфолипидов, что приводит к более плотному их распределению на поверхности мембраны, которая взаимодействует с кофакторами и специфическими аутоантителами. Это позволяет приблизить реакцию *in vitro* к физиологическим условиям связывания аутоантител и антигена, которые происходят *in vivo*.

В нашем недавнем исследовании мы проанализировали диагностическую ценность МЛД в постановке серологического диагноза АФС. Мы собрали биоматериал пациентов с тромбозами и невынашиванием беременности ($n = 127$) [24] и использовали тест-системы для выявления антител к кардиолипину и β_2 -гликопротеину I методом ИФА, МЛД — для выявления антител к кардиолипину, β_2 -гликопротеину I, аннексину V, протромбину, фосфатидной кислоте, фосфатидилглицеролу, фосфатидилинозитолу, фосфатидилхолину, фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину. При анализе частоты выявления средних и высоких титров антител к кардиолипину и β_2 -гликопротеину I метод МЛД оказался вдвое чувствительнее ИФА. В общей когорте пациентов чаще всего обнаруживались антитела к β_2 -гликопротеину I, фосфатидилсерину, кардиолипину, аннексину V, фосфатидной кислоте; у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей — антитела к фосфатидной кислоте (40%), фосфатидилсерину (33%), аннексину V (22,1%), протромбину (7,4%); у пациентов с острым инсультом — антитела к фосфатидной

кислоте (46,2%), фосфатидилсерину (37,2%), аннексину V (13,3%), фосфатидилинозитолу (8,9%), протромбину (8,9%), фосфатидилглицеролу (6,7%); у пациенток с акушерской патологией — антитела к аннексину V (26%), фосфатидилхолину (15,9%), фосфатидилглицеролу (13,6%), фосфатидной кислоте (13,5%), протромбину (9,4%), фосфатидилинозитолу (6,8%), фосфатидилэтаноламину (4,5%). У пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей и острым инсультом значительно чаще обнаруживались антитела (IgG и IgM) к фосфатидной кислоте и фосфатидилсерину (точный критерий Фишера, $p = 0,0093$, $OD = 0,2355$; $p = 0,0044$, $OD = 0,2308$).

Мы использовали МЛД для выявления АФА в группе пациенток с акушерской патологией и проанализировали спектр обнаруженных антител. Для этого мы разделили пациенток с первичным АФС на группы:

- 1) с положительным результатом анализа на ВАК, антитела к кардиолипину и β_2 -гликопротеину I;
- 2) с положительным результатом анализа на ВАК и антитела к β_2 -гликопротеину I и отрицательным результатом анализа на антитела к кардиолипину;
- 3) с положительным результатом анализа на один из видов антител (ВАК, антитела к кардиолипину или β_2 -гликопротеину I).

Метод МЛД выявляет больше пациентов с положительным результатом анализа на все 3 вида антител, позволяя более эффективно оценить риск развития патологии беременности и выделить группу наибольшего риска осложнений.

Еще одно преимущество этого теста для выявления АФА — возможность обнаружения антител к домену 1 β_2 -гликопротеина I. После связывания β_2 -гликопротеина I с отрицательно заряженными иммобилизованными анионными фосфолипидами посредством домена 5 домен 1 образует «верхнюю» часть открытой формы β_2 -гликопротеина I, которая взаимодействует с АФА. Благодаря высокой плотности гидрофильных участков фосфолипидов на мембране МЛД домены 4 и 5 участвуют в связывании иммобилизованных фосфолипидов и более не доступны для взаимодействия с АФА [25, 26].

Наши данные указывают на то, что МЛД для выявления АФА можно рекомендовать как эффективную мультипараметрическую тест-систему для одновременного полуколичественного обнаружения спектра АФА в одном образце. Уникальные свойства МЛД позволяют рассматривать его как инструмент для оценки риска развития клинических проявлений АФС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Информативность тест-систем для обнаружения антител к кардиолипину и β_2 -гликопротеину I методом иммуноферментного анализа в диагностике антифосфолипидного синдрома остается спорной ввиду сложности их стандартизации. В настоящем обзоре мы оценили возможности новых методов выявления антифосфолипидных антител, преимущества которых заключаются в улучшении параметров сорбции антигенов, автоматизации, мультиплексном подходе. Новые методы могут способствовать повышению точности диагностики аутоиммунных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. De Laat B., Derksen R.H., van Lummel M., Pennings M.T., de Groot P.G. Pathogenic anti-beta2-glycoprotein I antibodies recognize domain I of beta2-glycoprotein I only after a conformational change. *Blood*. 2006; 107(5): 1916–24. DOI: 10.1182/blood-2005-05-1943
2. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R. 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

3. Hoxha A., Ruffatti A., Mattia E., Meneghel L., Tonello M., Salvan E. et al. Relationship between antiphosphatidylserine/prothrombin and conventional antiphospholipid antibodies in primary antiphospholipid syndrome. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2015; 53(8): 1265–70. DOI:10.1515/cclm-2014-1129

4. Meroni P.L., Borghi M.O., Raschi E., Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011; 7(6): 330–9. DOI: 10.1038/nrrheum.2011.52
5. Inês L., Silva C., Galindo M., López-Longo F.J., Terroso G., Romão V.C. et al. Classification of systemic lupus erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics versus American College of Rheumatology criteria. A comparative study of 2,055 patients from a real-life, international systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res.* 2015; 67(8): 1180–5. DOI: 10.1002/acr.22539
6. Mankai A., Manoubi W., Ghozzi M., Melayah S., Sakly W., Ghedira I. High frequency of antiphospholipid antibodies in primary biliary cirrhosis. *J. Clin. Lab. Anal.* 2015; 29(1): 32–6. DOI: 10.1002/jcla.21723
7. Versini M. Thyroid autoimmunity and antiphospholipid syndrome: not such a trivial association. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2017; 8: 175. DOI: 10.3389/fendo.2017.00175
8. Abdel-Wahab N., Talathi S., Lopez-Olivo M.A., Suarez-Almazor M.E. Risk of developing antiphospholipid syndrome following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus.* 2018; 27(4): 572–83. DOI: 10.1177/0961203317731532
9. Tincani A., Taraborelli M., Cattaneo R. Antiphospholipid antibodies and malignancies. *Autoimmun. Rev.* 2010; 9(4): 200–2. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.04.001
10. Quémeñeur T., Lambert M., Hachulla E., Dubucquoi S., Caron C., Fauchais A.L. et al. Significance of persistent antiphospholipid antibodies in the elderly. *J. Rheumatol.* 2006; 33(8): 1559–62.
11. Meroni P.L., Chighizola C. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome (APS). *Rev. Med. Interne.* 2012; 33 (suppl. 2): A2–4. DOI: 10.1016/j.revmed.2012.09.010
12. Mahler M., Norman G.L., Meroni P.L., Khamashta M. Autoantibodies to domain 1 of beta 2 glycoprotein 1: a promising candidate biomarker for risk management in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun. Rev.* 2012; 12(2): 313–7. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.05.006
13. Chighizola C.B., Pregnotato F., Andreoli L., Bodio C., Cesana L., Comerio C. et al. Beyond thrombosis: anti-β2GPI domain 1 antibodies identify late pregnancy morbidity in anti-phospholipid syndrome. *J. Autoimmun.* 2018; 90: 76–83. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.02.002
14. Pengo V., Ruffatti A., Legnani C., Gresele P., Barcellona D., Erba N. et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8(2): 237–42. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x
15. Otomo K., Atsumi T., Amengual O., Fujieda Y., Kato M., Oku K. et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(2): 504–12. DOI: 10.1002/art.33340
16. Sciascia S., Sanna G., Murru V., Roccatello D., Khamashta M.A., Bertolaccini M.L. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52(8): 1397–403. DOI: 10.1093/rheumatology/kes388
17. Devreese K.M. Antiphospholipid antibody testing and standardization. *Int. J. Lab. Hematol.* 2014; 36(3): 352–63. DOI: 10.1111/ijlh.12234
18. Devreese K.M., Pierangeli S.S., de Laat B., Tripodi A., Atsumi T., Ortel T.L. Testing for antiphospholipid antibodies with solid phase assays: guidance from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2014; 12(5): 792–5. DOI: 10.1111/jth.12537
19. Ткаченко О.Ю., Лапин С.В., Лазарева Н.М., Шмонин А.А., Соловьева Л.Н., Бондарева Е.А. и др. Сравнительный анализ информативности тест-систем разных производителей для определения антифосфолипидных антител для диагностики антифосфолипидного синдрома Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62(1): 40–4. [Tkachenko O.Yu., Lapin S.V., Lazareva N.M., Shmonin A.A., Solov'eva L.N., Bondareva E.A. et al. Sravnitel'nyi analiz informativnosti test-sistem raznykh proizvoditelei dlya opredeleniya antifosfolipidnykh antitel dlya diagnostiki antifosfolipidnogo sindroma. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2017; 62(1): 40–4. (in Russian)]
20. Van Hoesche F., Persijn L., Decavele A.S., Devreese K. Performance of two new, automated chemiluminescence assay panels for anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies in the laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Int. J. Lab. Hematol.* 2012; 34(6): 630–40. DOI: 10.1111/j.1751-553X.2012.01448.x
21. Capozzi A., Lococo E., Grasso M., Longo A., Garofalo T., Misasi R. et al. Detection of antiphospholipid antibodies by automated chemiluminescence assay. *J. Immunol. Methods.* 2012; 379(1–2): 48–52. DOI: 10.1016/j.jim.2012.02.020
22. Noubouossie D., Valsamis J., Corazza F., Rozen L., Debaugnies F., Demulder A. An automated chemiluminescence immunoassay may detect mostly relevant IgG anticardiolipin antibodies according to revised Sydney criteria. *Acta Clin. Belg.* 2012; 67(3): 184–9. DOI: 10.2143/ACB.67.0.2062000
23. Egerer K., Roggenbuck D., Büttner T., Lehmann B., Kohn A., von Landenberg P. et al. Single-step autoantibody profiling in antiphospholipid syndrome using a multi-line dot assay. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13(4): R118. DOI: 10.1186/ar3421
24. Ткаченко О.Ю., Лапин С.В., Шмонин А.А., Соловьева Л.Н., Бондарева Е.А., Сельков С.А. и др. Анализ спектра антифосфолипидных антител у пациентов с тромбозами и привычным невынашиванием беременности Медицинская иммунология. 2018; 20(5): 753–62. [Tkachenko O.Yu., Lapin S.V., Shmonin A.A., Solov'eva L.N., Bondareva E.A., Sel'kov S.A. i dr. Analiz spektra antifosfolipidnykh antitel u patsientov s trombozami i privychnym nevydashivaniem beremennosti Meditsinskaya immunologiya. 2018; 20(5): 753–62. (in Russian)]
25. Roggenbuck D., Borghi M.O., Somma V., Büttner T., Schierack P., Hanack K. et al. Antiphospholipid antibodies detected by line immunoassay differentiate among patients with antiphospholipid syndrome, with infections and asymptomatic carriers. *Arthritis Res. Ther.* 2016; 18(1):111. DOI: 10.1186/s13075-016-1018-x
26. Nalli C., Somma V., Andreoli L., Büttner T., Schierack P., Mahler M. et al. Anti-phospholipid IgG antibodies detected by line immunoassay differentiate patients with anti-phospholipid syndrome and other autoimmune diseases. *Auto Immun. Highlights.* 2018; 9(1): 6. DOI: 10.1007/s13317-018-0106-0 

Семейные формы аутоиммунного полигланулярного синдрома 2-го типа: клинический случай

А.А. Ларина, Е.А. Трошина, М.Ю. Юкина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва



Клинический
случай



Clinical
Case

Цель статьи: описать клинический случай развития аутоиммунного полигланулярного синдрома (АПС) 2-го типа в ядерной семье с отягощенным по данному заболеванию анамнезом и продемонстрировать особенности присоединения новых компонентов АПС, а также ошибки, возможные при его диагностике.

Основные положения. Заболевание началось у пациентки с развития аутоиммунной неэндокринной патологии (витилиго) в раннем возрасте, в последующем присоединилось аутоиммунное заболевание щитовидной железы (хронический аутоиммунный тиреоидит) и был диагностирован АПС 3-го типа. Несмотря на отягощенную наследственность (мать пациентки страдает АПС 2-го типа), характерные жалобы и сочетанную аутоиммунную патологию, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность и, соответственно, АПС 2-го типа были диагностированы только через 4 года с момента появления первых симптомов. Длительное отсутствие правильного диагноза и адекватной заместительной гормональной терапии ухудшило качество жизни пациентки и увеличило риск развития аддисонического криза.

Заключение. Пациентам с аутоиммунной патологией требуется обследование для исключения не диагностированных ранее компонентов АПС, в особенности хронической надпочечниковой недостаточности и нарушений кальциевого обмена. В ядерных семьях с отягощенным по АПС анамнезом целесообразно провести иммунологическое и молекулярно-генетическое обследование всех родственников для определения риска развития АПС.

Ключевые слова: аутоиммунный полигланулярный синдром 2-го типа, семейные формы, хроническая надпочечниковая недостаточность, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1 типа.

Финансирование: работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда, номер проекта 17-75-30035.

Вклад авторов: Ларина А.А. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Трошина Е.А. — разработка концепции исследования, утверждение рукописи для публикации; Юкина М.Ю. — отбор, обследование и лечение пациентов, проверка критически важного содержания статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Ларина А.А., Трошина Е.А., Юкина М.Ю. Семейные формы аутоиммунного полигланулярного синдрома 2-го типа: клинический случай. Доктор.Ру. 2019; 10(165): 63–65. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-63-65

A Clinical Case of Type 2 Familial Polyglandular Autoimmune Syndrome

A.A. Larina, E.A. Troshina, M.Yu. Yukina

National Medical Research Center for Endocrinology (a Federal Government-funded Institution), Russian Ministry of Health; 11 Dmitry Ulyanova St., Moscow 117036

Objective of the Paper: To describe a clinical case of type 2 polyglandular autoimmune syndrome (PAS) in a nuclear family with a history of this disorder, to demonstrate ways in which new components of PAS may develop, and to outline possible errors in diagnosing this syndrome.

Key Points: This female patient presented with a non-endocrine autoimmune disorder (vitiligo) at an early age. Later she developed an autoimmune thyroid disorder (chronic autoimmune thyroiditis) and was diagnosed with type 3 PAS. Despite a family history (type 2 PAS in the patient's mother), typical complaints, and comorbid autoimmune diseases, the diagnosis of primary adrenal insufficiency and type 2 PAS was made four years after the onset of the first symptoms. The significant delay in diagnosis and prolonged lack of adequate hormone replacement therapy worsened the patient's quality of life and increased the risk of acute adrenal crisis.

Conclusion: Patients with autoimmune disorders require an examination to rule out previously undetected PAS components, especially chronic adrenal insufficiency and calcium metabolism disorders. In nuclear families with a history of PAS, immunological examination and molecular genetic analysis of all relatives should be performed in order to assess the risk of PAS.

Keywords: type 2 polyglandular autoimmune syndrome, familial types, chronic adrenal insufficiency, autoimmune thyroiditis, type 1 diabetes mellitus.

Financing: Sponsored by a grant from the Russian Science Foundation (Project 17-75-30035).

Contribution: Larina, A.A. — collection of clinical materials, data review, analysis and interpretation, manuscript preparation; Troshina, E.A. — study concept, approval of the manuscript for publication; Yukina, M.Yu. — patient selection, examination and management, review of critically important material.

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

For citation: Larina A.A., Troshina E.A., Yukina M.Yu. A Clinical Case of Type 2 Familial Polyglandular Autoimmune Syndrome. Doctor.Ru. 2019; 10(165): 63–65. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-63-65

Ларина Анна Александровна — научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117036, Россия, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. E-mail: doc.larina@gmail.com

Трошина Екатерина Анатольевна — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующая отделом терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117036, Россия, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. eLIBRARY.RU SPIN: 8821-8990. E-mail: troshina@inbox.ru

Юкина Марина Юрьевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117036, Россия, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. eLIBRARY.RU SPIN: 4963-8340. E-mail: kuroyoa@yandex.ru

Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС) представляют собой группу заболеваний, вызванных функциональной недостаточностью одновременно двух и более эндокринных желез вследствие их аутоиммунного поражения [1]. Выделяют АПС 1-го типа, распространенный среди детей, и АПС 2-го, 3-го и 4-го типов, которые манифестируют чаще во взрослом возрасте.

АПС 2-го типа — это сочетание хронической надпочечниковой недостаточности с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и/или СД 1 типа, а также другими аутоиммунными заболеваниями неэндокринного генеза. Распространенность АПС 2-го типа в популяции составляет около 1,4–4,5 случая на 100 тысяч человек. Дебют заболевания происходит в возрасте 20–60 лет, наиболее часто — в 30–40 лет. Женщины заболевают в 3–4 раза чаще мужчин.

Хотя АПС — полиэтиологическое заболевание, оно в первую очередь обусловлено наследственной предрасположенностью, вследствие чего может носить семейный характер, проявляясь у родственников в виде АПС или в виде отдельных его компонентов [2–4]. Кровные родственники пациентов с АПС находятся в группе повышенного риска развития этой аутоиммунной патологии и должны быть обследованы на предмет ее выявления.

Цель статьи: описать клинический случай развития АПС 2-го типа в ядерной семье с анамнезом, отягощенным по данному заболеванию, и продемонстрировать особенности присоединения новых компонентов АПС, а также ошибки, возможные при его диагностике.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В отделе терапевтической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России в октябре 2018 г. находилась на обследовании пациентка С., 42 лет, с диагнозом: *Аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа: первичная хроническая надпочечниковая недостаточность средней тяжести, медикаментозная компенсация. Первичный гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита, медикаментозная компенсация. Витилиго.*

Семейный анамнез пациентки отягощен по АПС 2-го типа: у матери диагностированы хроническая надпочечниковая недостаточность и первичный гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита.

Пациентка поступила в центр с жалобами на общую слабость, потемнение кожных покровов, снижение АД до 100/70 мм рт. ст.

Из анамнеза заболевания известно, что с подросткового возраста больная страдала витилиго. В 2007 г. (в возрасте 31 года) отметила появление пигментных пятен на лице, потемнение кожи в местах сгибов, в области трения одежды и послеожогового рубца, а также возникновение слабости, пристрастия к соленой пище, нарушение менструального цикла на фоне отмены пероральных контрацептивов (комбинации ципротерона ацетата с этинилэстрадиолом), которые принимала с 22 лет по поводу нарушения менструального цикла по типу олигоменореи после родов.

При обследовании в возрасте 31 года диагностирован первичный гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита (ТТГ — 6,9 мМЕ/л, уровень антител к тиреопероксидазе повышен). Диагностирован АПС 3-го типа.

Назначен левотироксин натрия в дозе 50 мкг/сут с последующим ее увеличением. На фоне терапии состояние несколько улучшилось, однако основные жалобы сохраня-

лись. Обследование для выявления хронической надпочечниковой недостаточности не проводилось.

В возрасте 34 лет на фоне вышеописанных жалоб у пациентки возникла аменорея, в связи с чем она была обследована по месту жительства. Установлено, что уровень адренкортикотропного гормона превысил 1250 пг/мл (норма < 46 пг/мл), содержание свободного кортизола в суточной моче составило 88 нмоль (норма — 24,8–496,8 нмоль). Заместительная терапия глюкокортикоидами не назначена, рекомендовано наблюдение.

Значительное ухудшение состояния пациентки отметила через 6 месяцев, когда появились тошнота, рвота, резко усилилась слабость, усугубилось потемнение кожных покровов, в связи с чем она была помещена в клинику эндокринологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

При обследовании выявлено повышение уровня ТТГ до 6,1 мМЕ/мл (норма — до 4 мМЕ/мл), свободного кортизола в суточной моче — до 81,9 нмоль. Проведена проба с пролонгированной формой тетракозактида, при которой не наблюдалось повышение уровня кортизола в крови: он составил 97 нмоль/л. На основании этих данных диагностирована первичная хроническая надпочечниковая недостаточность и диагноз изменен с АПС 3-го типа на АПС 2-го типа.

Пациентке назначили заместительную терапию глюкокортикоидами (кортизона ацетатом в дозе 50 мг/сут) и минералокортикоидами (флудрокортизоном в дозе 0,1 мг/сут). На фоне лечения состояние значительно улучшилось: уменьшилась слабость, посветлели кожные покровы, прошла тошнота.

В последующем по месту жительства медикаментозная терапия скорректирована: назначен гидрокортизон в дозе 15 мг/сут, флудрокортизон отменен, доза левотироксина натрия увеличена до 125 мкг/сут.

Состояние больной при поступлении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России расценивалось как удовлетворительное. ИМТ составил 32,9 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые оболочки — с участками депигментации в области предплечий и внутренней поверхности бедер; потемнение кожных покровов — в области кожных складок и межфаланговых суставов кистей. АД — 100/70 мм рт. ст.

В общем анализе крови признаки железодефицитной анемии не выявлены. В общем анализе мочи глюкозурии, кетонурии не обнаружено. По данным биохимического анализа крови уровень глюкозы составил 4,53 ммоль/л (норма — 3,1–6,0 ммоль/л), калия — 4,6 ммоль/л (норма — 3,5–5,1 ммоль/л), натрия — 142 ммоль/л (норма — 136–145 ммоль/л), хлора — 103 ммоль/л (норма — 98–107 ммоль/л), кальция общего — 2,34 ммоль/л (норма — 2,10–2,55 ммоль/л), кальция ионизированного — 1,07 ммоль/л (норма — 1,03–1,29 ммоль/л), железа — 31,8 мкмоль/л (норма — 9,0–30,4 мкмоль/л), ферритина — 120,8 нг/мл (норма — 15–160 нг/мл). Признаки нарушения углеводного, электролитного, а также кальциевого обмена отсутствовали.

Уровень ТТГ составил 0,518 мМЕ/л (норма — 0,25–3,50 мМЕ/л), ЛГ — 4,85 ЕД/л, дегидроэпиандростерон-сульфата — 0,1 мкмоль/л (норма — 2,68–9,23 мкмоль/л), ФСГ — 6,52 ЕД/л, эстрадиола — 1489,9 пмоль/л, инсулина — 38,6 мкМЕ/мл (норма — 2,3–26,4 мкМЕ/мл), ренина прямого — 159,7 мМЕ/мл (норма — 2,8–39,9 мМЕ/мл).

Терапия была скорректирована: увеличена доза глюкокортикоидов (гидрокортизона — до 22,5 мг/сут), назначены минералокортикоиды (флудрокортизон в дозе 0,05 мг/сут),

на фоне их приема выраженность симптомов уменьшилась, при обследовании через 12 дней уровень прямого ренина снизился до нормального — до 31,8 мМЕ/мл.

Проведено исследование серологических маркеров аутоиммунных заболеваний — ранее не манифестировавших компонентов АПС. Повышения титра антител к ткани поджелудочной железы не было: уровень антител к глутаматдекарбоксилазе — 0,6 ЕД/мл (норма — 0–1 ЕД/мл), к β -клеткам поджелудочной железы — 0,55 ЕД/мл (норма — 0–1 ЕД/мл), к инсулину — 2,06 ЕД/мл (норма — 0–10 ЕД/мл), к тирозинфосфатазе — менее 1 ЕД/мл (норма — 0–10 ЕД/мл), к транспортеру цинка 8 — менее 1 ЕД/мл (норма — 0–15 ЕД/мл). Повышение титра антител, характерных для целиакии, не обнаружено: уровень IgA к глиадину составил 2,36 МЕ/мл (норма — 0–12 МЕ/мл), IgA к тканевой трансглутаминазе — 0,78 МЕ/мл (норма — 0–10 МЕ/мл).

У пациентки отмечалось повышение титра антител к париетальным клеткам желудка до 28 ЕД/мл (норма — 0–10 ЕД/мл). Ей выполнена ЭГДС; диагностированы поверхностный антральный гастрит, гастропатия на фоне приема стероидных гормонов. В анализе крови признаки анемии не выявлены, однако констатирована необходимость дальнейшего тщательного наблюдения, так как пациентка находится в группе риска развития пернициозной анемии.

Проведено типирование HLA II класса, определен протективный гаплотип в отношении развития СД 1 типа, не оказывающий влияния на развитие надпочечниковой недостаточности: DRB1*15-DQA1*102-DQB1*602-8.

Учитывая отсутствие антител — маркеров СД 1 типа, а также наличие протективного гаплотипа в отношении данного заболевания, с большой долей вероятности можно предполагать, что нарушение углеводного обмена аутоиммунного генеза (англ. latent autoimmune diabetes of adults) у данной пациентки не разовьется. Однако из-за ожирения I степени в сочетании с инсулинорезистентностью высок риск возникновения СД 2 типа. При выписке больной даны рекомендации по коррекции питания, увеличению физической нагрузки, назначен метформин.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай иллюстрирует ступенчатое развитие АПС 2-го типа и погрешности в его диагностике.

Заболевание началось у пациентки с развития аутоиммунной неэндокринной патологии (витилиго) в раннем возрасте, затем присоединилось аутоиммунное заболевание щитовидной железы (хронический аутоиммунный тиреоидит), после чего был диагностирован АПС 3-го типа.

Манифестирующее у взрослых сочетание аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (аутоиммунного тиреоидита, болезни Грейвса) или эндокринной офтальмопатии и идиопатической микседемы с одним или несколькими другими аутоиммунными заболеваниями (как эндокринными, так и неэндокринными) при отсутствии гипопаратиреоза и нарушения функции коры надпочечников классифицируется как АПС 3-го типа; в данном случае это сочетание аутоиммунного тиреоидита с витилиго [3].

Несмотря на отягощенную наследственность (мать страдает АПС 2-го типа), характерные жалобы и сочетанную аутоиммунную патологию, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность была диагностирована у пациентки только через 4 года с момента появления первых симптомов, после чего диагноз АПС 3-го типа был изменен на АПС 2-го типа. Столь длительное отсутствие верного диагноза и адекватной заместительной гормональной терапии значительно ухудшило самочувствие пациентки, качество ее жизни и увеличило риск развития тяжелого осложнения хронической надпочечниковой недостаточности — аддисонического криза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный пример иллюстрирует одну из ошибок диагностики аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС) — отсутствие своевременного обследования для исключения надпочечниковой недостаточности и нарушений кальциевого обмена у пациентки с АПС 3-го типа. Подчеркнем, что пациенты с единственной аутоиммунной патологией или их сочетанием в рамках АПС нуждаются в тщательном обследовании для исключения других, не диагностированных ранее компонентов синдрома, в особенности хронической надпочечниковой недостаточности [5].

Целесообразно проведение иммунологического и молекулярно-генетического обследования членов ядерных семей с отягощенным по комбинированной аутоиммунной патологии анамнезом с целью определения риска развития АПС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедова И.И., Мельниченко Г.А., ред. Эндокринология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1081 с. [Dedova I.I., Mel'nichenko G.A., red. Endokrinologiya: natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2016. 1081 s. (in Russian)]
2. Husebye E.S., Anderson M.S., Kämpe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(12): 1132–41. DOI: 10.1056/NEJMra1713301
3. Aung K., Khardori R. (ed.), Talavera F. (ed.), Chausmer A.B. (ed.). Type III polyglandular autoimmune syndrome. <http://emedicine.medscape.com/article/124398-verview> (дата обращения — 28.03.2019).

4. Sperling M., Yau M. Autoimmune polyglandular syndromes. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., Chrousos G., Dungan K., Grossman A. et al. (eds). *Endotext*. South Dartmouth (MA); 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279152> (дата обращения — 28.03.2019).
5. Мельниченко Г.А., Трошина Г.А., Юкина М.Ю., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г. Клинические рекомендации РАЭ по диагностике и лечению первичной надпочечниковой недостаточности у взрослых пациентов (проект). *Consilium Medicum*. 2017; 4: 8–20. [Mel'nichenko G.A., Troshina G.A., Yukina M.Y., Platonova N.M., Bel'cevich D.G. Klinicheskie rekomendacii RAE po diagnostike i lecheniyu pervichnoj nadpochechnikovej nedostatochnosti u vzroslykh pacientov (proekt). *Consilium Medicum*. 2017; 4: 8–20. (in Russian)]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия	МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
АД	— артериальное давление	НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	ОР	— относительный риск
АСТ	— аспартатаминотрансфераза	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
в/в	— внутривенно	РНК	— рибонуклеиновая кислота
в/м	— внутримышечно	СД	— сахарный диабет
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ТТГ	— тиреотропный гормон
ДИ	— доверительный интервал	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ФНО	— фактор некроза опухоли
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ИЛ, IL	— интерлейкин	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ИМТ	— индекс массы тела	ЦОГ	— циклооксигеназа
ИФА	— иммуноферментный анализ	ЭГДС	— эзофагогастродуоденоскопия
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ЛГ	— лютеинизирующий гормон	СРБ	— С-реактивный белок
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности	Ig	— иммуноглобулин
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности		
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра		

ТРЕБОВАНИЯ к рукописям, представляемым к публикации в научно-практическом медицинском рецензируемом журнале «Доктор.Ру»*

1. К публикации могут быть представлены только рукописи, которые ранее не публиковались, а также не были направлены для размещения в других (в том числе электронных) изданиях. От одного автора не может быть принято к публикации более двух статей в выпуск.

2. К рукописи должно прилагаться направление от учреждения за подписью руководителя либо его заместителя, в Приложении которого должно быть согласие на публикацию, заверенное подписями всех авторов. Оно должно содержать:

- название рукописи;
- сведения о каждом авторе: ФИО (полностью), членство в РАН, РАО, ученая степень, ученое звание, должность, место работы (организационно-правовая форма учреждения, его полное и краткое наименование), индекс, адрес места работы, eLIBRARY.RU SPIN, ORCID (при наличии), электронный адрес;
- номер телефона автора, ответственного за переписку;
- сведения об источниках финансирования (при их наличии);
- указание на отсутствие конфликта интересов;
- вклад каждого автора в подготовку рукописи.

3. На первой (титульной) странице приводятся название статьи, инициалы и фамилии всех авторов (авторский коллектив не должен превышать 6 человек, за исключением случаев многоцентровых исследований), учреждения, в которых работают авторы (полные названия и города местонахождения).

4. Максимальный объем рукописи: для описания клинического случая или обмена опытом — 20 000 знаков с пробелами; для исследования — 25 000 знаков с пробелами; для обзора — 35 000 знаков с пробелами.

5. В резюме необходимо выделять следующие разделы:

- для исследования:
 - «Цель исследования»;
 - «Дизайн» (рандомизированное, сравнительное и т. д.);
 - «Материалы и методы»;
 - «Результаты» (с указанием конкретных данных и их статистической значимости);
 - «Заключение»;
- для обзора/описания клинического случая или обмена опытом:
 - «Цель обзора»/«Цель статьи»;
 - «Основные положения»;
 - «Заключение».

После резюме приводятся ключевые слова: от трех до пяти слов или словосочетаний, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. После приводится информация о вкладе каждого автора.

6. Структура рукописи должна соответствовать типу научной работы.

- Для исследования:
 - введение;
 - цель исследования;
 - дизайн;
 - материалы и методы: сведения об организации, на базе которой проводили исследование, о времени и месте исследования, о способах отбора участников (критериях включения и исключения), о методиках проведения измерений, о способах представления и статистической обработки данных; информация о подписании участниками исследования (их родителями или доверенными лицами) информированного согласия и одобрение протокола исследования локальным этическим комитетом; при изложении методов исследования с участием животных — подтверждение соблюдения правил проведения работ, этических норм и правил обращения с животными, принятых в РФ;
 - результаты (только собственные данные);
 - заключение.
- Для обзора: обзор не имеет четкой структуры, но необходимо выделить в нем заключение, также желательно деление на разделы в зависимости от предмета статьи.
- Для описания клинического случая или обмена опытом:
 - введение;
 - описательная часть: краткий анамнез, объективные исследования, лабораторные и инструментальные обследования, проведенное лечение, результаты и прогноз;
 - заключение.

7. Текст рукописи необходимо привести в соответствие с правилами журнала:

- для лекарственных средств обязательно указываются МНН;
- названия генов, в отличие от белков, выделяются курсивом;
- сокращения расшифровываются при первом упоминании.

* С полным перечнем требований к рукописям можно ознакомиться на сайте journaldoctor.ru.