



PMЖ.  
МЕДИЦИНСКОЕ  
ОБОЗРЕНИЕ  
Russian Medical Inquiry

---

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

---

ТЕМА НОМЕРА  
**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ**

MAIN TOPIC  
INTERNAL DISEASES





**АД  $\geq$ 150/90**  
мм рт. ст.

# Эгипрес®

амлодипин + рамиприл



#### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЭГИПРЕС®

Регистрационное удостоверение ЛП-002402. Торговое название: ЭГИПРЕС®. Международное непатентованное название: амлодипин + рамиприл. Лекарственная форма: Капсулы, каждая капсула содержит 5 или 10 мг амлодипина в разных соотношениях (5/5, 5/10, 10/5, 10/10) 30 капсул в упаковке. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (ангиотензинпревращающего фермента ингибитор + блокатор «медленных» кальциевых каналов). Способ применения и дозы: По 1 капсуле 1 раз в сутки, в одно и то же время, вне зависимости от приема пищи. Доза препарата Эгипрес подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата: рамиприла и амлодипина у пациентов с АГ. Показания к применению: Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия амлодипином и рамиприлом в дозах, как в комбинации). Противопоказания: Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. Ангионевротический отек в анамнезе, в том числе и связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ. Гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной почки. Артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика. Острая стадия инфаркта миокарда. Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда. Гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана. Беременность и период грудного вскармливания. Первичный гиперальдостеронизм. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 20 мл/мин), шок. Обструктивный процесс, затрудняющий выброс крови из левого желудочка. Гемодиализ, гемофильтрация, нефропатия. Одновременное применение препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с нарушением функции почек (КК менее 60 мл/мин) и пациентов с сахарным диабетом. Апоферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с применением декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности). Десенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых – пчел, ос. Возраст до 18 лет. Побочное действие: Со стороны ССС: периферические отеки (лодыжек и стоп), ощущение сердцебиения, чрезмерное снижение АД, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния; Со стороны центральной нервной системы (ЦНС): головная боль, ощущение «легкости» в голове, ощущение жара и приливов крови к коже лица, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, сонливость; Со стороны дыхательной системы: «сухой» кашель (усиливающийся по ночам и в положении лежа), бронхит, синусит, одышка; Со стороны пищеварительной системы: боль в брюшной полости, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, жажда, воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота; Со стороны кожных покровов и слизистых оболочек: кожная сыпь, в частности, макулопапулезная; Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: мышечные судороги, миалгия; Со стороны обмена веществ, питания и лабораторных показателей: повышение содержания калия в крови; Общие нарушения: боли в груди, чувство усталости. Код АТХ: С09ВВ04

Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата

000 «ЭГИС-РУС» 121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д.19, блок В, этаж 13. Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, <https://ru.egis.health/>



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

**РМЖ.**

**Медицинское обозрение**

Т. 7, № 7, 2023

**Учредитель**

ООО «Русский Медицинский Журнал»

**Издатель и редакция**

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8  
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55  
Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru  
URL: http://www.rmj.ru

**главный редактор**

А.Д. Каприн

**шеф-редактор**

Ю.Е. Ефремова

**медицинские редакторы**

Ж.Г. Оганезова

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

**редактор-корректор**

В.Н. Калинина

**коммерческий директор**

О.В. Филатова

**отдел рекламы**

М.М. Андрианова

Ю.Д. Путятова

**дизайн**

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

**отдел распространения**

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

**техническая поддержка**

**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

**Отпечатано: ООО «Вива-Стар»**

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электровзводская, д. 20, стр. 3  
Тираж 75 000 экз. Заказ № 336460

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору  
в сфере связи, информационных технологий и массовых  
коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства

массовой информации

«РМЖ (Русский Медицинский Журнал).

Медицинское обозрение»

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,  
в связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации,  
причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются

и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает

с мнениями авторов



Статьи доступны под лицензией Creative Commons  
«Атрибуция» 4.0 Всемирная (CC BY 4.0).

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных  
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2021 – 0,591

▲ — на правах рекламы

Свободная цена

**Дата выхода в свет**

29.09.2023

# Содержание

## СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**Эффективность эплеренона по сравнению со спиронолактоном в отношении систолической функции левого желудочка, частоты госпитализации и смерти от сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (реферат) ..... 400**

**Комментарий к статье «Эффективность эплеренона по сравнению со спиронолактоном в отношении систолической функции левого желудочка, частоты госпитализации и смерти от сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса» (авторы: N. Naser et al.)  
В.В. Скибицкий, Е.А. Кудряшов ..... 406**

**Полиморфизм генов цитокинов, ассоциированных с инфекционным эндокардитом  
Е.С. Самойленко, Н.В. Колесникова ..... 411**

**Антигипертензивная терапия у коморбидных пациентов с хронической болезнью почек: клиническое наблюдение  
Е.Ю. Эбзеева, О.Д. Остроумова, Н.М. Долдо ..... 418**

## ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

**Синдром повышенной эпителиальной проницаемости у больных синдромом раздраженного кишечника, ассоциированным с избыточной массой тела и ожирением  
М.М. Федорин, М.А. Ливзан, О.В. Гаус ..... 424**

**Подходы к терапии ГЭРБ с учетом разнообразия ее клинических форм  
П.В. Селивёрстов, Ю.А. Лазарева, Д.В. Егоров ..... 432**

**Синдром перекреста функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника: современные представления о патогенезе и возможностях медикаментозной коррекции  
М.А. Ливзан, М.А. Лисовский, О.В. Гаус ..... 439**

## РЕВМАТОЛОГИЯ

**Сравнение частоты и количества употребления в пищу мясных продуктов у пациентов с подагрой и асимптоматической гиперурикемией (предварительные данные пилотного исследования)  
М.С. Елисеев, О.В. Желябина, Е.В. Черемушкина ..... 445**

**Постковидный синдром у пациентов с ревматическими заболеваниями  
В.Н. Мухамадиева, Н.Г. Шамсутдинова, Р.З. Абдракипов,  
Р.Г. Мухина, Д.И. Абдулганиева ..... 452**

**Мочевая кислота и психические расстройства  
О.В. Желябина, М.С. Елисеев, Д.Н. Сосин, М.Е. Левин ..... 460**

**Очаговые образования в легких у ревматологических больных  
О.В. Теплякова, С.Е. Шай, Ю.В. Яковлева, И.В. Лещенко,  
А.В. Сарпулова, О.В. Колмакова ..... 467**

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**  
**Каприн А.Д., академик РАН**  
**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Алексеева Людмила Ивановна**, д.м.н., профессор, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

**Алексеев Борис Яковлевич**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Балязин Виктор Александрович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Баранова Анча**, профессор, Университет Джорджа Мейсона, Фэрфакс, США

**Беляев Алексей Михайлович**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Вербовой Андрей Феликсович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

**Винник Юрий Семенович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

**Гиляревский Сергей Руджерович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Губергриц Наталья Борисовна**, профессор, Многопрофильная Клиника Info-Sana, Одесса, Украина

**Давтян Тигран Камоевич**, д.б.н., профессор, Rhea Pharma, Ереван, Армения

**Доброхотова Юлия Эдуардовна**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Емельянов Александр Викторович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Заплатников Константин**, д.м.н., Центр ядерной медицины и радиологии, Нюрнберг, Германия

**Ижевская Вера Леонидовна**, д.м.н., ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

**Каляжин Олег Витальевич**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Кинкулькина Марина Аркадьевна**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

**Бабенко Алина Юрьевна**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Баткаев Эдуард Алексеевич**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

**Визель Александр Андреевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

**Верткин Аркадий Львович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Восканян Сергей Эдуардович**, д.м.н., профессор, Центр хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

**Гаврилова Светлана Ивановна**, д.м.н., профессор, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия

**Гамидов Сафар Исраилович**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Горелов Александр Васильевич**, академик РАН, д.м.н., профессор, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

**Демикова Наталия Сергеевна**, д.м.н., доцент, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Драпкина Оксана Михайловна**, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва, Россия

**Каратеев Андрей Евгеньевич**, д.м.н., ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

**Кит Олег Иванович**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Кунельская Наталья Леонидовна**, д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва, Россия

**Козлов Иван Генрихович**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

**Кульчавеня Екатерина Валерьевна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, Новосибирск, Россия

**Лукушкина Елена Федоровна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

**Ненашева Наталья Михайловна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Овчинников Андрей Юрьевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Пивоварова-Рамич Ольга**, д.м.н., Немецкий институт питания Потсдам-Ребрюке, Нутеталь, Германия

**Рудович Наталья**, профессор, Больница Бюлах, Бюлах, Швейцария

**Синякова Любовь Александровна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Смолкин Юрий Соломонович**, д.м.н., доцент, ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

**Снарская Елена Сергеевна**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Терещенко Сергей Николаевич**, д.м.н., профессор, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Титова Ольга Николаевна**, д.м.н., доцент, НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Фазылов Вильдан Хайруллаевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

**Шемеровский Константин Александрович**, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

**Маев Игорь Вениаминович**, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Малли Юдит**, профессор, Институт нейрореабилитации, Шопрон, Венгрия

**Недогода Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

**Окулов Алексей Борисович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Руднов Владимир Александрович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

**Сиденкова Алена Петровна**, д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

**Спирин Николай Николаевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия

**Ткачева Ольга Николаевна**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Хак Сайед Атигул**, профессор, Медицинский университет Bangabandhu Sheikh Mujib, Дакка, Бангладеш

**Хуснутдинова Эльза Камилевна**, член-корр. РАО, д.б.н., профессор, ИБГ УФИЦ РАН, Уфа, Россия

**Цветко Иван**, д.м.н., Университетская больница Merkur, Загреб, Хорватия

**Шевцов Максим Алексеевич**, д.б.н., профессор, Клиника рехтс дер Изар Технического Университета Мюнхена, Мюнхен, Германия

**Элой Андерсон**, профессор, Медицинская школа Нью-Джерси, Ньюарк, США

**Юренева Светлана Владимировна**, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

**Russian  
Medical Inquiry**

T. 7, № 7, 2023

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

**Publisher and Editorial Office**

LLC «Meditsina-Infom»

8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation

Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://www.rusmedreview.com/>**Editor-in-chief**

Andrei D. Kaprin

**Executive Editor**

Yuliya E. Efremova

**Scientific Editors**

Janna G. Oganeyzova

Marina V. Chelyukanova

Lyudmila S. Ladenkova

**Proof-reader**

Vita N. Kalinina

**Commercial director**

Olga V. Filatova

**Publicity department**

Maya M. Andrianova

Yuliya D. Putyatova

**Design**

Dmitry B. Baranov

Yuliya M. Tarabrina

**Distribution**

Mikhail V. Kazakov

Elena V. Fedorova

**Technical support  
and Internet version**

Konstantin V. Bogomazov

**Printed: LLC «Viva-Star»**Address: 20-3, Elektrozavodskaya str.,  
Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 75,000 copies. Order № 336460

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service

for Supervision of Communications,

Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)  
on August 3, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.

As a result, the requirements of the Federal law

No. 436-FZ «On Protection of Children from Information  
Harmful to Their Health and Development»  
do not apply to this journal.The editorial office is not responsible  
for the content of advertising materials.Published articles are not returned and are  
the property of the editorial office.The opinion of the editorial office does  
not always coincide with the views of the authors.All papers are licensed under a Creative Commons  
«Attribution» 4.0 International License (CC BY 4.0).

▲ — for publicity

Open price

**Date of issue:**

September 29, 2023

# Contents

**CARDIOVASCULAR DISEASES**

- The Effectiveness of Eplerenone vs Spironolactone on Left Ventricular Systolic Function, Hospitalization and Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure-HFrEF (abstract)** ..... 400
- Comment on the article "The Effectiveness of Eplerenone vs Spironolactone on Left Ventricular Systolic Function, Hospitalization and Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure-HFrEF" (authors: N. Naser et al.)**  
*V.V. Skibitskiy, E.A. Kudryashov* ..... 406
- Cytokine gene single nucleotide polymorphisms associated with infectious endocarditis**  
*E.S. Samoylenko, N.V. Kolesnikova* ..... 411
- Antihypertensive therapy in comorbid patients with chronic kidney disease: case report**  
*E.Yu. Ebzeeva, O.D. Ostoroumova, N.M. Doldo* ..... 418

**GASTROENTEROLOGY**

- Syndrome of increased epithelial permeability in patients with irritable bowel syndrome associated with overweight and obesity**  
*M.M. Fedorin, M.A. Livzan, O.V. Gaus* ..... 424
- Methods for GERD therapy according to its clinical form diversity**  
*P.V. Seliverstov, Yu.A. Lazareva, D.V. Egorov* ..... 432
- Irritable bowel syndrome and functional dyspepsia overlap: modern ideas concerning the pathogenesis and drug correction opportunities**  
*M.A. Livzan, M.A. Lisovskiy, O.V. Gaus* ..... 439

**RHEUMATOLOGY**

- Frequency and quantity comparison of meat and fish products consumption in patients with gout and asymptomatic hyperuricemia (preliminary data of the pilot study)**  
*M.S. Eliseev, O.V. Zhelyabina, E.V. Cheremushkina* ..... 445
- Postcovid syndrome in patients with rheumatic diseases**  
*V.N. Mukhamadiyeva, N.G. Shamsutdinova, R.Z. Abdrakipov, R.G. Mukhina, D.I. Abduganieva* ..... 452
- Uric acid and mental disorders**  
*O.V. Zhelyabina, M.S. Eliseev, D.N. Sosin, M.E. Levin* ..... 460
- Focal pulmonary masses in patients with rheumatological pathologies**  
*O.V. Teplyakova, S.E. Shai, Yu.V. Yakovleva, I.V. Leshchenko, A.V. Sarapulova, O.V. Kolmakova* ..... 467

**EDITOR-IN-CHIEF**

**Andrei D. Kaprin**, Academician of the Russian Academy of Sciences,  
P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

**EDITORIAL BOARD**

**Lyudmila I. Alekseeva**, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

**Boris Ya. Alekseev**, Professor, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

**Viktor A. Balyazin**, Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Ancha Baranova, Professor**, George Mason University, Fairfax, USA

**Aleksei M. Belyaev**, Professor, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation

**Andrei F. Verbovoi**, Professor, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

**Yurii S. Vinnik**, Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetskii, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Sergei R. Gilyarevskii**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Natal'ya B. Gubergrits**, Professor, Multidisciplinary clinic Into-Sana, Odessa, Ukraine

**Tigran K. Davtyan**, Professor, Rhea Pharma, Yerevan, Armenia

**Yulia E. Dobrokhotova**, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Aleksandr V. Emel'yanov**, Professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

**Konstantin Zaplatnikov, PhD**, Nuclear medicine thyroid center, Nuernberg, Germany

**Vera L. Izhevskaya**, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

**Oleg V. Kalyuzhin**, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation  
**Ivan G. Kozlov**, Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

**Marina A. Kinkulkina**, Corresponding Member of RAS, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Ekaterina V. Kul'chavenya**, Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

**Elena F. Lukushkina**, Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Natal'ya M. Nenasheva**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Andrei Y. Ovchinnikov**, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Olga Ramich (Pivovarova)**, PhD, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal, Germany

**Natalia Rudovich, Professor**, Department of Internal Medicine, Spital Bülach, Bülach, Switzerland

**Lyubov' A. Sinyakova**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Yuri S. Smolkin**, Associate Professor, Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

**Elena S. Snarskaya**, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

**Sergei N. Tereshchenko**, Professor, Scientific Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Moscow, Russian Federation

**Olga N. Titova**, Associate Professor, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

**Vil'dan Kh. Fazyllov**, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

**Konstantin A. Shemerovskii**, Professor, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

**SCIENTIFIC ADVISORY BOARD**

**Alina Yu. Babenko**, Professor, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

**Eduard A. Batkaev**, Professor, RUDN University, Moscow, Russian Federation

**Aleksandr A. Vigel'**, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

**Arkadii L. Verkin**, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Sergei E. Voskanyan**, Professor, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

**Svetlana I. Gavrilova**, Professor, Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

**Safar I. Gamidov**, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

**Aleksandr V. Gorelov**, Academician of RAS, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

**Natal'ya S. Demikova**, Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Oksana M. Drapkina**, Academician of RAS, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

**Andrei E. Karateev**, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

**Oleg I. Kit**, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Natal'ya L. Kunel'skaya**, Professor, L.I. Sverzhewsky Scientific Research Clinical Institute for Otorinolaryngology, Moscow, Russian Federation

**Igor' V. Maev**, Academician of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Judit Mally**, Professor, Institute of Neurorehabilitation, Sopron, Hungary

**Sergei V. Nedogoda**, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

**Aleksei B. Okulov**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Vladimir A. Rudnov**, Professor, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

**Alena P. Sidenkova**, Associate Professor, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

**Nikolai N. Spirin**, Professor, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

**Ol'ga N. Tkacheva**, Corresponding Member of RAS, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation

**Syed Atiqul Haq**, Professor, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh

**Elza K. Khusnutdinova**, Corresponding Member of RAE, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the RAS, Ufa, Russian Federation

**Ivan Cvjetko**, PhD, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

**Maxim A. Shevtsov**, Professor, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Munich, Germany

**Jean Anderson Eloy**, Professor, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, USA

**Svetlana V. Yureneva**, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

# Эффективность эплеренона по сравнению со спиронолактоном в отношении систолической функции левого желудочка, частоты госпитализации и смерти от сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (реферат)

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** сердечная недостаточность (СН) остается одним из наиболее распространенных клинических синдромов, связанных со значительной заболеваемостью и высокой смертностью. Согласно современным клиническим руководствам для снижения риска госпитализации по поводу СН и риска летального исхода всем пациентам с симптоматической СН рекомендуется назначение антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) при отсутствии противопоказаний к этим препаратам.

**Цель исследования:** определение эффективности эплеренона по сравнению со спиронолактоном в отношении систолической функции левого желудочка (ЛЖ) путем измерения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у пациентов с хронической СН.

**Материал и методы:** рандомизированное проспективное простое слепое клиническое исследование проводилось в период с июня 2021 г. по июнь 2022 г. В случайную выборку были включены 142 пациента с хронической СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ). Каждый пациент был случайным образом распределен в одну из двух групп и получал либо спиронолактон (группа Spiron-HF), либо эплеренон (группа Epler-HF). Пациентов из группы Epler-HF сравнивали с группой той же численности Spiron-HF (пациенты в этих двух группах соответствовали по возрасту и полу) с точки зрения контроля хронической СНнФВ. У каждого пациента оценивали клинические проявления заболевания, биохимические показатели крови и результаты эхокардиографии в начале лечения (исходный уровень), через 6 мес. и в конце 12-го месяца лечения. Для выявления изменения систолической функции ЛЖ выполняли эхокардиографию.

**Результаты исследования:** через 12 мес. лечения в группе Epler-HF наблюдалось значимое улучшение ФВ ЛЖ ( $37,9 \pm 3,8$  в группе Spiron-HF по сравнению с  $40,1 \pm 5,7$  в группе Epler-HF,  $p < 0,05$ ). Через 12 мес. лечения наблюдалось существенное снижение конечного систолического объема ЛЖ (на  $6,3 \pm 2,5$  мл в группе Spiron-HF по сравнению с  $17,8 \pm 4,4$  мл в группе Epler-HF,  $p < 0,05$ ) и объема ЛЖ в систолу, измеренного по диаметру ЛЖ (на  $2,7 \pm 0,5$  мл в группе Spiron-HF по сравнению с  $6,7 \pm 0,2$  мл в группе Epler-HF,  $p < 0,05$ ). В группе Epler-HF было отмечено статистически значимое улучшение показателя глобальной продольной деформации ЛЖ по сравнению с группой Spiron-HF ( $0,6 \pm 0,4$  по сравнению с  $3,4 \pm 0,9$ ,  $p < 0,05$ ). Между группами не наблюдалось значимых различий в уменьшении конечного диастолического объема ЛЖ ( $2,2 \pm 0,5$  мл по сравнению с  $4,7 \pm 1,1$  мл,  $p = 0,103$ ) и диастолического диаметра ЛЖ ( $1,2 \pm 0,6$  по сравнению с  $1,7 \pm 0,3$ ,  $p = 0,082$ ). У пациентов из группы Epler-HF отмечена статистически значимо более низкая смертность от сердечно-сосудистых осложнений (отношение рисков (ОР)  $0,53$ , 95% доверительный интервал (ДИ)  $0,34-0,82$ ,  $p = 0,007$ ) и смертность от любых причин (ОР  $0,64$ , 95% ДИ  $0,44-0,93$ ,  $p = 0,022$ ), чем у пациентов из группы Spiron-HF. Не выявлено статистически значимой разницы между группами исследования в отношении риска первичной комбинированной конечной точки; частоты смерти от сердечно-сосудистых осложнений или частоты госпитализаций по поводу СН (ОР  $0,95$ , 95% ДИ  $0,73-1,27$ ,  $p = 0,675$ ).

**Заключение:** результаты данного исследования продемонстрировали положительное влияние эплеренона при лечении хронической СНнФВ на параметры ремоделирования сердца и снижение смертности от сердечно-сосудистых осложнений и смертности от любых причин по сравнению со спиронолактоном. Способность эплеренона эффективно блокировать минералокортикоидные рецепторы с минимальным количеством побочных эффектов и значимым снижением риска госпитализации и смерти от сердечно-сосудистых осложнений подтверждает его ключевую роль в лечении пациентов с хронической СНнФВ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническая сердечная недостаточность, сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, эплеренон, спиронолактон, систолическая функция левого желудочка.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Эффективность эплеренона по сравнению со спиронолактоном в отношении систолической функции левого желудочка, частоты госпитализации и смерти от сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (реферат). РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(7):400–405.

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день распространенность сердечной недостаточности (СН) во всем мире составляет 64,34 млн случаев, что обуславливает 9,91 млн лет нетрудоспособности [1]. СН остается одним из наиболее распространенных клинических синдромов, связанных со значительной заболеваемостью и высокой смертностью. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) играют ведущую роль в терапевтической схеме, рекомендованной для лечения пациентов с СН и со сниженной фракцией выброса (СНнФВ). Согласно современным рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) и Американской коллегии кардиологов (ACC) назначение АМКР рекомендуется для снижения риска госпитализации

по поводу СН и для снижения риска летального исхода у всех пациентов с симптоматической СНнФВ при условии отсутствия противопоказаний к этой терапии [2, 3]. Использование спиронолактона и эплеренона в равной степени соответствует классу рекомендаций I; однако препараты имеют существенные различия в фармакокинетике и метаболизме. АМКР классифицируются на селективные (например, эплеренон) и неселективные (например, спиронолактон). Эплеренон был синтезирован путем химической модификации спиронолактона с целью усиления связывания с минералокортикоидными рецепторами при одновременном снижении связывания с нецелевыми рецепторами прогестерона или андрогенов. Спиронолактон структурно подобен прогестерону и связывается с рецепторами про-

гестерона, андрогенов и минералокортикоидов. Эплеренон является селективным АМКР, поэтому у него отсутствуют антиандрогенные побочные эффекты спиронолактона. При применении эплеренона наблюдаются более низкие показатели частоты импотенции, гинекомастии или боли в молочной железе по сравнению с применением спиронолактона.

**Цель исследования:** определение эффективности эплеренона по сравнению со спиронолактоном в отношении систолической функции левого желудочка (ЛЖ) путем измерения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у пациентов с СНнФВ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проспективное исследование с участием 142 пациентов с СНнФВ проведено в период с июня 2021 г. по июнь 2022 г. **Критерии включения** в исследование: взрослые пациенты в возрасте  $\geq 18$  лет с хронической СН функционального класса II/III/IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), без учета стандартной оптимальной медикаментозной терапии; показатель ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ ; концентрация N-концевого натрийуретического пропептида В-типа (NT-pro-BNP)  $\geq 600$  пг/мл в зависимости от показателя ФВ ЛЖ; факт госпитализации по поводу СН за последние 12 мес.; показатель расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ)  $> 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

**Критерии исключения:** гиперчувствительность или непереносимость АМКР, ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2) в анамнезе; показатель рСКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; острый коронарный синдром, инсульт или транзиторная ишемическая атака за последние 3 мес.; недавно перенесенная реваскуляризация коронарных сосудов; тяжелый клапанный порок сердца; острая декомпенсированная СН; имплантация кардиовертера-дефибрилятора или сердечная ресинхронизирующая терапия за последние 3 мес.

Пациенты были рандомизированы в 2 группы по 71 человеку. Все пациенты получали стандартную оптимальную медикаментозную терапию СНнФВ в соответствии с рекомендациями по лечению хронической СН: АМКР,  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ), ингибиторы НГЛТ-2 и дигоксин на протяжении 12 мес. последующего наблюдения. В группе Epler-HF препаратом АМКР был эплеренон, в группе Spiron-HF — спиронолактон.

Исходное обследование включало сбор полного анамнеза, физикальное обследование, электрокардиографию, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), лабораторное обследование, включающее определение уровня NT-pro-BNP. Для оценки ФВ ЛЖ использовали метод Симпсона, проводя ЭхоКГ из апикальной четырехкамерной и апикальной двухкамерной проекций. ЭхоКГ выполняли с помощью датчика с фазированной решеткой для проведения ЭхоКГ с матрицей xMATRIX и технологией Epiq 7 Philips. Эти измерения проводили в соответствии с последними рекомендациями по количественной оценке размеров камер сердца.

Оценку эффективности использованных АМКР проводили на начальном визите, через 3, 6 и 12 мес. После

начала исследования в обеих группах оценивали класс СН по NYHA, уровень NT-pro-BNP, ФВ ЛЖ, параметры ремоделирования сердца: индекс массы миокарда ЛЖ, индекс конечного диастолического объема ЛЖ (КДО ЛЖ), индекс конечного систолического объема ЛЖ (КСО ЛЖ), глобальную продольную деформацию ЛЖ (ГПД ЛЖ), индекс объема левого предсердия и функциональную митральную регургитацию  $\geq$  II степени.

Комбинированный исход — сердечно-сосудистая смерть или госпитализация в связи с ухудшением СН — был выбран в качестве *первичной конечной точки* исследования. *Вторичными конечными точками* были смерть от сердечно-сосудистых осложнений, госпитализация по поводу СН или смерть от любой причины.

Случаи смерти от сердечно-сосудистых осложнений были вызваны рефрактерной СН, цереброваскулярным заболеванием, злокачественной аритмией, артериальной или венозной тромбоэмболией, осложнениями процедур на сердечно-сосудистой системе и необъяснимой внезапной смертью.

Для статистического анализа использовали программное обеспечение SAS StatView 5.0®.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходные характеристики рандомизированных пациентов представлены в таблице 1. Группы были сопоставимы по всем изученным параметрам.

Эхокардиографические показатели на исходном уровне и в конце 12-месячного периода последующего наблюдения в обеих группах представлены в таблице 2. Через 12 мес. лечения в группе, получавшей эплеренон, наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) улучшение ФВ ЛЖ, снижение КСО ЛЖ и объема ЛЖ в систолу, измеренного по диаметру ЛЖ, а также улучшение показателя ГПД ЛЖ по сравнению с группой спиронолактона. Между группами не было выявлено значимых различий в динамике КДО ЛЖ ( $p = 0,103$ ) и диастолического диаметра ЛЖ ( $p = 0,082$ ).

Влияние обоих препаратов АМКР — спиронолактона и эплеренона — на первичную комбинированную конечную точку, а также на частоту смертности и частоту госпитализации показано на рисунках 1 и 2. У пациентов из группы Epler-HF отмечена статистически значимо более низкая смертность от сердечно-сосудистых осложнений (отношение рисков (ОР) 0,53, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,34–0,82,  $p = 0,007$ ) и смертность от любых причин (ОР 0,64, 95% ДИ 0,44–0,93,  $p = 0,022$ ), чем у пациентов из группы Spiron-HF (см. рис. 1). В ходе статистического анализа не было выявлено статистически значимой разницы между группами исследования в отношении риска первичного комбинированного исхода; частоты встречаемости смерти от сердечно-сосудистых осложнений или частоты госпитализации по поводу СН (ОР 0,95, 95% ДИ 0,73–1,27,  $p = 0,675$ ) (см. рис. 2).

## ПЕРЕНОСИМОСТЬ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Исследуемый препарат был отменен у 2 (2,8%) пациентов в группе Epler-HF и у 5 (7,0%) — в группе Spiron-HF. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ), представляющими интерес, были НЯ, связанные с развитием гинекомастии, гиперкалиемии и почечной недостаточности. В группе Spiron-HF гиперкалиемия встречалась у 14,2% пациентов, гинекомастия — у 11,2%,



**Таблица 1.** Исходные демографические и клинические характеристики пациентов с хронической СНнФВ, получавших спиронолактон и эплеренон

Показатель	Все (n=142)	Группа Epler-HF	Группа Spiron-HF	p
<b>Анамнез</b>				
Возраст, годы	65,7±7,1	65,8±7,2	65,7±7,1	0,797
Мужской пол, %	69	68	69	0,840
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,6±4,8	26,5±4,3	26,8±4,2	0,621
Артериальная гипертензия, %	65	64,5	64,8	0,841
Сахарный диабет, %	42	41,4	42,2	0,876
Ишемическая болезнь сердца, %	35	35,1	34,5	0,874
Фибрилляция предсердий, %	27	26,1	27,2	0,765
Хроническая болезнь почек, %	35	34,8	34,7	0,972
Инсульт, %	11	11,3	10,9	0,838
Заболевание периферических артерий, %	21	20,2	21,4	0,647
Дислипидемия, %	61	61,4	60,9	0,881
ХОБЛ, %	16	17,1	15,6	0,633
Имплантируемый дефибриллятор, %	11	11,9	10,8	0,802
Сердечная ресинхронизирующая терапия, %	13	12,8	13,3	0,772
Класс NYHA, %				
I	8	7,0	8,7	0,745
II	49	50,3	48,6	-
III	37	37,2	36,8	-
IV	6	6,9	5,7	-
Систолическое АД, мм рт. ст.	114±9	114±12	115±6	0,835
Диастолическое АД, мм рт. ст.	67,7±7,7	68,1±8,2	67,3±7,2	0,862
<b>Лабораторные показатели</b>				
NT-pro-BNP, пг/мл	4403±3233	4430±3275	4376±31923	0,842
Калий, ммоль/л	4,5±0,7	4,7±0,5	4,3±0,9	0,773
Глюкоза крови, ммоль/л	6,7±1,5	6,8±1,8	6,7±1,3	0,826
Креатинин, мкмоль/л	106±37	108±38	104±36	0,773
pСФФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	75±27	76±24	75±31	0,826
<b>Лекарственная терапия</b>				
β-адреноблокаторы, %	89	88,5	89,3	0,795
Ингибиторы РААС, %	75	77	74	0,872
АРНИ, %	15	15,6	14,9	0,798
Петлевые диуретики, %	92	92,1	91,9	0,765
Дигоксин, %	29	29,8	28,8	0,773
Ингибиторы НГЛТ-2, %	26	26,4	26,1	0,883

**Примечание.** ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, АД — артериальное давление.

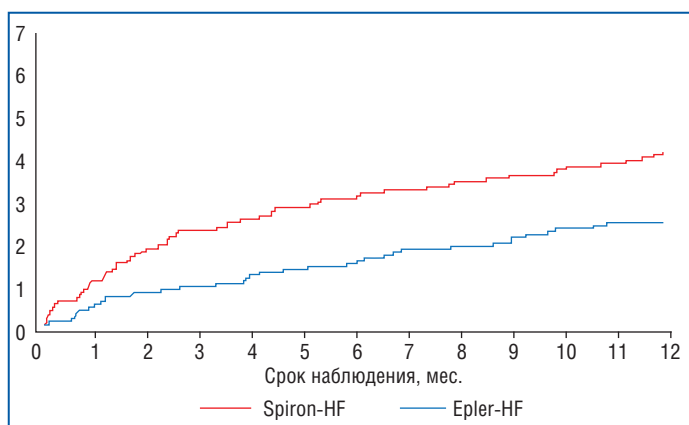
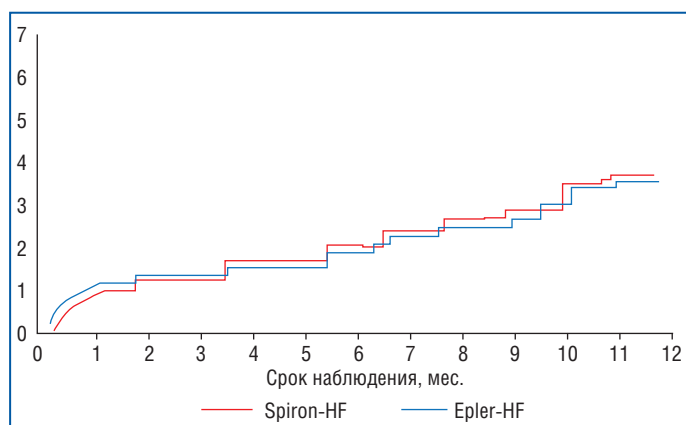
головокружение — у 10,6%, масталгия — у 6,1%. В группе Epler-HF гиперкалиемия встречалась у 2,8% пациентов, головокружение — у 3,5%, ни у одного пациента не наблюдалось развития масталгии или гинекомастии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на существующие методы лечения, одной из ведущих причин госпитализации и смертности во всем мире по-прежнему является СН. Хронической СН

**Таблица 2.** Значения эхокардиографических показателей функции ЛЖ в группах наблюдения в динамике

Параметр функции ЛЖ	Группа Spiron-HF			Группа Epler-HF			p
	исходно	через 12 мес.	средняя разница	исходно	через 12 мес.	средняя разница	
Внутренний диаметр ЛЖ в диастолу, мм	61,7±8,1	60,5±7,5	1,2±0,6	62,6±5,2	60,9±4,9	1,7±0,3	0,082
Внутренний диаметр ЛЖ в систолу, мм	51,3±4,6	48,6±4,1	2,7±0,5	51,9±4,9	45,2±5,1	6,7±0,2	0,002
Индекс КДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	188,7±36,9	186,5±36,4	2,2±0,5	196,8±35,6	192,1±34,5	4,7±1,1	0,103
Индекс КСО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	124,8±18,4	118,5±15,9	6,3±2,5	130,7±9,6	112,9±5,2	17,8±4,4	0,007
ФВ ЛЖ, %	34,6±2,6	37,9±3,8	3,3±1,2	33,6±3,4	40,1±5,7	6,5±2,3	0,001
ГПД ЛЖ, %	12,5±2,4	13,1±2,8	0,6±0,4	12,2±2,1	15,6±3,0	3,4±0,9	0,005

**Рис. 1.** Совокупные оценки смертности от сердечно-сосудистых осложнений в группах наблюдения**Рис. 2.** Совокупные частоты достижения первичной конечной точки

(ХСН) в развитых странах страдают до 1–2% взрослого населения, а среди людей старше 70 лет распространенность ХСН составляет >10%. СНнФВ остается распространенным клиническим синдромом, связанным с частой заболеваемостью и смертностью. Несмотря на значительные успехи в фармакотерапии СНнФВ, показатель 5-летней выживаемости остается на уровне 50%. Основные цели лечения СНнФВ: улучшение функционального состояния, повышение качества жизни, предотвращение госпитализаций и снижение уровня смертности [1, 3, 18].

Основная цель настоящего исследования заключалась в сравнении систолической функции ЛЖ у пациентов с хронической СНнФВ, получавших спиронолактон и эплеренон. Исходно группы были сопоставимы по основным характеристикам, поэтому эффективность спиронолактона и эплеренона очевидно сопоставима.

В нашем исследовании было продемонстрировано, что в течение 12 мес. лечения пациентов с хронической СНнФВ эплеренон улучшал сердечную деятельность в большей степени, чем спиронолактон: наблюдалось более выраженное увеличение ФВ ЛЖ и систолических размеров ЛЖ (объем и диаметр) в покое. В то же время значимых различий диастолических размеров ЛЖ между двумя группами не обнаружено. Однако оба препарата в равной степени улучшали симптомы СНнФВ, повышали толерантность к физической нагрузке и качество жизни.

В большинстве предыдущих исследований, в которых оценивали гемодинамический ответ через 6–12 мес. терапии АМКР, был зарегистрирован полезный эффект препаратов, который проявлялся в виде увеличения ФВ ЛЖ

и снижения объемов камер сердца [13, 19–22]. Результаты нашего исследования согласуются с результатами большинства этих исследований, поскольку показатели КДО ЛЖ, КСО ЛЖ и ФВ ЛЖ имеют тенденцию к улучшению в обеих группах, но более выражены в группе пациентов, получавших эплеренон, хотя снижение КДО ЛЖ не достигло статистической значимости. В исследовании EPNESUS (Eplerenone Neurohormonal Efficacy and Survival) оценивали влияние добавления эплеренона (25–50 мг/сут) к стандартной терапии у 6200 пациентов с дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <40%) после недавно перенесенного инфаркта миокарда. Показано, что добавление эплеренона значительно снижает смертность от всех причин и от сердечно-сосудистых осложнений [6].

В действующих практических рекомендациях с целью снижения риска госпитализации по поводу СН или снижения риска летального исхода у пациентов с симптомами СНнФВ показано лечение АМКР — спиронолактоном или эплереноном. Это рекомендация класса I уровня А. Оба лекарственных препарата продемонстрировали последовательное снижение уровня смертности и заболеваемости [1–3] в различных подгруппах пациентов с СНнФВ; тем не менее до сих пор не проведено надежное прямое рандомизированное сравнение. Непрямой объединенный анализ плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований показал, что спиронолактон может превзойти эплеренон в отношении снижения уровня смертности [8, 12]. Однако этот вывод может ввести в заблуждение [8], учитывая наличие значимых различий в отношении исходного риска и фоновой терапии пациентов с СНнФВ,

включенных в разные исследования. В основном спиронолактон, в отличие от эплеренона, изучали у более тяжелых пациентов с неоптимальным лечением; интуитивно понятно, что польза лечения препаратами АМКР при этом условии может быть выше [19, 23, 24].

Механизмы, с помощью которых АМКР, такие как эплеренон, обеспечивают защиту сердечно-сосудистой системы у пациентов с СН, до конца не изучены. Активация минералокортикоидных рецепторов как альдостероном, так и кортизолом играет важную роль в патофизиологии СН, а при СН наблюдается гиперэкспрессия минералокортикоидных рецепторов [8, 12, 18].

В ходе крупного многоцентрового когортного исследования, проведенного в Швеции в условиях реальной клинической практики, не получилось продемонстрировать существенное преимущество спиронолактона в отношении выживаемости у пациентов с СН, причем наиболее вероятной причиной такого результата стали побочные эффекты [25]. В ходе одноцентрового исследования, проведенного в Японии в условиях реальной клинической практики с участием 180 пациентов с острой декомпенсированной СН, подобранных по показателю предрасположенности, не было обнаружено значимых различий между спиронолактоном и эплереноном в отношении риска достижения комбинированной конечной точки, смерти от сердечно-сосудистых осложнений или госпитализации по поводу СН либо частоты побочных эффектов, независимо от показателя ФВ ЛЖ [26]. В ходе другого многоцентрового исследования, проведенного в Италии в условиях реальной клинической практики с участием пациентов, подобранных по показателю предрасположенности (propensity-score), не было продемонстрировано значимых различий между пациентами с СНнФВ, получавшими и не получавшими лечение АМКР [27].

Сравнение спиронолактона и эплеренона в условиях реальной клинической практики у пациентов с хронической СН с ФВ ЛЖ <40% и NYHA I–IV показало, что применение спиронолактона не было связано со снижением смертности от любых причин. Наиболее важным результатом исследования было значимое снижение смертности от сердечно-сосудистых осложнений и смертности от любых причин, наблюдаемое в группе эплеренона [38].

При приеме спиронолактона достаточно часто возникают гендерные побочные эффекты, такие как дисменорея у женщин и гинекомастия у мужчин, но они редко наблюдаются при приеме эплеренона, и в реальной клинической практике эти побочные эффекты могут стать препятствием для соблюдения режима лечения. Более того, частота возникновения гиперкалиемии, по-видимому, ниже у пациентов, получавших эплеренон, чем у пациентов, получавших спиронолактон [30], что можно объяснить более длительным периодом полувыведения первого препарата [8]. Профиль безопасности эплеренона, вероятно, имеет некоторые преимущества перед спиронолактоном, что может повысить эффективность лечения в повседневной клинической практике. Спинонолактон менее специфичен в отношении минералокортикоидных рецепторов, чем эплеренон, и при его применении возможно развитие гинекомастии, импотенции и потеря либидо, что снижает приверженность пациентов лечению. При применении спиронолактона наблюдаются неблагоприятные метаболические эффекты и дефицит анаболических гормонов, что в свою очередь связано со снижением выживаемости. Для активных метаболитов спиронолактона характерен длительный период

полувыведения, что увеличивает риск гиперкалиемии [23, 29, 31]. Несмотря на значимые различия в нежелательных лекарственных реакциях, наблюдаемых между группами, у пациентов, получавших спиронолактон, наблюдалось больше побочных эффектов, чем у пациентов группы эплеренона.

В систематическом обзоре и метаанализе 15 исследований с участием 1632 пациентов сравнивали использование АМКР и плацебо или использование АМКР и отсутствие лечения СН. Использование АМКР у пациентов с СН было сопряжено со значимым снижением частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов: смертности от сердечно-сосудистых осложнений, смертности от любых причин и частоты госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно выводам систематического обзора и метаанализа АМКР снижают риск неблагоприятных кардиальных событий у пациентов с СНнФВ, но не у пациентов с СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), т. е. данную группу препаратов не следует использовать у пациентов с СНсФВ. Использование АМКР при СНсФВ связано с риском гиперкалиемии и/или гинекомастии без снижения риска кардиальных событий [39–42].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе клинических исследований была установлена дополнительная польза терапии антагонистами альдостерона у пациентов с СНнФВ. В соответствии с рекомендациями ESC и ACC по лечению хронической СН антагонисты альдостерона отнесены к препаратам класса I — «полезные и рекомендуемые препараты». Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что у пациентов с СНнФВ эплеренон благоприятно влияет на показатели ремоделирования сердца (ФВ ЛЖ и систолический размер ЛЖ (объем и диаметр)). У пациентов с СНнФВ, получавших эплеренон, наблюдали статистически значимо более низкий уровень смертности от сердечно-сосудистых осложнений и смертности от любых причин по сравнению с пациентами, получавшими спиронолактон. Способность эплеренона эффективно блокировать минералокортикоидные рецепторы с минимальным количеством побочных эффектов и значимым снижением риска госпитализации и смерти от сердечно-сосудистых осложнений подтверждает его ключевую роль в лечении пациентов с хронической СНнФВ.

*Реферат подготовлен редакцией «PMЖ» по материалам статьи Naser N., Durak-Nalbantic A., Sabanovic-Bajramovic N., Karic A. The Effectiveness of Eplerenone vs Spironolactone on Left Ventricular Systolic Function, Hospitalization and Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure-HFrEF. Med Arch. 2023;77(2):105–111. DOI: 10.5455/medarh.2023.77.105-111.*

## Литература

1. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
2. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D. et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2022;79(17):1757–1780. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.011.

3. Bozkurt B., Coats A.J., Tsutsui H. et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021;S1071-S9164(21)00050-6. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
4. Udelson J., Feldman A., Greenberg B. et al. Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study Evaluating the Effect of Aldosterone Antagonism With Eplerenone on Ventricular Remodeling in Patients With Mild-to-Moderate Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circ Heart Failure.* 2010;3(3):347-353. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.906909.
5. Chatterjee S., Moeller C., Shah N. et al. Eplerenone is not superior to older and less expensive aldosterone antagonists. *Am J Med.* 2012;125(8):817-825. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.12.018.
6. Zannad F., Gheorghiane M., Krum H. et al. The effect of eplerenone on all-cause mortality and heart failure hospitalization in the eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study (EPHESUS). *JCF.* 2004;10:71-79. DOI: 10.1016/j.cardfail.2004.06.214.
7. Frankenstein L., Seide S., Täger T. et al. Relative Efficacy of Spironolactone, Eplerenone, and canRenone in patients with Chronic Heart failure (RESEARCH): a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev.* 2020;25(2):161-171. DOI: 10.1007/s10741-019-09832-y.
8. Iqbal J., Parviz Y., Pitt B. et al. Selection of a mineralocorticoid receptor antagonist for patients with hypertension or heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(2):143-150. DOI: 10.1111/ehf.31.
9. Juurlink D., Mamdani M., Lee D. et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med.* 2004;351(6):543-551. DOI: 10.1056/NEJMoa040135.
10. Marrs J.C., Anderson S.L., Gabriel C. Role of Aldosterone Receptor Antagonists in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics.* 2018;10:1-9. DOI: 10.1177/1179559X18771356.
11. de Denuis S., O'Meara E., Desai A.S. et al. Spironolactone metabolites in TOPCAT-new insights into regional variation. *N Engl J Med.* 2017;376(17):1690-1692. DOI: 10.1056/NEJMcl1612601.
12. Yamaji M., Tsutamoto T., Kawahara C. et al. Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A<sub>1c</sub> levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 2010;160(5):915-921. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.04.024.
13. Krum H., Shi H., Pitt B. et al. Clinical benefit of eplerenone in patients with mild symptoms of systolic heart failure already receiving optimal best practice background drug therapy: analysis of the EMPHASIS-HF study. *Circ Heart Fail.* 2013;6(4):711-718. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000173.
14. Eschaliel R., McMurray J.J., Swedberg K. et al. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(17):1585-1593. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.086.
15. Dhillon S. Eplerenone: a review of its use in patients with chronic systolic heart failure and mild symptoms. *Drugs.* 2013;73(13):1451-1462. DOI: 10.1007/s40265-013-0098-z.
16. Naser N. Clinical Implications of Functional Mitral Regurgitation Severity in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFrEF). *Med Arch.* 2022;76(1):17-22. DOI: 10.5455/medarch.2022.76.17-22.
17. Naser N., Kulic M., Dilic M. et al. The Cumulative Incidence of Stroke, Myocardial infarction, Heart Failure and Sudden Cardiac Death in Patients with Atrial Fibrillation. *Med Arch.* 2017;1(5):316-319. DOI: 10.5455 / medarch.2017.1.316-319.
18. Naser N., Kulic M., Jatic Z. Our Experience With Sacubitril/Valsartan in Chronic Heart Failure Management-HFrEF in the Ambulatory Setting. *Med Arch.* 2022;76(2):101-107. DOI: 10.5455/medarch.2022.76.101-107.
19. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-717. DOI: 10.1056/NEJM199909023411001.
20. Volterrani M., Iellamo F. Eplerenone in chronic heart failure with depressed systolic function. *Int J Cardiol.* 2015;200:12-14. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.126.
21. Olivier A., Pitt B., Girerd N. et al. Effect of eplerenone in patients with heart failure and reduced ejection fraction: potential effect modification by abdominal obesity. Insight from the EMPHASIS-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(9):1186-1197. DOI: 10.1002/ehf.792.
22. Rossignol P., Girerd N., Bakris G. et al. Impact of eplerenone on cardiovascular outcomes in heart failure patients with hypokalemia. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(6):792-799. DOI: 10.1002/ehf.688.
23. Lainscak M., Pelliccia F., Rosano G. et al. Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: Spironolactone and eplerenone. *Int J Cardiol.* 2015;200:25-29. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.127.
24. Seferovic P.M., Pelliccia F., Zivkovic I. et al. Mineralocorticoid receptor antagonists, a class beyond spironolactone — Focus on the special pharmacologic properties of eplerenone. *Int J Cardiol.* 2015;200:3-7. DOI: 10.1016/j.ij-card.2015.02.096.
25. Lund L.H., Svennblad B., Melhus H. et al. Association of spironolactone use with all-cause mortality in heart failure: a propensity scored cohort study. *Circ Heart Fail.* 2013;6(2):174-183. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000115.
26. Yamamoto M., Seo Y., Ishizu T. et al. Comparison of effects of aldosterone receptor antagonists spironolactone and eplerenone on cardiovascular outcomes and safety in patients with acute decompensated heart failure. *Heart Vessels.* 2019;34(2):279-289. DOI: 10.1007/s00380-018-1250-1.
27. Bruno N., Sinagra G., Paolillo S. et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure: a real-life observational study. *ESC Heart Fail.* 2018;5(3):267-274. DOI: 10.1002/ehf2.12244.
28. Funder J.W. Mineralocorticoid receptor antagonists: emerging roles in cardiovascular medicine. *Integr Blood Press Control.* 2013;6:129-138. DOI: 10.2147/IBPC.S13783.
29. Jankowska E.A., Biel B., Majda J. et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival. *Circulation.* 2006;114(17):1829-1837. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.649426.
30. Vukadinovic D., Lavall D., Vukadinovic A.N. et al. True rate of mineralocorticoid receptor antagonists-related hyperkalemia in placebo-controlled trials: A meta-analysis. *Am Heart J.* 2017;188:99-108. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.03.011.
31. Sica D.A. The risks and benefits of aldosterone antagonists. *Curr Heart Fail Rep.* 2005;2(2):65-71. DOI: 10.1007/s11897-005-0011-5.
32. Abuannadi M., O'Keefe J.H. Review article: eplerenone: an underused medication? *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2010;15(4):318-125. DOI: 10.1177/1074248410371946.
33. Tsutamoto T., Wada A., Maeda K. et al. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1228-1233. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01116-0.
34. Docherty K.F., Bayes-Genis A., Butler J. et al. The four pillars of HFrEF therapy: is it time to treat heart failure regardless of ejection fraction? *Eur Heart J Suppl.* 2022;24(Suppl L):L10-L19. DOI: 10.1093/eurheartjsupp/suac113.
35. Lupón J., Gavidia-Bovadilla G., Ferrer E.E. et al. Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(6):591-601. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.042.
36. DeVore A.D., Hellkamp A.S., Thomas L. et al. Improvement in Left Ventricular Ejection Fraction in Outpatients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Data From CHAMP-HF. *Circ Heart Fail.* 2020;13(7):e006833. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFA-IL-URE.119.006833.
37. Masic I., Naser N., Zildzic M. Public Health Aspects of COVID-19 Infection with Focus on Cardiovascular Diseases. *Mater Sociomed.* 2020;32(1):71-76. DOI: 10.5455/msm.2020.32.71-76.
38. Pardo-Martínez P., Barge-Caballero E., Bouzas-Mosquera A. et al. Real world comparison of spironolactone and eplerenone in patients with heart failure. *Eur J Intern Med.* 2022;97:86-94. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.12.027.
39. Berbenetz N.M., Mrkobrada M. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure: systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):246. DOI: 10.1186/s12872-016-0425-x.
40. Tomasoni D., Vishram-Nielsen J.K.K., Pagnesi M. et al. Advanced heart failure: guideline-directed medical therapy, diuretics, inotropes, and palliative care. *ESC Heart Fail.* 2022;9(3):1507-1523. DOI: 10.1002/ehf2.13859.
41. Frankenstein L., Seide S., Täger T. et al. Relative efficacy of spironolactone, eplerenone, and canrenone in patients with chronic heart failure (RESEARCH): a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev.* 2020;25(2):161-171. DOI: 10.1007/s10741-019-09832-y.
42. Masic I., Rahimic M., Dilic M. et al. Socio-medical Characteristics of Coronary Disease in Bosnia and Herzegovina and the World. *Mater Sociomed.* 2011;23(3):171-183. DOI: 10.5455/msm.2011.23.171-183.

ОРГАНИЗАТОР



РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ  
МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО  
ТЕРАПЕВТОВ

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР  
«КРОКУС ЭКСПО»

# 18 НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

МОСКВА, 20-22 НОЯБРЯ 2023 ГОДА

Зарегистрироваться  
по QR-коду



Зарегистрироваться на сайте <https://congress.rnmot.org>

Официальная эл. почта 18-го НКТ: [congress@rnmot.org](mailto:congress@rnmot.org)

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-1

## Комментарий к статье «Эффективность эплеренона по сравнению со спиронолактоном в отношении систолической функции левого желудочка, частоты госпитализации и смерти от сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса» (авторы: N. Naser et al.)

В.В. Скибицкий, Е.А. Кудряшов

ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России, Краснодар, Россия

### РЕЗЮМЕ

Цель настоящего комментария — проанализировать результаты комментируемой работы, представляющей собой прямое сравнение эффективности двух антагонистов минералокортикоидных рецепторов, эплеренона и спиронолактона, назначаемых в составе квадротерапии пациентам с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, с точки зрения влияния на систолическую функцию левого желудочка и смертность и осветить некоторые практические аспекты применения эплеренона и спиронолактона у данной группы пациентов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническая сердечная недостаточность, смертность, фракция выброса левого желудочка, эхокардиография.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Скибицкий В.В., Кудряшов Е.А. Комментарий к статье «Эффективность эплеренона по сравнению со спиронолактоном в отношении систолической функции левого желудочка, частоты госпитализации и смерти от сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса» (авторы: N. Naser et al.). РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(7):406–410. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-1.

### ПОЧЕМУ МЫ РЕШИЛИ ОБ ЭТОМ НАПИСАТЬ?

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — один из широко распространенных синдромов, которым финализируется любая кардиальная патология. ХСН диагностируется приблизительно у 7% российской популяции, а выживаемость пациентов с этим синдромом хуже, чем у больных с некоторыми часто встречающимися онкологическими заболеваниями [1, 2]. Распространенность ХСН увеличивается с каждым годом во всем мире (более 64 млн человек), и в нашей стране может достигать 12 млн, что связано в том числе с постарением населения. В возрасте моложе 55 лет ХСН регистрируется менее чем у 1% населения, а среди лиц старше 70 лет — уже более чем у 10% [3–5].

Хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) ассоциируется с высокой смертностью — до 50–75% за 5 лет наблюдения и характеризуется значительными экономическими затратами на лечение пациентов [6].

Согласно действующим национальным и международным клиническим рекомендациям лечение ХСНнФВ предполагает назначение всем пациентам квадротерапии: ингибитора ангиотензинпревращающего фермента / блокатора рецепторов ангиотензина II / ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитора, β-адреноблокатора, антагониста минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа. Своевременное начало такой терапии способствует улучшению прогноза заболевания, снижению смертности и частоты повторных госпитализаций, улучшению качества жизни и приверженности лечению. Использование АМКР является краеугольным камнем в лечении пациентов

с ХСНнФВ. Это подтверждается рекомендациями класса I уровня А. Среди представителей этого класса препаратов наиболее изучены спиронолактон и эплеренон. Каждый из них доказал свою эффективность в качестве препарата первой линии терапии ХСНнФВ. АМКР должны быть назначены всем пациентам с ХСН II–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и с ФВ ≤40% [1, 3]. Однако, как показало исследование реальной клинической практики ЭПОХА-ХСН, лишь часть пациентов принимают все необходимые классы препаратов, а АМКР получают лишь 25,3% пациентов [6]. Поэтому привлечение внимания врачей первичного звена к вопросу о необходимости назначения АМКР крайне важно.

### КАК «РАБОТАЮТ» АМКР?

Механизм действия АМКР заключается в блокировании рецепторов к альдостерону. Альдостероновые рецепторы располагаются не только в канальцах почек, но и в кардиомиоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, фибробластах, моноцитах. Развивающийся при ХСНнФВ вторичный гиперальдостеронизм сопровождается задержкой ионов натрия и, соответственно, воды, повышением преднагрузки, экскрецией ионов калия, кальция, магния, что увеличивает риск аритмий, в том числе фатальных. Кроме того, избыток альдостерона способствует активации фибробластов и пролиферации коллагена, особенно в миокарде, почках и сосудах, приводя к их патологическому ремоделированию. Интерстициальный фиброз миокарда проявляется прогрессирующим снижением его сократимости, формирующий нефросклероз

сопровождается протеинурией и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), ремоделирование сосудистой стенки приводит к повышению постнагрузки и артериального давления [7].

Среди представителей АМКР активно используются в клинической практике два из них — спиронолактон и эплеренон, относящиеся к синтетическим стероидам. Спиронолактон — конкурентный неселективный антагонист рецепторов к альдостерону, прогестерону и андрогенам, эплеренон — селективный антагонист рецепторов к альдостерону, представляющий собой 9-а, 11-а эпокси-дериват спиронолактона. Оба препарата конкурентно связываются с рецепторами к альдостерону, блокируя таким образом биологические эффекты последнего [8].

Спиронолактон блокирует не только альдостероновые рецепторы, но и рецепторы к андрогенам и прогестерону, т. е. действует неселективно. Преимуществом эплеренона является его высокая селективность в отношении рецепторов альдостерона. Сродство к рецепторам прогестерона составляет менее 1%, а к андрогеновым рецепторам — менее 0,1%. Этим объясняется лучшая по сравнению со спиронолактоном переносимость и меньшая частота развития побочных эффектов эплеренона, что важно при его длительном применении. Биодоступность при всасывании из ЖКТ более высокая у эплеренона — 69% против 25% у спиронолактона. Эплеренон экскретируется в виде метаболитов через кишечник (32%) и почки (67%). Доза эплеренона не требует коррекции у пожилых пациентов и лиц с легкой и умеренной степенью нарушения функции печени [7–9].

## КАКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АМКР ПРОВОДИЛИСЬ?

Оба препарата убедительно продемонстрировали свою эффективность в крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) — RALES [10], EPHEUS [11, 12], EMPHASIS-HF [13].

Так, исследование RALES, в котором оценивалось применение спиронолактона по сравнению с плацебо на фоне стандартной терапии в лечении тяжелой ХСН с ФВ левого желудочка (ЛЖ)  $\leq 35\%$  (III–IV ФК СН), в течение 24 мес. достоверно продемонстрировало снижение общей смертности на 30%, сердечно-сосудистой смертности — на 31% [10] в группе спиронолактона.

В исследовании EPHEUS эплеренон добавляли к стандартной терапии пациентам с СН с ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  в первые 2 нед. после перенесенного инфаркта миокарда и на протяжении 16 мес. В результате этого удалось добиться снижения смертности от всех причин в группе эплеренона на 15% (относительный риск (ОР) 0,85;  $p=0,008$ ), сердечно-сосудистой смертности на 13% (ОР 0,87,  $p=0,002$ ), внезапной сердечной смертности на 21% (ОР 0,79,  $p=0,03$ ) по сравнению с пациентами, не получавшими этот АМКР [11, 12].

Спиронолактон в отличие от эплеренона не показал преимуществ по влиянию на прогноз пациентов (смертность, госпитализации, сердечно-сосудистые исходы) в исследовании ALBARTOSS [14] у больных инфарктом миокарда с СН или без нее.

В одном из крупных РКИ (EMPHASIS-HF) доказана высокая эффективность эплеренона у пациентов с ХСНнФВ, однако в исследование включали пациентов только со II ФК СН. Через 21 мес. терапии в группе эплеренона вы-

явлено достоверное снижение общей смертности на 24%, частоты госпитализаций на 23%, риска повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН на 42% [13].

## ЧТО НОВОГО В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ АМКР?

Эплеренон и спиронолактон, как представители класса АМКР, показали значимое снижение смертности, количества госпитализаций по поводу ХСН, улучшение качества жизни. В связи с этим у практикующего врача часто возникает вопрос: какой из АМКР более эффективен и предпочтителен для использования при ХСНнФВ? Для ответа на этот вопрос желательно иметь результаты сравнительных исследований, однако до настоящего времени прямых рандомизированных сравнительных исследований эплеренона и спиронолактона с оценкой влияния на прогноз при ХСН проведено не было.

Сравнивать эффективность спиронолактона и эплеренона по данным названных выше исследований было бы некорректно, так как они различались по дизайну, критериям включения/исключения, характеристикам пациентов, сопутствующей терапии, ФК ХСН. В связи с этим в клинической практике давно существовал запрос на проведение РКИ, посвященного прямому сравнению эффективности спиронолактона и эплеренона при ХСН.

В 2023 г. N. Naser et al. [15] были опубликованы результаты РКИ, посвященного сравнительной эффективности использования эплеренона и спиронолактона у пациентов с ХСНнФВ.

Среди достоинств данного РКИ следует отметить тщательно подобранные однородные группы больных, не отличавшихся исходно по демографическим (пол, возраст), клинико-лабораторным показателям, уровню NT-proB-NP, по характеру сопутствующей патологии (ИБС, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, ХОБЛ и т. п.), по проводимой кардиотропной терапии. Всем пациентам на протяжении 12 мес. проводилась 4-компонентная терапия ХСН согласно действующим клиническим рекомендациям. Сравнимые группы больных различались только по принимаемому АМКР.

Выборка больных репрезентативна и включала 142 пациента со II–IV ФК по NYHA с коморбидной патологией очень высокого сердечно-сосудистого риска. В рассматриваемой статье есть некоторая неточность: в тексте указан II–IV ФК по NYHA, а в таблице приведены данные по пациентам I–IV ФК. Однако, учитывая тот факт, что количество таких пациентов было небольшим и статистически значимо между группами не различалось, можно считать это незначительным расхождением, не влияющим на результаты исследования.

Продолжительность исследования — 12 мес. (с промежуточными визитами через 3 и 6 мес.) — позволяет достоверно оценить динамику показателей структурно-функционального состояния миокарда, частоту повторных госпитализаций, выживаемость, а также частоту развития нежелательных явлений при приеме АМКР.

Относительным недостатком дизайна исследования является простой слепой, а не двойной слепой дизайн, т. е. пациенты не знали, какой препарат они принимают, а врач-исследователь знал. Однако такой формат дизайна в большей степени мог бы оказать влияние на параметры,

субъективно оцениваемые врачом, но в данном исследовании в качестве конечных точек выбраны частотные конечные точки по исходам сердечно-сосудистых заболеваний, которые невозможно трактовать двояко: первичная конечная точка (комбинированная) — частота смерти от сердечно-сосудистых осложнений или частота госпитализаций по причине ухудшения течения СН. Вторичными конечными точками были частота смерти от сердечно-сосудистых осложнений, частота госпитализаций по поводу СН или частота смерти от какой-либо причины. Таким образом, маловероятно, что данная особенность дизайна могла повлиять на результаты исследования.

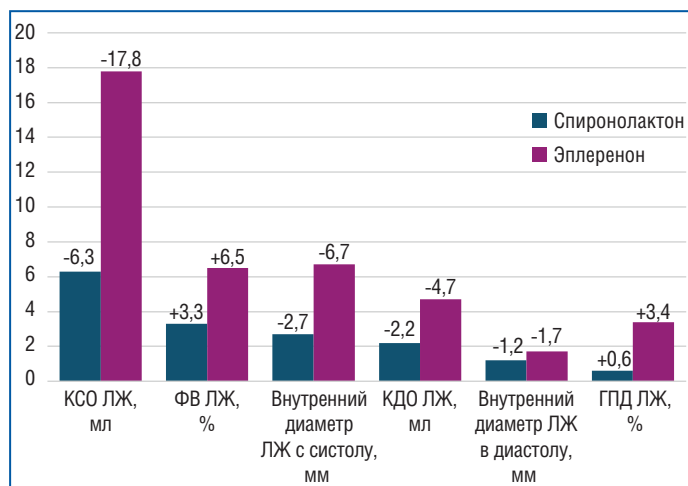
## КАК СПИРОНОЛАКТОН И ЭПЛЕРЕНОН ВЛИЯЛИ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА ЛЖ?

В предшествующих исследованиях эплеренон улучшал показатели ФВ ЛЖ и глобальной продольной деформации ЛЖ (ГПД ЛЖ) [16]. У пациентов с ХСН I–III ФК по NYHA, подвергшихся коронарному шунтированию с последующим назначением эплеренона, отмечено не только статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ с  $32,4 \pm 1,5$  до  $39,6 \pm 2,4\%$ , уменьшение конечных систолического и диастолического объемов ЛЖ, но и увеличение толерантности к физической нагрузке по данным теста 6-минутной ходьбы — улучшение на 1 ФК [17].

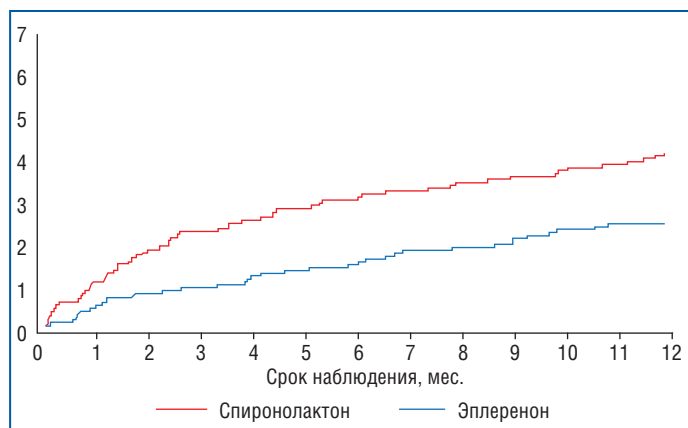
В обсуждаемом нами исследовании [15] эплеренон при прямом сравнении со спиронолактоном в 2 раза эффективнее улучшал ФВ ЛЖ и в 5 раз выраженнее повышал эластичность ЛЖ (согласно показателю ГПД ЛЖ) (рис. 1). Хотелось бы особо отметить, что показатель ГПД ЛЖ в настоящее время рассматривается как более информативный и воспроизводимый параметр оценки систолической функции ЛЖ [18]. К сожалению, в статье имеется неточность: вместо заявленных индексов конечных диастолического и систолического объемов ЛЖ, которые считаются более точными, в результатах представлены собственно показатели указанных объемов. Однако даже неиндексированный показатель конечного систолического объема ЛЖ в группе эплеренона продемонстрировал почти трехкратное улучшение по сравнению с группой спиронолактона. Важно, что данные результаты были получены уже через 12 мес. терапии. Таким образом, у пациента через год после начала адекватной терапии ХСН может уменьшиться клиническая симптоматика и улучшиться качество жизни, связанные с увеличением ФВ ЛЖ, эластичности и сократимости миокарда.

## КАК СПИРОНОЛАКТОН И ЭПЛЕРЕНОН ВЛИЯЛИ НА ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ?

В группе эплеренона отмечена статистически значимая более низкая смертность от сердечно-сосудистых осложнений — на 47% (отношение рисков (ОР) 0,53, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,34–0,82,  $p=0,007$ ) и смертность от любых причин — на 36% (ОР 0,64, 95% ДИ 0,44–0,93,  $p=0,022$ ) по сравнению с пациентами, получавшими спиронолактон. Причем кривые смертности начинают расходиться уже с 1-го месяца терапии (рис. 2). Помимо того что эти данные получены впервые, такие значительные различия между группами заставляют задуматься о причинах и механизмах влияния на прогноз каждого из препаратов. К сожалению, авторы статьи



**Рис. 1.** Изменение показателей ЭхоКГ в группах, получавших спиронолактон и эплеренон (по данным [15])  
КСО — конечный систолический объем, КДО — конечный диастолический объем, ГПД — глобальная продольная деформация.



**Рис. 2.** Совокупные оценки смертности от сердечно-сосудистых осложнений (по данным [15])

детально не анализируют этот вопрос, лишь упоминая, что в исследовании EPHEsus эплеренон значительно снижал смертность. Такое преимущество эплеренона можно объяснить более выраженной положительной динамикой показателей структурно-функционального состояния (ремоделирования) миокарда. Превосходство эплеренона также может быть объяснено селективностью действия молекулы на рецепторы альдостерона и отсутствием влияния на метаболизм кортизола [19], но это предположение требует дальнейших исследований. Однако по достижению первичной комбинированной конечной точки исследования (смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по поводу сердечной недостаточности) препараты не различались между собой (ОР 0,95, 95% ДИ 0,73–1,27,  $p=0,675$ ). Возможно, такой результат обусловлен относительно небольшой выборкой ( $n=142$ ) пациентов. В то же время для объективной оценки влияния на прогноз период наблюдения 12 мес. может быть недостаточным, что требует более осторожной оценки результатов исследования. Традиционно исследования влияния на прогноз планируют с длительностью терапии/наблюдения более 3–5 лет, а также используют выборки в несколько тысяч пациентов, которые повышают вероятность достижения статистической мощности и снижают риск статистических ошибок. Однако с учетом коммерческой



составляющей вероятность проведения таких масштабных исследований на сегодняшний день, к сожалению, крайне низка.

### КАКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СПИРОНОЛАКТОНА И ЭПЛЕРЕНОНА ЗАРЕГИСТРИРОВАНЫ В АНАЛИЗИРУЕМОМ И ДРУГИХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ?

Назначение любого препарата, в том числе АМКР, может сопровождаться развитием побочных нежелательных явлений.

Необходимо обращать внимание на возможные «эндокринные» эффекты антагонистов альдостерона. Так как спиронолактон является структурным аналогом прогестерона, он обладает широким спектром прогестагенных и антиандрогенных побочных эффектов по сравнению с селективным эплереноном. При длительном применении описаны случаи болезненности грудной железы, гинекомастии, нарушения эрекции у мужчин, нарушения менструального цикла и изменения голоса у женщин. В исследовании RALES терапия спиронолактоном сопровождалась тяжелой гиперкалиемией у 2% пациентов, около 10% больных отмечали гинекомастию и боль в области грудных желез [10].

В анализируемом нами исследовании также выявлен больший процент нежелательных явлений в группе спиронолактона. Так, гиперкалиемия развивалась в 5 раз чаще, а головокружение в 3 раза чаще в группе спиронолактона по сравнению с группой эплеренона (рис. 3). Такие «эндокринные», или «гендерные», нежелательные эффекты, как гинекомастия, встречались у каждого десятого пациента (11,2%), масталгия у 6,1% больных в группе спиронолактона и полностью отсутствовали в группе эплеренона. Эти результаты вполне ожидаемы и согласуются с имеющимися данными из плацебо-контролируемых исследований, а также из небольших, но весьма ценных прямых сравнительных исследований.

Так, в работе A. Kashyap et al. [19] показано, что прием эплеренона в значительно меньшей степени (-2,2%) снижал СКФ по сравнению со спиронолактоном (-12,5%,  $p=0,03$ ). Кроме того, селективная блокада эплереноном рецепторов альдостерона позволяет минимизировать влияние препарата на обмен углеводов и кортизола. M. Yamaji et al. [20] показали повышение уровня гликированного гемоглобина на 3,4% ( $5,61 \pm 0,1 - 5,8 \pm 0,1$ ,  $p < 0,0001$ ) и кортизола на 30% ( $11,3 \pm 0,8 - 14,7 \pm 1,3$  ммоль/л,  $p=0,003$ ) на терапии спиронолактоном и отсутствие таких изменений при использовании эплеренона, что свидетельствует об относительной метаболической нейтральности эплеренона.

В течение всего периода лечения (12 мес.) случаи полной отмены АМКР встречались в 2,5 раза чаще в группе спиронолактона, чем в группе эплеренона (7,0% против 2,8% соответственно). Можно предположить, что не только частота нежелательных реакций, но и ощутимый эффект от терапии способствуют более редкой отмене терапии эплереноном.

В России зарегистрированы оригинальный препарат эплеренона и его дженерики. Первым дженериком эплеренона, зарегистрированным в 2015 г. в нашей стране, является препарат ЭСПИРО (производитель ПОЛЬФАРМА/

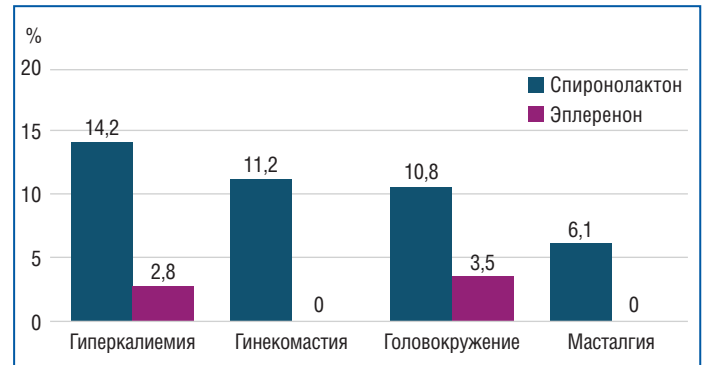


Рис. 3. Частота побочных эффектов в группах, получавших спиронолактон и эплеренон (по данным [15])

АКРИХИН). Препарат производится по стандартам GMP, по биоэквивалентности полностью соответствует оригинальному препарату. Доступен в дозировках 25 и 50 мг. Бренд ЭСПИРО занимает первое место в назначениях кардиологов амбулаторно-поликлинического звена среди лекарственных препаратов с МНН эплеренон<sup>1</sup>.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Лечение ХСНФВ препаратами класса АМКР регламентировано клиническими рекомендациями Минздрава России, национальными рекомендациями Российского кардиологического общества и Российского научно-медицинского общества терапевтов, в соответствии с которыми назначение АМКР является обязательным (класс убедительности/доказательности IA). Назначение представителей этого класса препаратов — эплеренона или спиронолактона позволяет улучшить прогноз и продлить жизнь пациенту с низкой ФВ ЛЖ. Результаты впервые выполненного прямого рандомизированного сравнительного исследования эплеренона и спиронолактона показали преимущество эплеренона в более выраженном снижении смертности от сердечно-сосудистых осложнений.

Улучшение показателей ремоделирования миокарда, доказанное в данном исследовании, имеет непосредственное практическое значение для практикующих врачей, так как улучшение ФВ ЛЖ на 3% (спиронолактон) и даже на 6% (эплеренон) может перевести пациента в другой ФК ХСН, а значит, намного расширить его возможности и улучшить качество жизни.

Снижение показателей смертности, полученное в данном исследовании, может послужить весомым аргументом для мотивирования пациента длительно продолжать назначенную ему терапию, в частности эплереноном. Как известно, если пациент не понимает цели назначения препарата, маловероятно, что он будет принимать его.

Терапия эплереноном более безопасна и хорошо переносится, поэтому врачу реже придется опасаться развития нежелательных реакций и необходимости менять препарат спустя некоторое время.

Таким образом, с точки зрения доказательной медицины назначение эплеренона пациентам с ХСН II–IV ФК по NYHA теперь может стать более предпочтительным по сравнению со спиронолактоном сразу по нескольким причинам:

<sup>1</sup> Согласно исследованию PIndex «Мониторинг назначений врачей», проведенному во II квартале 2023 г., из всех назначений лекарственных препаратов с МНН эплеренон, выполненных кардиологами амбулаторно-поликлинического звена в крупных городах России (Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Нижний Новгород, Новосибирск, Самара, Ростов-на-Дону, Воронеж, Казань, Уфа, Омск, Пермь, Челябинск, Волгоград, Ярославль, Красноярск, Краснодар), на бренд ЭСПИРО приходится 46,8%.

- улучшение прогноза;
- повышение ФВ ЛЖ и улучшение параметров сократимости и эластичности миокарда;
- меньшее количество побочных эффектов;
- более редкое прекращение терапии.

### Литература

1. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083. [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
2. Mamas M.A., Sperrin M., Watson M.C. et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(9):1095–1104. DOI: 10.1002/ejhf.822.
3. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
4. Savarese G., Becher P.M., Lund L.H. et al. Global burden of heart failure: A comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023;118(17):3272–3287. DOI: 10.1093/cvr/cvac 013.
5. Бойцов С.А., Драпкина О.М., Зайратьянц О.В. и др. Пути решения проблемы статистики сердечной недостаточности в клинической практике. *Кардиология.* 2020;60(10):13–19. DOI: 10.18087/cardio.2020.10.n1039. [Boytcov S.A., Drapkina O.M., Zairatyants O.V. et al. Ways to solve the problem of heart failure statistics in clinical practice. *Kardiologija.* 2020;60(10):13–19 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2020.10.n1039.
6. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология.* 2021;61(4):4–14. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628. [Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed in 20 years of observation? The results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologija.* 2021;61(4):4–14 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628.
7. Iqbal J., Parviz Y., Pitt B. et al. Selection of a mineralocorticoid receptor antagonist for patients with hypertension or heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(2):143–150. DOI: 10.1111/ejhf.31.
8. Леонова М.В., Явелов И.С., Упницкий А.А. и др. Клиническая фармакология в кардиологии: Практическое руководство для врачей. Под ред. Леоновой М.В. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2023. [Leonova M.V., Yavelov I.S., Uprnitskiy A.A. et al. Clinical pharmacology in cardiology: A practical guide for doctors. Leonova M.V., ed. M.: ООО "Izdatel'stvo "Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo"; 2023 (in Russ.)].

9. Ferrario C.M., Schiffrin E.L. Role of mineralocorticoid receptor antagonists in cardiovascular disease. *Circ Res.* 2015;116(1):206–213. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302706.
10. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709–717. DOI: 10.1056/NEJM199909023411001.
11. Zannad F., Gheorghiade M., Krum H. et al. The effect of eplerenone on all-cause mortality and heart failure hospitalization in the eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study (EPHESUS). *Journal of Cardiac Failure.* 2004;10(4):S76. DOI: 10.1016/j.cardfail.2004.06.214.
12. Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1309–1321. DOI: 10.1056/NEJMoa030207.
13. Swedberg K., Zannad F., McMurray J.J. et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(18):1598–1603. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.063.
14. Beygui F., Cayla G., Roule V. et al. Early Aldosterone Blockade in Acute Myocardial Infarction: The ALBATROSS Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(16):1917–1927. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.033.
15. Naser N., Durak-Nalbantic A., Sabanovic-Bajramovic N., Karic A. The Effectiveness of Eplerenone vs Spironolactone on Left Ventricular Systolic Function, Hospitalization and Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure-HFrEF. *Med Arch.* 2023;77(2):105–111. DOI: 10.5455/medarh.2023.77.105-111.
16. Zannad F., McMurray J.J., Krum H. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1009492.
17. Ворсин О.Э., Юдин В.Е., Чурсина Т.В., Сычев В.В. Применение эплеренона в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших аортокоронарное шунтирование. *CardioСоматика.* 2015;6(1):20–21. [Vorsin O.E., Yudin V.E., Chursina T.V., Sychev V.V. The use of eplerenone in the treatment of patients with chronic heart failure who underwent coronary artery bypass grafting. *CardioSomatics.* 2015;6(1):20–21 (in Russ.)].
18. Karlens S., Dahlslett T., Grenne B. et al. Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training. *Cardiovasc Ultrasound.* 2019;17(1):18. DOI: 10.1186/s12947-019-0168-9.
19. Kashyap A., Dezellem S., Vardeny O. A Retrospective Evaluation of Spironolactone Versus Eplerenone on Potassium Homeostasis and Renal Function. *J Cardiac Failure.* 2013;19(8):S28. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.06.095.
20. Yamaji M., Tsutamoto T., Kawahara C. et al. Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A1(c) levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 2010;160(5):915–921. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.04.024.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Скибицкий Виталий Викентьевич** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0002-4855-418X.  
**Кудряшов Евгений Анатольевич** — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0002-8050-0691.

**Контактная информация:** Кудряшов Евгений Анатольевич, e-mail: kudrashov@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 10.08.2023.**

**Поступила после рецензирования 24.08.2023.**

**Принята в печать 29.08.2023.**

### ABOUT THE AUTHORS:

**Vitaliy V. Skibitskiy** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4855-418X.

**Eugeen A. Kudryashov** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8050-0691.

**Contact information:** Eugeen A. Kudryashov, e-mail: kudrashov@mail.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interest.**

**Received 10.08.2023.**

**Revised 24.08.2023.**

**Accepted 29.08.2023.**

*Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!*

 **ЭСПИРО**  
э п л е р е н о н

«Обязательная терапия<sup>1</sup> пациентов с ХСН<sup>2</sup> и ИМ<sup>3</sup> с 1 дня лечения<sup>1</sup>»

- ☑ Снижает внезапную смертность на **37%**<sup>4</sup>
- ☑ Снижает риск повторных госпитализаций из-за ХСН на **42%**<sup>5</sup>
- ☑ Снижает риск фибрилляции предсердий на **42%**<sup>6</sup>



1. Сафронова Н.В., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Рациональная терапия хронической сердечной недостаточности: роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Consilium Medicum. 2022;24(1):28–35. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201475.

2. Клинические рекомендации ХСН 2020.

3. Клинические рекомендации ОИМ 2020.

4. Pitt B. et al., Eur. J Heart Fail/2006;8:295–301.

5. Zannad F. et al., N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492) Nov 14, 2010.

6. Udelson J.E., Circ. Heart Fail. 2010;3:347–353.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-2

## Полиморфизм генов цитокинов, ассоциированных с инфекционным эндокардитом

Е.С. Самойленко, Н.В. Колесникова

ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России, Краснодар, Россия

### РЕЗЮМЕ

Инфекционный эндокардит является заболеванием с первичной локализацией возбудителя на клапанах сердца и пристеночном эндокарде, протекающим с возможной генерализацией септического процесса и развитием иммунопатологических изменений, весьма значимых в формировании и течении заболевания. Исходя из того, что 30–50% случаев инфекционного эндокардита развиваются без очевидного участия классических факторов риска (инвазивные процедуры или эндоваскулярные нарушения), можно предположить вовлечение в патогенез заболевания и его осложнений молекулярно-генетических факторов. Есть основания полагать, что активация неадекватного воспаления в ответ на вторжение микроорганизмов может быть обусловлена полиморфизмом в генах, контролирующей активность цитокинов. Однако имеющиеся сегодня сведения об уровне содержания различных цитокинов и полиморфизме их генов при различных клинических вариантах инфекционного эндокардита весьма ограничены и нередко противоречивы, что требует более глубокого изучения патогенетической связи инфекционного эндокардита с генетическими дефектами цитокинов. В этой связи расширение представлений о полиморфизмах генов цитокинов в виде точечных мутаций (SNP), способных регулировать интенсивность экспрессии цитокинов и их биологические эффекты, позволит прогнозировать риск развития инфекционного эндокардита, тяжесть его течения, риск возможных осложнений, а также индивидуальный подбор специфической терапии для пациентов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** инфекционный эндокардит, клинические варианты, осложнения, цитокины, гены цитокинов, генетический полиморфизм, патогенез, диагностика.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Самойленко Е.С., Колесникова Н.В. Полиморфизм генов цитокинов, ассоциированных с инфекционным эндокардитом. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(7):411–417. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-2.

## Cytokine gene single nucleotide polymorphisms associated with infectious endocarditis

E.S. Samoylenko, N.V. Kolesnikova

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

### ABSTRACT

Infectious endocarditis is a disease with the primary pathogen localization on the heart valves and the mural endocardium, occurring with the possible generalization of the septic process and the immunopathological changes that are very significant in the disease manifestation and course. Based on the fact that 30–50% of cases concerning infectious endocarditis develop without the obvious involvement of standard risk factors (invasive procedures or endovascular disorders), it can be assumed that molecular genetic factors are involved in the disease pathogenesis and its complications. There is reason to believe that the activation of inadequate inflammation in response to the microbial invasion may be due to polymorphism in the genes controlling the cytokine activity. However, the information available today on the various cytokines level and the gene polymorphism in various clinical variants of infectious endocarditis is very limited and commonly contradictory, which requires a deeper study of the pathogenetic association of infectious endocarditis with cytokine genetic defects. In this regard, the expansion of ideas concerning the of cytokine gene polymorphisms in the form of point mutations (SNP), capable of regulating the intensity of cytokine expression and their biological effects, will allow to predict the risk of infectious endocarditis, the severity of its course, the risk of possible complications, as well as the individual treatment tactics for patients.

**KEYWORDS:** infectious endocarditis, clinical variants, complications, cytokines, cytokine genes, genetic polymorphism, pathogenesis, diagnosis.

**FOR CITATION:** Samoylenko E.S., Kolesnikova N.V. Cytokine gene single nucleotide polymorphisms associated with infectious endocarditis. Russian Medical Inquiry. 2023;7(7):411–417 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-2.

### ВВЕДЕНИЕ

Инфекционный эндокардит (ИЭ) является заболеванием бактериальной природы с преимущественной локализацией возбудителя на клапанах сердца и эндокарда и сопровождается иммунопатологическими проявлениями с возможной генерализацией септического процесса. Группу высокого риска возникновения ИЭ составляют пациенты с пороками сердца, дегенеративными изменениями

клапанного аппарата, иммунодефицитами, искусственными клапанами, кардиологическими операциями, употребляющие наркотики внутривенно, но все чаще (в 30–50% случаев) заболевание возникает в отсутствие явных факторов риска, что свидетельствует о возможном вовлечении в патогенез генетических факторов [1, 2].

В настоящее время причинами смерти пациентов с ИЭ зачастую становятся тромбоэмболические осложнения

(инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбоэмболия легочной артерии и др.), выраженность которых зависит от варианта течения ИЭ [3]. При этом если для острого варианта течения чаще характерен септический процесс с выраженной интоксикацией организма и неблагоприятным прогнозом, то подострый вариант ИЭ характеризуется преобладающим поражением клапанного аппарата сердца, преходящей септициемией и развитием выраженной иммунокомплексной патологии в виде васкулита, серозита, гломерулонефрита, миокардита [1].

Основу диагностики ИЭ составляют критерии Duke (2015), включающие клинические особенности, результаты эхокардиографии и посева крови [4]. Между тем диагностика ИЭ затруднена в связи с выраженным полиморфизмом клиники, широким спектром возбудителей и ростом доли полимикробной инфекции в генезе заболевания, а отсутствие специфических диагностических признаков на ранних этапах ИЭ не позволяет дифференцировать его с другими инфекционными и опухолевыми заболеваниями, которым также свойственны анемия, лейкоцитоз, ускорение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), микрогематурия и протеинурия в общем анализе мочи, т. е. у пациентов имеют место лабораторные признаки, свойственные ряду других заболеваний [1, 5, 6].

Актуальность уточнения вопросов иммунопатогенеза ИЭ обусловлена непрерывной активацией гуморального и клеточного иммунитета в условиях постоянной бактериемии, сопровождающейся существенными изменениями спектра про- и противовоспалительных цитокинов. При этом изучение структуры и особенностей экспрессии генов, кодирующих белковые молекулы человека, а также внедрение в рутинную лабораторную практику новых диагностических технологий тестирования различных генных полиморфизмов сегодня считаются перспективными направлениями в отношении прогноза риска развития определенных заболеваний у конкретного индивидуума [1]. В целом если исследование патогенетической роли цитокинов может позволить прогнозировать риск развития и тяжесть течения заболевания и подобрать специфическую персонализированную терапию, то исследование генов цитокинов помогает обнаружить предрасположенность к ИЭ [7].

Таким образом, с точки зрения актуальности изучения и внедрения в практику дополнительных иммуногенетических критериев лабораторной оценки прогноза и риска неблагоприятных исходов у больных ИЭ представляют интерес анализ и систематизация современных научных сведений о полиморфизме генов цитокинов, ассоциированных с данным заболеванием.

### ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ЦИТОКИНОВ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ПРОЦЕССЕ

Важное место в индукции иммунного дисбаланса при инфекционном процессе отводят нарушениям межклеточного взаимодействия, опосредованного цитокин-рецепторной сетью [8]. При этом синтез и секреция цитокинов, обладающих широким спектром биологических эффектов, регулируются генетическими механизмами экспрессии их генов, исследование которых активно продолжается в настоящее время [9]. В норме многие гены цитокинов экспрессируются с высокой степенью индивидуальной вариабельности, тогда как при патологиях могут наблюдаться характерные изменения экспрессии как в

виде активации конкретных генов, так и в виде репрессии исходно активных, наряду с чем часто можно наблюдать каскадную экспрессию генов, когда активация одного гена вызывает экспрессию другого или даже группы генов [10]. Известно, что экспрессия генов биомолекул зависит от их полиморфизма: если при однонуклеотидном полиморфизме (SNPs) в результате точечных мутаций имеет место изменение последовательности ДНК (в один нуклеотид) в гомологичных участках гомологичных хромосом, то полиморфные генетические сайты могут рассматриваться как маркеры предрасположенности или резистентности к различным заболеваниям, в патогенезе которых важную роль играют цитокины [11]. Генетически детерминированное нарушение регуляции образования цитокинов обуславливает не только хронизацию, но и генерализацию воспалительного процесса, а также может определять возникновение ранних рецидивов заболеваний. В частности, нарушения продукции цитокинов семейства интерлейкина (IL) 1 (IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-1RI) определяют характер течения воспаления и являются одним из пусковых механизмов патологических процессов [12], а маркерами прогностически неблагоприятного ответа на проводимую терапию могут являться аллели -308G TNF- $\alpha$ , -31T IL-1 $\beta$ , -592A IL-10.

Известен ряд полиморфных вариантов в промоторных и интронных областях генов провоспалительных цитокинов TNF, IL-1 $\beta$  и их рецепторов, ассоциированных с уровнем их продукции, необходимой для регуляции пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток, коагуляции и метаболизма липидов (см. таблицу) [13–15].

Промоторная область гена TNF- $\alpha$  включает 8 полиморфных участков с единичными нуклеотидными заменами: -1031T>C, -863C>A, -857C>T, -575G>A, -376G>A, -308G>A,

**Таблица.** Хромосомная локализация генов цитокинов и их рецепторов [14]

**Table.** Chromosome localization of cytokine genes and their receptors [14]

Ген / Gene	Локализация / Localization
<b>Гены цитокинов / Cytokine genes</b>	
IL-1L	2q13
IL-1B	2q13-21
TNF- $\alpha$	6p23-q12
IL-10	1q31-q32
IL-6	7p15.3
IL-4	5q23-31
IFN $\gamma$	12q24.1
IL-18	11q22.2_q22.3
<b>Гены рецепторов цитокинов / Cytokine receptor genes</b>	
IFN $\gamma$ R1	6p23-24
IFN $\gamma$ R2	21q22.1
IL-6R	B 17
IL-4RA	16p12.1-11.2
IL-10RA	11q23

-244G>A, -238G>A, но наиболее значимыми считаются однонуклеотидные замены гуанина на аденин в позициях -308 и -238, которые вызывают изменения уровня продукции TNF- $\alpha$ . Так, выявление полиморфного аллеля *TNF- $\alpha$ -308\*A* при малярии является фактором высокого риска формирования церебральной формы инфекции [16], а наличие хотя бы одной копии аллеля -308\*A в геноме ребенка с менингококковой инфекцией увеличивает вероятность ее неблагоприятного исхода в 2,5 раза [17, 18]. При этом клетки доноров, гомозиготных по генотипу A/A, синтезируют в 3 раза больше TNF- $\alpha$ , чем клетки лиц с генотипом G/G, а при замене гуанина на аденин, напротив, имеет место снижение продукции данного цитокина.

Функциональный полиморфизм генов, кодирующих белки семейства провоспалительного IL-1 (IL-1 $\beta$ ), обусловлен точечными заменами нуклеотидов и tandemными повторами отрезка гена [19], что обуславливает дефекты фагоцитоза и инициации воспаления, ведущие к хронизации инфекционно-воспалительного процесса [20]. Наряду с этим выявленная связь между генетическим полиморфизмом IL-1 и IL-4 в процессе формирования сенсibilизации к антигенам *Streptococcus pyogenes* существенно увеличивает риск развития осложнений в присутствии данного патогена [21]. Несмотря на недостаточность данных об экспрессии гена *IL-4*, имеются убедительные сведения о том, что полиморфизм гена *IL-4RA* (1902A>G) приводит к замене аминокислоты глутамина на аргинин в 551-м положении (551G>A), что может влиять на передачу сигнала IL-4 [22], и присутствие полиморфных вариантов генов *IL-4* и *IL-17A* чаще можно обнаружить у лиц с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой (70,2 и 67,5%) [23].

Наиболее изученными членами семейства IL-17 являются IL-17A и IL-17F, в реализации эффектов которых принимают участие олигонуклеотидные полиморфизмы генов *IL-17A* (rs2275913) и *IL-17F* (rs763780), ассоциации которых с уровнями IL-17 в сыворотке крови выявлены у женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза [24–26].

Вариабельность концентрации противовоспалительного IL-10 на 50–70% обусловлена генетическими факторами [27]. Среди полиморфизмов промоторного региона гена IL-10, влияющих на уровни транскрипции мРНК IL-10, наиболее изученными являются SNPs *IL-10 A-1082G* (rs1800896) и *A-592C* (rs1800872), ассоциируемые с уровнем продукции данного цитокина, а также с характером течения и исходом различных заболеваний [28, 29].

На важную регуляторную роль IFN- $\gamma$  и полиморфизма его генов в инфекционно-воспалительном процессе указывает дефицит продукции IFN- $\gamma$  у детей с рецидивирующей инфекцией, сопровождающийся нарушением миграционной функции нейтрофилов и активности естественных киллеров [30]. Существует также предположение, что полиморфизм IFN- $\gamma$ , способствующий формированию ослабленного противоинфекционного иммунитета, может предотвращать связанные с воспалением заболевания (сердечно-сосудистые, остеоартрит, остеопороз и диабет) [31].

Таким образом, появляется все больше сведений, подтверждающих концепцию о влиянии генетического полиморфизма на восприимчивость к инфекционным заболеваниям и на их исходы. В частности, установлена связь SNPs *TNF- $\alpha$*  и *IL-6* с развитием и исходами сепсиса [32]; между восприимчивостью к тяжелому сепсису и вариантом rs1800629 гена *TNF* [33]; между генетическими ва-

риантами TNF-рецептор-ассоциированного фактора 6 (TRAF6) и повышенной восприимчивостью к острому повреждению легких, вызванному сепсисом [34]; между генетическими вариантами  $\beta_2$ -адренорецептора и повышенной восприимчивостью к бактериальному менингиту [35]; между вариантами генов Toll-подобных рецепторов (TLR) и инфекционными и аутоиммунными заболеваниями [36]; а также между вариабельностью генов *IL-17A* и чувствительностью к грамположительной инфекции и тяжелым сепсисом [37]. При этом значительная часть генетического компонента инфекционного заболевания может быть связана с кумулятивным эффектом многих редких мутаций с ограниченной пенетрантностью [38], в то время как вероятность того, что какой-либо один ген будет связан с инфекционным заболеванием, весьма низкая [39].

Особый интерес представляет оценка генетических предикторов эндотелиальной дисфункции, среди которых хорошо изученными генами-кандидатами являются гены эндотелина 1, ангиотензин-конвертирующего фермента, ангиотензин-II-рецептора 1-го типа, предрасполагающие к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и оказывающие неблагоприятное влияние на их течение [40]. В этой связи важно отметить факт обнаружения ассоциации между экспрессией провоспалительного IL-6, TNF- $\alpha$  и активностью ангиотензина II, что подтверждает положение о вовлеченности провоспалительных цитокинов в процессы развития атеросклероза и формирования эндотелиальной дисфункции [41]. Между тем весьма немногочисленными и требующими более детального анализа являются сведения о влиянии полиморфизмов генов медиаторов воспаления «первой волны» — *IL-17A* (G197A, rs2275913), *IL-1 $\beta$*  (T511C, rs16944), *TNF- $\alpha$*  (G308A, rs1800629) и *IL-4* (C589T, rs2243250) на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в мировых популяциях [42, 43].

## Роль однонуклеотидного полиморфизма генов цитокинов в развитии ИЭ

До 30–50% случаев ИЭ развиваются без какого-либо очевидного участия классических факторов риска (инвазивные процедуры или эндоваскулярные расстройства), что свидетельствует о возможном вовлечении в патогенез заболевания, а также его осложнений молекулярно-генетических факторов [44]. Как и при других заболеваниях инфекционной природы, инициация и прогресс ИЭ являются следствием сложнейшей связи огромного количества генов с различными факторами окружающей среды, а различия в восприимчивости к ИЭ могут быть связаны с генетической изменчивостью не только организма хозяина, но и микроорганизма, так как изменчивость генов, кодирующих вирулентность *S. aureus*, его устойчивость к антибиотикам, а также адаптационные возможности организма хозяина, могут способствовать возникновению ИЭ в ходе бактериемии [45].

Весьма немногочисленные молекулярно-генетические исследования ИЭ, проводимые в последнее десятилетие, в основном посвящены изучению ассоциаций ИЭ с полиморфизмом генов системы врожденного иммунитета, среди которых особый интерес представляют экспрессируемые кардиомиоцитами и эндотелиоцитами TLR [46], гены которых обуславливают восприимчивость к бактериальным агентам и могут являться генами-кандидатами ИЭ. В частности, выявлена диагностическая значимость полиморфизма гена *TLR-6* (rs3775073), при котором синонимичная мутация

в первом экзоне *TLR6* приводит к уменьшению риска развития ИЭ в среднем в 2 раза, тогда как несинонимичный полиморфизм в том же экзоне *TLR-6* (*C745T*, *rs5743810*) связан с увеличением риска развития ИЭ [47].

Известная ключевая роль экспрессии генов про- и противовоспалительных цитокинов в развитии и течении многих патологических процессов в организме человека позволяет предположить, что однонуклеотидные полиморфизмы генов диагностически значимых цитокинов могут также влиять на развитие и течение ИЭ. Так, полиморфизм гена *rs1817537* триггерного рецептора миелоидных клеток (TREM-1), контролирующего секрецию ряда провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) и хемокинов (IL-8, MCP-1), связан со сниженным риском развития ИЭ [47], тогда как об увеличении риска развития ИЭ у гетерозиготных носителей минорного аллеля T свидетельствуют маркеры эндотелиальной дисфункции, в частности *rs5370* E-селектина (EDN1) [48].

В настоящее время факт влияния единичных SNPs на инфекционный процесс убедительно доказан в отношении сепсиса и других инфекций кровотока, между тем информация о связи SNPs с индукцией и характером течения ИЭ весьма ограничена [49]. В связи с этим интерес представляют данные M. Weinstock et al. [50] о трех вариантах SNPs цитокинов, которые могут обуславливать восприимчивость к ИЭ: *IL-1 $\beta$  c.315C>T*; *IL-6 c.471+870G>A* и *IL-6 c.-237C>G*. Несмотря на то, что полученные авторами данные о высокой частоте аллеля T варианта «*IL-1 $\beta$  c.315C>T*» у пациентов с ИЭ не были подтверждены другими исследователями [51], особого внимания заслуживает убедительно доказанное увеличение частоты полиморфизмов гена *IL-6* (вариант «*c.471+870G>A*»), определяющих чувствительность индивидуумов к ИЭ [50].

Для генов таких провоспалительных цитокинов, как TNF и IL-1 $\beta$ , необходимых для регуляции дифференцировки, пролиферации, и апоптоза клеток, существует много SNPs в промоторных и в интронных зонах генов, связанных с уровнем их продукции [13]. При этом снижение риска развития ИЭ ассоциировано не только с генотипом A/G полиморфизма *rs1130864* гена *CPB* и G-аллелем полиморфизма *rs1801197* гена рецептора кальцитонина (*CALCR*), но и с генотипом G/A полиморфизма *rs1143634* гена *IL-1 $\beta$* , генотипом G/T полиморфизма *rs3212227* гена *IL-12B*, в то время как выявление гетерозиготных генотипов полиморфизмов (*rs1143634* и *rs3212227*) сопровождалось повышением содержания IL-1 $\beta$  и IL-12 в плазме крови, что указывает на их патогенетическую роль при ИЭ [51, 52]. Кроме того, известно, что TNF посредством связывания со специфическими мембранными рецепторами может вызывать активацию факторов транскрипции, регулирующих гены других провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6), простагландинов, фактора активации тромбоцитов, трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), некоторых гормонов (адреналина) [53], а носительство аллелей минорной частоты A в -238 промоторной области гена *TNF*, а также присутствие любого из трех гаплотипов GGA/GAA/AGA было более частым у пациентов с ИЭ [54].

Однако существуют исследования, в которых не удалось подтвердить результаты связи генов *IL-6* и *TNF* с ИЭ, что может быть связано с небольшой выборкой и внутригрупповыми различиями (пол, возраст, этническое происхождение, этиология и клиника заболевания) [55]. Вот почему определение патогенетической связи ИЭ и форми-

рования его осложнений с генетическими факторами остается открытым вопросом, нуждающимся в более глубоком изучении с определением истинного влияния полиморфизма генов расширенного спектра цитокинов в патогенезе ИЭ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпоха персонализированной геномной медицины на данном этапе ее развития характеризуется широкими возможностями. Новейшие достижения молекулярной генетики позволяют выделить и исследовать иммуногенетические маркеры у пациентов с различными заболеваниями. Уникальность современной молекулярной медицины заключается в ее нацеленности на разрешение заболевания у конкретного пациента с учетом особенностей его генома, а также профилактику, когда информация о генах получена еще до болезни, что может предотвратить развитие патологического состояния.

Поскольку функционирование цитокиновой сети базируется на механизмах, лежащих в основе регуляции экспрессии генов цитокинов, то изучение таких генетических факторов, как аллельные варианты полиморфных локусов и экспрессия генов цитокинов, как и содержание самих цитокинов в крови, позволит оценить их ключевую роль в патогенезе разных вариантов течения ИЭ, а также определить их прогностическую значимость в отношении развития его тромбоэмболических осложнений. Идентификация генетических вариантов, связанных с инфекционным заболеванием, позволяет на ранней стадии выявить пациентов с более высоким риском неблагоприятного исхода от конкретных заболеваний — пневмонии, ИЭ, сепсиса, острого респираторного дистресс-синдрома и др., что способствует разработке новых, возможно, индивидуально подобранных методов лечения этих пациентов.

Между тем часто встречающаяся противоречивость данных мировой литературы относительно патогенетической роли генетического полиморфизма может быть обусловлена общим недостатком всех генетико-эпидемиологических работ по ИЭ, в частности недостаточной по объему выборкой вследствие сравнительно низкой частоты ИЭ, низкой воспроизводимостью результатов из-за смещения выбора генов-кандидатов, а также влиянием множества других генов и факторов окружающей среды на фенотип, эпигенетику, как и недостаточным представлением о паттернах вариации в геноме человека.

Тем не менее есть надежда, что возможности современных молекулярно-генетических исследований и новые технологии, более доступные с экономической точки зрения, позволят минимизировать влияние перечисленных факторов на результаты исследований и успешно решить проблему диагностики ИЭ и прогноза его возможных осложнений на основе полиморфизма генов патогенетически значимых цитокинов.

## Литература / References

1. Данилов А.И., Алексеева И.В., Аснер Т.В. и др. Этиология инфекционного эндокардита в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015;17(1):4–10. [Danilov A.I., Alekseeva I.V., Asner T.V. et al. Etiology of infectious endocarditis in Russia. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2015;17(1):4–10 (in Russ.).]
2. Moing V.L., Alla F., Doco-Lecompte T. et al. Staphylococcus aureus bloodstream infection and endocarditis — a prospective cohort study. PLoS One. 2015;10(5):e0127385. DOI: 10.1371/journal.pone.0127385.

3. Свистунов А.А., Осадчук М.А. Заболевания миокарда, эндокарда и перикарда. М.: Лаборатория знаний; 2016. [Svistunov A.A., Osadchuk M.A. Diseases of the myocardium, endocardium and pericardium. M.: Laboratoriya znaniy; 2016 (in Russ.).]
4. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075–3128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319.
5. Schwarz C., Hoerr V., Tore Y. et al. Isolating Crucial Steps in Induction of Infective Endocarditis With Preclinical Modeling of Host Pathogen Interaction. *Front Microbiol*. 2020;11(1325):1–14. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01325.
6. Hoen B., Duval X. Infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1425–1433. DOI: 10.1056/nejmcp1206782.
7. Ризванова Ф.Ф., Пикуза О.И., Файзуллина Р.А. и др. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов. *Практическая медицина*. 2010;6(45):41–43. [Rizvanova F.F., Pikuza O.I., Fayzullina R.A. et al. Genetic diagnosis: polymorphism of cytokine genes. *Practical medicine*. 2010;6(45):41–43 (in Russ.).]
8. Орадова А.Ш., Канжигалина З.К., Касенова Р.К. Лабораторная диагностика цитокинов. *Вестник КазНМУ*. 2015;1:357–360. [Oradova A.Sh., Kanzhigalina Z.K., Kasenova R.K. Laboratory diagnostics of cytokines. *Vestnik KazNMU*. 2015;1:357–360 (in Russ.).]
9. Бодиевкова Г.М., Титова Ж.В. Роль полиморфизма и экспрессии отдельных генов цитокинов в формировании патологии. *Успехи современного естествознания*. 2015;1-4:616–620. [Bodienkova G.M., Titova Zh.V. The role of polymorphism and expression of individual cytokine genes in the formation of pathology. *Uspekhi sovremennoy yestestvoznaniya*. 2015;1-4:616–620 (in Russ.).]
10. Сысоев К.А. Экспрессия мРНК хемокинов и хемокиновых рецепторов и содержание цитокинов в крови здоровых добровольцев. *Цитокины и воспаление*. 2011;10(3):91–97. [Sysoev K.A. Expression of mRNA of chemokines and chemokine receptors and the content of cytokines in the blood of healthy volunteers. *Tsitokiny i vospaleniye*. 2011;10(3):91–97 (in Russ.).]
11. Коненков В.И. Цитокиновые полигенные комплексы — маркеры индивидуальной настройки состояния цитокиновой сети здорового человека и пациентов с заболеваниями различной природы. *Аллергология и иммунология*. 2011;12(2):191–194. [Konenkov V.I. Cytokine polygenic complexes are markers of individual adjustment of the state of the cytokine network of a healthy person and patients with diseases of various nature. *Allergology and immunology*. 2011;12(2):191–194 (in Russ.).]
12. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д. Генетический полиморфизм цитокинов: прошлое и будущее. *Инфекция и иммунитет*. 2016;6(2):103–108. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-2-103-108. [Puzryeva L.V., Safonov A.D. Genetic polymorphism of cytokines: past and future. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2016;6(2):103–108 (in Russ.).] DOI: 10.15789/2220-7619-2016-2-103-108.
13. Qidwai T., Khan F. Tumor necrosis factor gene polymorphism and disease prevalence. *Scand J Immunol*. 2011;74(6):522–547. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2011.02602.x.
14. Wang X.M., Lehky T.J., Brell J.M., Dorsey S.G. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *Cytokine*. 2012;59(1):3–9. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.03.027.
15. Воронина Е.В., Лобанова Н.В., Яхин И.Р. и др. Роль фактора некроза опухоли-альфа в иммунопатогенезе заболеваний различной этиологии и его значимость в развитии антицитокиновой терапии моноклональными антителами. *Медицинская иммунология*. 2018;20(6):797–806. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-797-806. [Voronina E.V., Lobanova N.V., Yakhin I.R. et al. The role of tumor necrosis factor-alpha in the immunopathogenesis of diseases of various etiologies and its significance in the development of anti-cytokine therapy with monoclonal antibodies. *Medical immunology*. 2018;20(6):797–806 (in Russ.).] DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-797-806.
16. Leao L., Puty B., Dolabela M.F. et al. Association of cerebral malaria and TNF- $\alpha$  levels: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):442. DOI: 10.1186/s12879-020-05107-2.
17. Georgescu A.M., Grigorescu B.L., Chirteş I.R. et al. The Relevance of Coding Gene Polymorphisms of Cytokines and Cellular Receptors in Sepsis. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2017;3(1):5–11. DOI: 10.1515/jccm-2017-0001.
18. Dale A.P., Read R.C. Genetic susceptibility to meningococcal infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(2):187–199. DOI: 10.1586/eri.12.161.
19. Азнабаева Л.Ф., Шарипова Э.Р., Арефьева Н.А. и др. Патогенетические особенности течения гнойного воспаления верхних дыхательных путей (риносинусита) в зависимости от генетического контроля продукции интерлейкина-1 $\beta$ . *Цитокины и воспаление*. 2011;10(2):50–55. [Aznabayeva L.F., Sharipova E.R., Arefieva N.A. et al. Pathogenetic features of the course of purulent inflammation of the upper respiratory tract (rhinosinusitis) depending on the genetic control of interleukin-1 $\beta$  production. *Cytokines and inflammation*. 2011;10(2):50–55 (in Russ.).]
20. Семенюк Д.Ю., Артюшкин С.А., Тимчук Л.Э., Симбирцев А.С. Иммуногенетические и иммунологические маркеры в иммунопатогенезе хронического риносинусита. *Российская оториноларингология*. 2013;6(67):155–164. [Semenyuk D.Yu., Artyushkin S.A., Timchuk L.E., Simbirtsev A.S. Immunogenetic and immunological markers in the immunopathogenesis of chronic rhinosinusitis. *Russian otorhinolaryngology*. 2013;6(67):155–164 (in Russ.).]
21. Шабалдин А.В., Шабалдина Е.В., Рязанцев С.В., Симбирцев А.С. Полиморфизм генов семейства интерлейкина-1 и интерлейкина-4 при сенсибилизации детей раннего и дошкольного возраста к *Streptococcus pyogenes*. *Инфекция и иммунитет*. 2016;6(1):45–54. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-1-45-54. [Shabaldin A.V., Shabaldina E.V., Ryazantsev S.V., Simbirtsev A.S. Polymorphism of genes of the interleukin-1 family of interleukin-4 and during sensitization of children of early and preschool age to pyogenic streptococcus. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2016;6(1):45–54 (in Russ.).] DOI: 10.15789/2220-7619-2016-1-45-54.
22. Козловская М.А., Швед Н.Ю., Ярмолинская М. И. и др. Поиск ассоциации и анализ межгенных взаимодействий генов цитокиновой системы (IL-4, IL-4Ra, TNF- $\alpha$ , RANTES) при эндометриозе. *Медицинская генетика*. 2012;11(9):10–18. [Kozlovskaya M.A., Shved N.Yu., Yarmolinskaya M. I. et al. Association search and analysis of intergenic interactions of cytokine system genes (IL-4, IL-4Ra, TNF- $\alpha$ , RANTES) in endometriosis. *Medical Genetics*. 2012;11(9):10–18 (in Russ.).]
23. Костина Е.М., Молотилова Б.А., Левашова О.А. и др. Изучение полиморфизма генов цитокинов IL-4, IL-10, IL-17A и TNFA у больных с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2013;1:53–58. [Kostina E.M., Molotilov B.A., Levashova O.A. et al. The study of polymorphism of cytokine genes IL-4, IL-10, IL-17A and TNFA in patients with infectious dependent bronchial asthma. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2013;1:53–58 (in Russ.).]
24. Логинова Ю.В., Абрамовских О.С., Никонова Т.И. Определение частот полиморфизмов генов IL-17A и IL-17F у женщин с невынашиванием беременности. *Российский иммунологический журнал*. 2019;13(22):377–379. DOI: 10.31857/S102872210006633-1. [Loginova Yu.V., Abramovskikh O.S., Nikonova T.I. Determination of the frequencies of IL17A and IL17F gene polymorphisms in women with miscarriage. *Russian Journal of Immunology*. 2019;13(22):377–379 (in Russ.).] DOI: 10.31857/S102872210006633-1.
25. Najafi S., Hadedoushan H., Eslami G., Aflatoonian A. Association of IL-17A and IL-17 F gene polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Iranian women. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31:1491–1496. DOI: 10.1007/s10815-014-0294-0.
26. Питиримова Л.Н., Загороднева Е.А., Гумилевский Б.Ю. Особенности аллельного полиморфизма генов интерлейкинов и цитокиновый баланс женщин с невынашиванием беременности. *Акушерство и гинекология*. 2014;3:33–38.



- [Pitirimova L.N., Zagorodneva E.A., Gumilevsky B.Yu. Specific features of allelic polymorphism of the interleukin genes and the cytokine balance in women with miscarriage. *Obstetrics and gynecology*. 2014;3:33–38 (in Russ.).]
27. Rose-John S., Schooltink H. Cytokines are a therapeutic target for the prevention of inflammation-induced cancers. *Recent Results Cancer Res*. 2007;174:57–66. DOI: 10.1007/978-3-540-37696-5\_5.
28. Милеева П.Л., Воронин Д.Н., Бойко Е.Л., Фетисова И.Н. Продукция IL-10 плацентарными макрофагами в зависимости от полиморфизма IL-10. *Российский иммунологический журнал*. 2019;13(2):409–410. DOI: 10.31857/S102872210006913-9.
- [Mileyeva P.L., Voronin D.N., Boyko Y.L., Fetisova I.N. IL-10 production by placental macrophages in dependence to IL-10 polymorphism. *Russian Journal of Immunology*. 2019;13(2):409–410 (in Russ.).] DOI: 10.31857/S102872210006913-9.
29. Song L., Zhong M. Association between Interleukin-10 gene polymorphisms and risk of early-onset preeclampsia. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(9):11659–11664. PMID: 2661790.
30. Вольнец Г.В., Беляев Д.Л., Филатов Ф.П. и др. Воспалительные заболевания кишечника и хронические активные герпесвирусные инфекции у детей. *Детские инфекции*. 2015;14(2):16–22. DOI: 10.22627/2072-8107-2015-14-2-16-22.
- [Volynets G.V., Belyaev D.L., Filatov F.P. et al. Inflammatory bowel disease and chronic active herpesvirus infections in children. *Children infections*. 2015;14(2):16–22 (in Russ.).] DOI: 10.22627/2072-8107-2015-14-2-16-22.
31. Szkup M., Owczarek A.J., Lubkowska A. et al. Searching for the Role of the IFN $\gamma$  rs2430561 Polymorphism in Inducible Inflammation: Contribution to Metabolic Syndrome in 45 to 60-Year-Old Women. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(5):884. DOI: 10.3390/ijerph16050884.
32. Hu P., Chen Y., Pang J., Chen X. Association between IL-6 polymorphisms and sepsis. *Innate Immun*. 2019;25(8):465–472. DOI: 10.1177/1753425919872818.
33. Song Z., Song Y., Yin J. et al. Genetic variation in the TNF gene is associated with susceptibility to severe sepsis, but not with mortality. *PLoS One*. 2012;7(9):e46113. DOI: 10.1371/journal.pone.0046113.
34. Song Z., Yao C., Yin J. et al. Genetic variation in the TNF receptor-associated factor 6 gene is associated with susceptibility to sepsis-induced acute lung injury. *J Transl Med*. 2012;10:166. DOI: 10.1186/1479-5876-10-166.
35. Adriani K.S., Brouwer M.C., Baas F. et al. Genetic variation in the beta2-adrenoceptor gene is associated with susceptibility to bacterial meningitis in adults. *PLoS ONE*. 2012;7(5):e37618. DOI: 10.1371/journal.pone.0037618.
36. Netea M.G., Wijmenga C., O'Neill L.A. Genetic variation in Toll-like receptors and disease susceptibility. *Nat Immunol*. 2012;13(6):535–542. DOI: 10.1038/ni.2284.
37. Nakada T.A., Russell J.A., Boyd J.H. et al. IL17A genetic variation is associated with altered susceptibility to Gram-positive infection and mortality of severe sepsis. *Crit Care*. 2011;15(5):R254. DOI: 10.1186/cc10515.
38. Gorlov I.P., Gorlova O.Y., Frazier M.L. et al. Evolutionary evidence of the effect of rare variants on disease etiology. *Clin Genet*. 2011;79(3):199–206. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01535.x.
39. Pan Y.R., Wu C.E., Wang Y.C. et al. Establishment of a novel gene panel as a biomarker of immune checkpoint inhibitor response. *Clin Transl Immunology*. 2020;9(7):e1145. DOI: 10.1002/cti2.1145.
40. Ашканова Т.М., Муженя Д.В., Пшидаток А.Р. и др. Прогностическая роль A1166C полиморфизмов гена рецептора I типа ангиотензина II (AGT2R1) при коронарном атеросклерозе у жителей Республики Адыгея. *Российский кардиологический журнал*. 2015;10(126):19–23. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-10-19-23.
- [Ashkanova T.M., Muzhenya D.V., Pshidatok A.R. et al. Prognostic role of A1166C polymorphisms of the angiotensin II receptor gene (AGT2R1) in coronary atherosclerosis among Adyghea Republic inhabitants. *Russ J Cardiol*. 2015;10(126):19–23 (in Russ.).] DOI: 10.15829/1560-4071-2015-10-19-23.
41. Мишушкина Л.О., Асейчева О.Ю., Кочкина М.С. и др. Генетический полиморфизм генов цитокинов системы воспаления и состояние сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(2):103–111. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-103-111.
- [Minushkina L.O., Aseycheva O.Yu., Kochkina M.S. et al. Genetic polymorphism of the inflammatory cytokine genes and arterial wall properties in hypertensive patients. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2017;23(2):103–111 (in Russ.).] DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-103-111.
42. Тугуз А.Р., Шумилов Д.С., Муженя Д.В. и др. Дисбаланс субпопуляции NK-клеток и полиморфизмы генов провоспалительных цитокинов в патогенезе атеросклероза. *Медицинская иммунология*. 2022;24(1):135–146. DOI: 10.15789/1563-0625-ION-2361.
- [Tuguz A.R., Shumilov D.S., Muzhenya D.V. et al. Imbalance of NK cell subpopulations and polymorphisms of proinflammatory cytokine genes in the pathogenesis of atherosclerosis. *Medical Immunology (Russia)*. 2022;24(1):135–146 (in Russ.).] DOI: 10.15789/1563-0625-ION-2361.
43. Ramji D.P., Davies T.S. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015;26(6):673–685. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2015.04.003.
44. Данилов А.И., Алексеева И.В., Аснер Т.В. и др. Представления российских врачей об этиологии, диагностике и терапии инфекционного эндокардита. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2014;16(1):26–32.
- [Danilov A.I., Alekseeva I.V., Asner T.V. et al. Level of Knowledge of Medical Specialists on the Etiology, Diagnosis and Treatment of Infectious Endocarditis in Russia. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;16(1):26–32 (in Russ.).]
45. Moing V.L., Alla F., Doco-Lecompte T. et al. Staphylococcus aureus bloodstream infection and endocarditis — a prospective cohort study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127385. DOI: 10.1371/journal.pone.0127385.
46. Bustamante J., Tamayo E., Florez S. et al. Toll-Like Receptor 2 R753Q Polymorphisms Are Associated With an Increased Risk of Infective Endocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(11):1056–1059. DOI: 10.1016/j.recresp.2011.02.024.
47. Понасенко А.В., Кутехин А.Г., Хуторная М.В. и др. Связь полиморфизмов генов системы TLR с риском развития инфекционного эндокардита. *Медицина в Кузбассе*. 2015;4(14):4–9.
- [Ponassenko A.V., Kutikhin A.G., Khutornaya M.V. et al. Polymorphisms within the genes encoding toll-like receptors and risk of infective endocarditis. *Medicine in Kuzbass*. 2015;4(14):4–9 (in Russ.).]
48. Понасенко А.В., Цепочкина А.В., Кутихин А.Г. и др. Полиморфизм генов белков, связанных с функцией эндотелия, у пациентов с инфекционным эндокардитом. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(10):88–96. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-10-88-96.
- [Ponassenko A.V., Tsepokina A.V., Kutixin A.G., Kudryavtseva Yu.A. Polymorphism of protein genes associated with endothelial function in patients with infective endocarditis. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(10):88–96 (in Russ.).] DOI: 10.15829/1560-4071-2018-10-88-96.
49. Чадаева И.В., Рассказов Д.А., Шарыпова Е.Б. и др. Кандидатные SNP-маркеры социального доминирования, способные влиять на сродство ТАТА-связывающего белка к промоторам генов человека. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2016;20(6):787–796. DOI: 10.18699/VJ16.196.
- [Chadaeva I.V., Rasskazov D.A., Sharypova E.B. et al. Candidate SNP markers of social dominance, which may affect the affinity of the TATA-binding protein for human gene promoters. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii=Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2016;20(6):787–796 (in Russ.).] DOI: 10.18699/VJ16.196.
50. Weinstock M., Grimm I., Dreier J. et al. Genetic variants in genes of the inflammatory response in association with infective endocarditis. *PLoS One*. 2014;9(10):e110151. DOI: 10.1371/journal.pone.0110151.
51. Ponnasenko A.V., Kutikhin A.G., Khutornaya M.V. et al. Inherited variation in cytokine, acute phase response, and calcium metabolism genes affects susceptibility to infective endocarditis. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:7962546. DOI: 10.1155/2017/7962546.
52. Golovkin A.S., Ponnasenko A.V., Yuzhalin A.E. et al. An association between single nucleotide polymorphisms within TLR and TREM-1 genes and infective endocarditis. *Cytokine*. 2015;71(1):16–21. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.08.001.

53. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Продукция фактора некроза опухоли- $\alpha$  мононуклеарными клетками крови при разных клинических вариантах саркоидоза. Пульмонология. 2013;3:89–92. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-89-92.

[Salina T.Yu., Morozova T.I. Tumor necrosis factor- $\alpha$  production by blood mononuclear cells in different manifestations of sarcoidosis. Pulmonologiya. 2013;(3):89–92 (in Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-89-92.

54. Giannitsioti E., Damoraki G., Rokkas C. et al. Impact of haplotypes of TNF in the natural course of infective endocarditis. Clin Microbiol Infect. 2014;20(5):459–464. DOI: 10.1111/1469-0691.12370.

55. Gupta K., Jagadeesan N., Agrawal N. et al. Clinical, echocardiographic and microbiological study, and analysis of outcomes of infective endocarditis in tropical countries: a prospective analysis from India. J Heart Valve Dis. 2014;23(5):624–632. PMID: 25799713.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Самойленко Екатерина Сергеевна** — аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0003-3147-0286.

**Колесникова Наталья Владиславовна** — д.б.н., профессор, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0002-9773-3408.

**Контактная информация:** Колесникова Наталья Владиславовна, e-mail: nvk24071954@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 13.01.2023.**

**Поступила после рецензирования 07.02.2023.**

**Принята в печать 03.03.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Ekaterina S. Samoilenko** — post-graduate student of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics of the Faculty of Retraining and Advanced Training, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3147-0286.

**Natalia V. Kolesnikova** — Dr. Sc. (Bio.), Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics of the Faculty of Retraining and Advanced Training, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9773-3408.

**Contact information:** Natalia V. Kolesnikova, e-mail: nvk24071954@mail.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interest.**

**Received 13.01.2023.**

**Revised 07.02.2023.**

**Accepted 03.03.2023.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-3

# Антигипертензивная терапия у коморбидных пациентов с хронической болезнью почек: клиническое наблюдение

Е.Ю. Эбзеева<sup>1</sup>, О.Д. Остроумова<sup>1</sup>, Н.М. Долдо<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup>ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

Артериальная гипертензия (АГ) — глобальная проблема мирового здравоохранения, один из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и хронической болезни почек (ХБП). АГ встречается у 30–45% взрослого населения и может быть как причиной, так и следствием ХБП.

Патофизиология АГ, ассоциированной с ХБП, включает различные механизмы повышения артериального давления (АД), в том числе изменение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Коморбидность АГ и ХБП повышает риск развития терминальной хронической почечной недостаточности, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. Контроль АД у пациентов с ХБП способствует снижению этого риска и замедлению прогрессирования патологии почек.

В качестве стартовой медикаментозной терапии у коморбидных пациентов с АГ и ХБП, согласно современным клиническим рекомендациям по АГ, следует рассматривать комбинацию антигипертензивных препаратов (АГП) для достижения целевого уровня АД. При выборе лекарственных препаратов необходимо учитывать дополнительное ренопротективное и/или кардиопротективное действие. Результаты показали, что комбинация ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов кальциевых каналов (БКК) наиболее оптимальна для лечения пациентов с АГ и ХБП. Согласно современной стратегии комбинированной терапии назначение фиксированных комбинаций (ФК) АГП наиболее предпочтительно. В настоящей работе представлено клиническое наблюдение успешного применения ФК иАПФ/БКК у коморбидного пациента с АГ и ХБП.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, клиническое наблюдение, рамиприл, амлодипин.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Эбзеева Е.Ю., Остроумова О.Д., Долдо Н.М. Антигипертензивная терапия у коморбидных пациентов с хронической болезнью почек: клиническое наблюдение. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(7):418–423. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-3.

## Antihypertensive therapy in comorbid patients with chronic kidney disease: case report

E.Yu. Ebzeeva<sup>1</sup>, O.D. Ostoroumova<sup>1</sup>, N.M. Doldo<sup>2</sup><sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Central Clinical Hospital "RZD-Meditsina", Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

Arterial hypertension (AH) is a global healthcare problem, being one of the leading risk factors for the development of cardiovascular disease (CVD) and chronic kidney disease (CKD). AH occurs in 30–45% of the adult population and can be both a cause and a consequence of CKD.

The pathophysiology of AH associated with CKD includes various mechanisms of high blood pressure (BP), including changes in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) activity. Comorbidity of AH and CKD increases the risk of end-stage renal disease (ESRD), cardiovascular and cerebrovascular complications. AH control in patients with CKD helps to reduce this risk and slow the kidney pathology progression.

As an initial medicinal therapy in comorbid patients with AH and CKD, a combination of antihypertensive drugs (AHD) should be considered to achieve the target BP level according to modern clinical guidelines for AH. When choosing medications, it is necessary to take into account additional renoprotective and/or cardioprotective effects. The results showed that the combination of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) and calcium channel blockers (CCBs) is most optimal for the treatment of patients with AH and CKD. According to the modern tactics of combination therapy, the indication of AHD fixed-dose combinations (FDCs) is most preferable. This article presents a case study concerning the successful use of ACE inhibitor FDCs and CCBs in a comorbid patient with AH and CKD.

**KEYWORDS:** arterial hypertension, chronic kidney disease, case study, ramipril, amlodipine.

**FOR CITATION:** Ebzeeva E.Yu., Ostoroumova O.D., Doldo N.M. Antihypertensive therapy in comorbid patients with chronic kidney disease: case report. Russian Medical Inquiry. 2023;7(7):418–423 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-3.

## ВВЕДЕНИЕ

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в целом во взрослой популяции составляет 35–45%, а среди лиц пожилого возраста достигает 60% [1]. Заболева-

ние диагностируют у 40% женщин и 47% мужчин [2]. АГ способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), повышает риски смертности и инвалидизации на 70% [1]. В 20% случаев у пациентов с АГ, по данным ре-

гистра NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), диагностируют хроническую болезнь почек (ХБП) с почечной дисфункцией разной степени выраженности [3, 4]. ХБП, в свою очередь, встречается у 10–15% населения во всем мире, занимая 16-е место среди причин смерти в течение жизни [5]. ХБП проявляется почечной дисфункцией (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [3]) или признаками почечного повреждения (альбуминурия, изменение осадка мочи, обменные или структурные нарушения) в течение 3 мес. и более. О прогрессировании ХБП свидетельствует снижение рСКФ на 25% и более от исходного уровня или снижение рСКФ более чем на 5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год [6, 7].

В зависимости от степени снижения рСКФ различают 5 стадий ХБП. При стадировании также учитывается уровень альбуминурии. Кроме того, в связи с особенностями прогноза для пациентов различают стадии 3a и 3b (рСКФ 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно) [6]. Для пациентов со стадией 3b (рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или 4-й стадией (рСКФ 15–29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) ХБП риск смерти от ССЗ оказался выше, чем риск прогрессирования до терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН) (рСКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [8]. В случае коморбидности ХБП и АГ риск развития осложнений ССЗ возрастает [9].

## Коморбидность АГ и ХБП

Распространенность АГ среди пациентов с ХБП достигает 90%, и по мере снижения рСКФ увеличиваются частота и тяжесть заболевания [10]. Среди лиц с ХБП распространены и другие ССЗ. Показано, что среди 175 840 взрослых с ХБП в возрасте 66 лет и старше сопутствующие ССЗ диагностировали у 65%, тогда как среди 1 086 232 взрослых без ХБП — только у 32% [10]. Более того, ХБП связана с худшими сердечно-сосудистыми исходами. В исследовании [10] продемонстрировано, что наличие ХБП ухудшило показатели двухлетней выживаемости у пациентов с ССЗ (см. таблицу).

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КОМОРБИДНОСТИ АГ И ХБП

Такие патогенетические механизмы, как активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС),

задержка соли и воды, эндотелиальная дисфункция, повышение жесткости стенок артериальных сосудов [11–13], приводят к развитию стойкой АГ и прогрессированию ХБП вследствие развития гипертензивного нефроангиосклероза [14] и способствуют коморбидности этих заболеваний.

Значимый фактор прогрессирования ХБП — протеинурия (ПУ), возникающая при повреждении почек. Впоследствии ПУ, становясь автономным фактором, способствует прогрессированию почечной патологии, развитию ССЗ и их осложнений [15]. Количественная оценка ПУ позволяет стратифицировать этот риск, а также может использоваться для оценки ответа на лечение. «Золотой стандарт» — определение суточной ПУ. В практической медицине чаще используют определение соотношения альбумина к креатинину в утренней моче (ACR) как эквивалент определения суточной ПУ, при этом значение ACR ≥3 мг/ммоль достаточно для диагностики ХБП независимо от рСКФ [16].

## Принципы медикаментозной терапии у коморбидных пациентов

По эпидемиологическим данным, от 30 до 60% пациентов с АГ не достигают стойкой стабилизации АД на целевом уровне, что особенно важно для пациентов высокого риска [17].

Достижение целевых значений АД у пациентов с АГ и ХБП приводит к уменьшению ПУ, замедлению темпа снижения рСКФ, снижению частоты ССЗ и риска развития ТХПН, что в целом улучшает прогноз [18].

Современные клинические рекомендации по АГ<sup>1</sup> в качестве целевого уровня АД у взрослых с ХБП рекомендуют значения систолического АД (САД) 130–139 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) 70–79 мм рт. ст.

Клинические рекомендации по ХБП<sup>2</sup> для пациентов высокого риска с ХБП и ПУ (ПУ ≥500 мг/сут или ACR ≥500 мг/г) рекомендуют с нефропротективной целью и при отсутствии противопоказаний снижение САД до 120–130 мм рт. ст. и ДАД ≤80 мм рт. ст.

Снижение АД до более низких значений (целевое САД <120 мм рт. ст.), согласно новым рекомендациям KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) [19], может обеспечить более высокую ренопротекцию у лиц со значительной ПУ (>1 г/сут или ACR >70 мг/г). На основании результатов исследования Systolic Blood Pressure Intervention (SPRINT) [20] достижение уровня САД <120 мм рт. ст.

**Таблица.** Двухлетняя выживаемость у коморбидных пациентов с ССЗ и ХБП [10]

**Table.** Two-year survival in comorbid patients with CVD and CKD [10]

ССЗ Cardiovascular diseases	Выживаемость пациентов с ХБП, % Patient survival in CKD, %	Выживаемость пациентов без ХБП, % Patient survival without CKD, %
Ишемическая болезнь сердца / Coronary heart disease	77	87
Острый инфаркт миокарда / Acute myocardial infarction	69	82
Сердечная недостаточность / Heart failure	65	76
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation	70	83
Острое нарушение мозгового кровообращения / транзиторная ишемическая атака / Cerebrovascular accident / transient ischemic attack	73	83

<sup>1</sup> Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2020. (Электронный ресурс.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62_2) (дата обращения: 05.06.2023).

<sup>2</sup> Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации Минздрава России. 2021. (Электронный ресурс.) URL: [https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD\\_final.pdf](https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf) (дата обращения: 07.04.2022).

(в сравнении с САД <140 мм рт. ст.) сопровождается снижением рисков сердечно-сосудистых осложнений на 25%, а смертности от всех причин — на 27% [20]. Но следует отметить, что выраженное снижение АД может отразиться негативно на состоянии почечного кровотока с развитием ишемического повреждения почек<sup>1</sup>.

При выборе медикаментозной терапии следует помнить, что некоторые АГП, помимо прямого снижения АД, обеспечивают дополнительное независимое ренопротективное и/или кардиопротективное действие [21].

Важный фактор в лечении АГ при ХБП — влияние лекарственного препарата на ПУ. В частности, блокада РААС обеспечивает независимое от АД снижение ПУ [22]. Соответственно, АГП класса блокаторов РААС (ингибиторы АПФ (иАПФ) и антагонисты (блокаторы) рецепторов ангиотензина II) обладают свойствами как кардиопротекторов, так и нефропротекторов и поэтому представляют особую ценность для лечения пациентов с ХБП, являясь препаратами первой линии. Блокаторы РААС обеспечивают независимое от АД снижение ПУ как при диабетической, так и при недиабетической ХБП [22]. Следует отметить, что своевременное назначение блокаторов РААС уменьшает возможность микроальбуминурии [23].

Для достижения целевых значений АД у пациентов с ХБП рекомендована комбинированная лекарственная терапия<sup>1</sup>. В 2008 г. были представлены данные исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), посвященного вопросам предотвращения сердечно-сосудистых событий посредством комбинированной терапии у пациентов с АГ. В рамках исследования впервые оценивалась эффективность в снижении смертности от ССЗ комбинированной терапии дигидропиридиновым БКК и иАПФ, в сравнении с комбинацией тиазидного диуретика (ТД) и иАПФ, у пациентов с АГ и высоким риском ССЗ, связанных с сахарным диабетом (СД), гипертрофией левого желудочка, заболеваниями периферических артерий, ХБП или ССЗ в анамнезе [24]. Исследование ACCOMPLISH было прекращено досрочно из-за более высокой эффективности комбинации БКК/иАПФ в отношении смертности от ССЗ, что подтвердило синергизм свойств блокатора РААС и БКК в рамках кардиопротекции. Применение фиксированной комбинации (ФК) иАПФ/амлодипина способствовало снижению риска сердечно-сосудистой смерти на 38% по сравнению с ФК иАПФ/гидрохлоротиазида. Примечательно, что темпы прогрессирования патологии почек также были ниже на 48% в группе БКК амлодипина вне прямой зависимости от достигнутых значений АД. Данные результаты позволяют предположить, что добавление БКК амлодипина к терапии иАПФ действительно оказывает дополнительный нефропротективный эффект по сравнению с добавлением ТД в этой группе риска [24].

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка К., 63 года, обратилась с жалобами на головные боли сжимающего характера; несистемное головокружение; подъем АД до уровня 165/90–95 мм рт. ст., частое, безболезненное мочеиспускание, никтурию.

### АНАМНЕЗ

Вышеуказанные жалобы беспокоили пациентку в течение 7 лет, по этому поводу не обследовалась, эпизодически

самостоятельно принимала амлодипин 5 мг, препарат переносила хорошо. В течение последнего года самочувствие ухудшилось: участились головные боли, с преимущественной локализацией в теменно-затылочной области; появилось учащенное мочеиспускание в ночное время (2–3 раза за ночь), что привело к нарушению сна и плохому самочувствию в течение дня. Пациентка стала отмечать значительное повышение АД: САД до 160–165 мм рт. ст., ДАД до 90–95 мм рт. ст. Ухудшение состояния связывает с несоблюдением диеты, прибавкой массы тела на 10 кг и отсутствием лечения.

Вредные привычки отрицает. Из перенесенных заболеваний отмечает частые острые респираторные инфекции. Травмы, операции отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственность отягощена по ССЗ: отец умер от инфаркта миокарда в возрасте 70 лет. Пациентка не работает, пенсионерка, проживает в сельской местности.

### ДАННЫЕ ОБЪЕКТИВНОГО ОСМОТРА

У пациентки избыточная масса тела: ИМТ 29,7 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии 92 см; кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, лимфоаденопатии и периферических отеков нет, очаговая неврологическая симптоматика не выявлена. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы: при перкуссии — левая граница относительной тупости сердца на 0,5 см кнутри от левой срединно-ключичной линии; при аускультации — ритм правильный, тоны сердца приглушены, акцент второго тона на аорте. Частота сердечных сокращений 77 в 1 мин, АД 165/95 мм рт. ст.

Пациентка осмотрена офтальмологом. Обнаружено повышение тонуса артериол с сужением их просвета (симптом «проволок»), тонус венул снижен, сосуды извиты.

### ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатели общего анализа крови в пределах референсных значений.

В биохимическом анализе крови лабораторная картина нарушения липидного обмена и азотовыделительной функции почек: общий холестерин 6,6 ммоль/л (норма 3,1–6,2 ммоль/л); холестерин ЛПВП 1,37 ммоль/л (норма 0,9–2,0 ммоль/л); холестерин ЛПНП 5,99 ммоль/л (норма 2,28–5,26 ммоль/л); триглицериды 1,75 ммоль/л (норма <2,3 ммоль/л), индекс атерогенности 3,3 (норма <3); креатинин 115 мкмоль/л (норма 55–105 мкмоль/л), мочевины 7,3 ммоль/л (норма 2,8–8,0 ммоль/л).

В общем анализе мочи — лабораторная картина снижения концентрационной функции почек (гипостенурия, относительная плотность 1013), щелочной реакции мочи (рН 6,0).

В анализе мочи по Зимницкому лабораторная картина гипостенурии, никтурии, свидетельствующая о тубулопатии (относительная плотность мочи 1008–1015, дневной диурез 500,0 мл, ночной диурез 800,0 мл).

В пробе Реберга отмечается снижение клубочковой фильтрация до 59 мл/мин, канальцевой реабсорбции до 98%, что свидетельствует о поражении почечных клубочков и канальцев. Значение рСКФ, рассчитанное по формуле СКД-EPI, составило 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Обращала на себя внимание лабораторная картина гиперальбуминурии как раннего маркера почечного повреждения и самостоятельного фактора риска развития ССЗ и их осложнений. Суточная экскреция альбумина с мочой

составила 84 мг/сут (норма 0–29 мг/сут), соотношение альбумина и креатинина (в утренней порции мочи) — 6,5 мг/ммоль (норма <3 мг/ммоль).

#### ДАННЫЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные электрокардиографии: ритм синусовый, отклонение электрической оси сердца влево, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. Индекс Соколова — Лайона 37 мм.

Данные эхокардиографии: незначительное увеличение размеров полости левого предсердия. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Зон нарушения локальной сократимости миокарда не выявлено. Глобальная сократительная способность миокарда не изменена. Фракция выброса 63%. Нарушение диастолической функции левого желудочка по первому типу. Признаков легочной гипертензии не выявлено.

При суточном мониторинге АД (СМАД) зарегистрированы периоды его повышения в течение суток. Максимальное повышение АД до 168/98 мм рт. ст. В дневные часы среднее значение САД составило 155 мм рт. ст., ДАД — 94 мм рт. ст.; в ночные часы: САД 138 мм рт. ст., ДАД 87 мм рт. ст. Отмечена повышенная вариабельность САД и ДАД, суточный профиль АД — non-dipper.

Данные суточного мониторинга ЭКГ: основной ритм синусовый. Средняя ЧСС днем 73 в 1 мин, ночью — 60 в 1 мин, среднее значение за сутки — 69 в 1 мин. Максимальная ЧСС — 128 в 1 мин; минимальная ЧСС — 51 в 1 мин. Пауз ритма продолжительностью более 2 с не зарегистрировано. Эпизодов значимого смещения сегмента ST не зарегистрировано.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) почек и надпочечников выявлены эхографические признаки диффузных изменений паренхимы почек, снижение скоростных показателей и нарушение почечного кровотока в междолевых отделах почечной артерии обеих почек. Выявленные изменения в почках с нарушением их кровоснабжения могут сопровождаться не только почечной дисфункцией, но и усугублением течения АГ.

При оценке состояния магистральных сосудов, с учетом нарушений липидного обмена и возраста, по данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий в области бифуркации общей левой сонной артерии (ОСА) обнаружена плоская атеросклеротическая бляшка толщиной 2,2 мм и протяженностью 4,7 мм, с четкими ровными контурами, стенозирующая ОСА на 27%.

На основании жалоб, данных осмотра и дополнительных методов исследования был установлен диагноз: гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени, риск 3 (высокий); гиперлипидемия, гипертрофия миокарда левого желудочка. ХБП стадии С2, СКФ (по формуле CKD-EPI) 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, градация А2 (по классификации KDIGO). Целевое АД 130–139/70–79 мм рт. ст.

Пациентке рекомендованы диета с ограничением животных жиров, легкоусвояемых углеводов, богатых пуринами продуктов, соли до 5 г/сут, режим физической активности (30 мин физической активности умеренной интенсивности 5 дней в неделю (ходьба, скандинавская ходьба)).

С учетом коморбидной патологии (сочетания АГ и ХБП) пациентке назначено лечение ФК АГП амлодипин 5 мг и рамиприл 10 мг (Эгипрес®, EGIS, Венгрия) 1 р/сут утром. С учетом высокого риска по шкале SCORE (6%) назначен розувастатин 10 мг вечером.

К концу 1-й недели лечения отмечена положительная динамика в виде регресса болевого синдрома, уменьшения тяжести АГ (максимальное САД 150 мм рт. ст., максимальное ДАД 90 мм рт. ст.). На фоне приема препарата Эгипрес® в течение месяца был достигнут целевой уровень АД 130/75–80 мм рт. ст. В дальнейшем достигнутый целевой уровень АД сохранялся (по данным самоконтроля и офисного измерения АД). Пациентка отметила хорошую переносимость лечения.

При контроле лабораторных показателей через 3 мес. отмечалась положительная динамика: снизился уровень общего холестерина до 5,5 ммоль/л, холестерина ЛПНП до 3,99 ммоль/л, триглицеридов до 1,65 ммоль/л, индекса атерогенности до 2,9.

Показатели функционального состояния почек также продемонстрировали положительную динамику. Результаты анализа мочи по Зимницкому свидетельствовали об улучшении концентрационной функции почек: относительная плотность мочи составила 1012–1018, прошла никтурия. Отмечалось улучшение фильтрационной (рСКФ, рассчитанная по формуле СКD-EPI, составила 66 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и азотовыделительной функции почек (креатинин 103 мкмоль/л). При оценке суточной экскреции альбумина и определении соотношения альбумина к креатинину в утренней моче выявлена нормаальбуминурия.

По результатам повторного СМАД отмечено снижение среднедневного САД на 26 мм рт. ст., средненочного САД на 21 мм рт. ст., среднедневного ДАД на 16 мм рт. ст., средненочного ДАД на 19 мм рт. ст. Вариабельность САД и ДАД в дневные и ночные часы вернулась в пределы нормы.

При осмотре через 5 мес., на фоне непрерывного приема препарата Эгипрес®, у пациентки наблюдается стойко нормальный уровень АД (нормотензия), самочувствие удовлетворительное. При УЗИ почек в динамике отмечено улучшение показателей почечного кровотока.

Таким образом, антигипертензивная терапия ФК амлодипина 5 мг и рамиприла 10 мг (Эгипрес® 5/10) способствовала достижению целевого уровня АД уже к 4-й неделе лечения со стойко стабильным контролем АД в дальнейшем. Наряду с высоким антигипертензивным эффектом мы наблюдали выраженный нефропротективный эффект, подтвержденный положительной динамикой лабораторных показателей фильтрационной, концентрационной, азотовыделительной функции почек и регрессом альбуминурии до нормы к 3-му месяцу лечения препаратом Эгипрес®, что, безусловно, улучшило качество и прогноз жизни пациентки. Именно поэтому пациентке было рекомендовано продолжить лечение ФК амлодипина/рамиприла в прежнем режиме.

## ОБСУЖДЕНИЕ

На основании современных клинических рекомендаций по лечению АГ стартовая терапия коморбидных пациентов с АГ и ХБП предусматривает назначение комбинации блокатора РААС с БКК. Среди представителей класса иАПФ препаратом выбора служит рамиприл, для которого характерно быстрое наступление антигипертензивного эффекта (через 1–2 ч). Длительный период полувыведения рамиприла (от 8 до 14 ч) определяет эффективный контроль АД в течение суток, что подтверждается результатами исследования PRISMA I (Preferred Reporting Items for

Systematic Reviews and Meta-Analysis) [25]. Особенность лечебного эффекта этого препарата заключается в том, что при выраженном снижении общего периферического сопротивления почечной кровотоки не страдает, а отсутствие в структуре сульфгидрильной группы исключает его нефротоксичность. Вследствие высокой липофильности рамиприл обладает выраженным органопротективным действием [26]. Субисследование MICRO-HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes in the Heart Outcomes Prevention Evaluation) [27] в рамках крупного исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), включавшего 3577 пациентов с СД со средним возрастом 65,4 года, показало, что на фоне приема рамиприла отмечено достоверное снижение относительных рисков сердечно-сосудистой смертности на 25% и относительных рисков смерти от всех причин на 24%. Частота микроальбуминурии в группе рамиприла также была достоверно ниже, что снижало риск развития ПУ и доказывало высокую нефропротективную эффективность препарата у пациентов с СД, особенно при исходной микроальбуминурии. Результаты клинического исследования REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy) у пациентов с хронической недиабетической нефропатией (с ПУ >1 г/сут) продемонстрировали достоверный нефропротективный эффект. Необходимо отметить, что нефропротективный эффект оказался более выражен у пациентов со значительной ПУ. В группе рамиприла частота развития ТХПН была на 58% ниже в сравнении с группой плацебо. При дальнейшем наблюдении за этими пациентами в течение трех лет уровень ПУ снизился еще на 13% в группе рамиприла ( $p=0,003$ ), тогда как в группе плацебо увеличился на 15%, в этой же группе у 30% пациентов развилась хроническая почечная недостаточность [28].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коморбидность АГ и ХБП определяет высокий риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений. Согласно современным клиническим рекомендациям пациентам высокого риска в качестве стартовой терапии рекомендована ФК АГП для достижения целевого уровня АД и улучшения прогноза. Препаратами первой линии являются блокаторы РААС. Доказано, что иАПФ рамиприл обладает высокими антигипертензивным и органопротективными (в том числе нефропротективным) эффектами, что делает его препаратом выбора у пациентов с АГ и ХБП. При назначении комбинированной терапии с учетом доказательной базы в качестве второго препарата показано использование дигидропиридинового БКК. ФК блокатора РААС и БКК (рамиприл/амлодипин) способствует эффективному контролю АД на целевом уровне и обеспечивает органопротективное действие, улучшая качество жизни и прогноз коморбидного пациента. ФК позволяет снизить риски полипрагмазии и повысить лекарственную безопасность.

## Литература / References

1. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации. 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.  
[Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines. 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.

2. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4–14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.  
[Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A. et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4–14 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
3. Clase C.M., Garg A.X., Kiberd B.A. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Am Soc Nephrol. 2002;13(5):1338–1349. DOI: 10.1097/01.asn.0000013291.78621.26.
4. McCullough P.A., Li S., Jurkovic C.T. et al. Kidney Early Evaluation Program Investigators. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. Am J Kidney Dis. 2008;51(4 Suppl 2):S38–45. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.12.017.
5. Mills K.T., Xu Y., Zhang W. et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. Kidney Int. 2015;88(5):950–957. DOI: 10.1038/ki.2015.
6. Levin A., Stevens P.E., Bilous R.W. et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3(1):1–150. DOI: 10.1038/kisup.2012.73.
7. Levey A.S., Coresh J., Balk E. et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med. 2003;139(2):137–147. DOI: 10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013.
8. Keith D.S., Nichols G.A., Gullion C.M. et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. Arch Intern Med. 2004;164(6):659–663. DOI: 10.1001/archinte.164.6.659.
9. Gansevoort R.T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B.R. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet. 2013;382(9889):339–352. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4.
10. Muntner P., Anderson A., Charleston J. et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. Am J Kidney Dis. 2010;55(3):441–451. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.09.014.
11. Greene E.L., Kren S., Hostetter T.H. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. J Clin Invest. 1996;98(4):1063–1068. DOI: 10.1172/JCI118867.
12. Dhaun N., Goddard J., Webb D.J. The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2006;17(4):943–955. DOI: 10.1681/ASN.2005121256.
13. Townsend R.R., Wimmer N.J., Chirinos J.A. et al. Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study. Am J Hypertens. 2010;23(3):282–289. DOI: 10.1038/ajh.2009.240.
14. Agarwal R., Andersen M.J. Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. Kidney Int. 2006;69(7):1175–1180. DOI: 10.1038/sj.ki.5000247.
15. Gansevoort R.T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B.R. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet. 2013;382(9889):339–352. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4.
16. Levey A.S., Eckardt K.U., Tsukamoto Y. et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2005;67(6):2089–2100. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x.
17. Braam B., Taler S.J., Rahman M. et al. Recognition and Management of Resistant Hypertension. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(3):524–535. DOI: 10.2215/CJN.06180616.
18. Klag M.J., Whelton P.K., Randall B.L. et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med. 1996;334(1):13–18. DOI: 10.1056/NEJM199601043340103.

19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021;99(3S):S1–S87. DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.003.
20. SPRINT Research Group; Wright J.T. Jr, Williamson J.D., Whelton P.K. et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103–2116. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.
21. Wright J.T. Jr, Bakris G., Greene T. et al. African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA.* 2002;288(19):2421–2431. DOI: 10.1001/jama.288.19.2421.
22. Pugh D., Gallacher P.J., Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs.* 2019;79(4):365–379. DOI: 10.1007/s40265-019-1064-1.
23. Эбзеева Е.Ю., Де В.А., Ни Л.И. и др. Хроническая болезнь почек и артериальная гипертензия: как разорвать порочный круг? РМЖ. 2022;5:30–34.
- [Ebzeeva E.Yu., De V.A., Ni L.I. et al. Chronic kidney disease and hypertension: how to break the vicious circle? *RMJ.* 2022;5:30–34 (in Russ.).]
24. Bakris G.L., Sarafidis P.A., Weir M.R. et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9721):1173–1181. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62100-0.
25. Williams B., Gosse P., Lowe L. et al. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I). *J Hypertens.* 2006;24(1):193–200. DOI: 10.1097/01.hjh.0000194364.11516.ab.
26. Frampton J.E., Peters D.H. Ramipril. An updated review of its therapeutic use in essential hypertension and heart failure. *Drugs.* 1995;49(3):440–466. DOI: 10.2165/00003495-199549030-00008.
27. Gerstein H.C. Reduction of cardiovascular events and microvascular complications in diabetes with ACE inhibitor treatment: HOPE and MICRO-HOPE. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18 Suppl 3:S82–85. DOI: 10.1002/dmrr.285.
28. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet.* 1997;349(9069):1857–1863. PMID: 9217756.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Эбзеева Елизавета Юрьевна** — к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID iD 0000-0001-6573-4169.

**Остроумова Ольга Дмитриевна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-0795-8225.

**Долдо Николай Михайлович** — заведующий терапевтическим отделением ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина»; 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 84; ORCID iD 0000-0002-0795-8225.

**Контактная информация:** Эбзеева Елизавета Юрьевна, [veta-veta67@mail.ru](mailto:veta-veta67@mail.ru).

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 12.07.2023.

**Поступила после рецензирования** 04.08.2023.

**Принята в печать** 29.08.2023.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Elizaveta Yu. Ebzeeva** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, build. 1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6573-4169.

**Olga D. Ostroumova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, build. 1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0795-8225.

**Nikolay M. Doldo** — Head of the Department of Internal Medicine, Central Clinical Hospital "RZD-Meditsina"; 84, Volokolamskoe highway, Moscow, 125367, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0795-8225.

**Contact information:** Elizaveta Yu. Ebzeeva, [veta-veta67@mail.ru](mailto:veta-veta67@mail.ru).

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**Received** 12.07.2023.

**Revised** 04.08.2023.

**Accepted** 29.08.2023.



DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-4

# Синдром повышенной эпителиальной проницаемости у больных синдромом раздраженного кишечника, ассоциированным с избыточной массой тела и ожирением

М.М. Федорин, М.А. Ливзан, О.В. Гаус

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучение состояния эпителиального барьера кишечника и проведение сопоставлений с клиническими проявлениями синдрома раздраженного кишечника (СРК), качеством жизни, пищевыми привычками, признаками наличия тревоги и депрессии по результатам использования специального опросника и уровнем адипокинов (лептин и адипонектин) у больных СРК, ассоциированным с избыточной массой тела и ожирением.

**Материал и методы:** проведено открытое исследование методом поперечного среза с включением 175 участников (возраст 29 [26; 35] лет). В группу 1 было включено 100 пациентов с СРК: подгруппу 1А составили 50 пациентов с СРК, ассоциированным с избыточной массой тела или ожирением, подгруппу 1Б — 50 человек, страдающих СРК, с нормальной массой тела. В группу 2 было включено 75 человек, не страдающих СРК: подгруппу 2А составили 50 участников, не страдающих СРК, с избыточной массой тела или ожирением, подгруппу 2Б — 25 условно здоровых участников. Оценка симптомов СРК осуществлялась с использованием 10-балльной шкалы. С использованием верифицированных опросников осуществлялась оценка выраженности гастроинтестинальных симптомов, наличия тревоги и депрессии, уровня специфической тревоги, качества жизни и пищевых привычек. У всех участников был определен уровень зонулина в кале, лептина и адипонектина в сыворотке крови.

**Результаты исследования:** больные СРК с избыточной массой тела и ожирением характеризовались более выраженным нарушением проницаемости кишечного барьера, чем пациенты с нормальной массой тела. Более выраженное нарушение проницаемости кишечного барьера ассоциировалось с более выраженными симптомами СРК и тяжелым течением заболевания, а также было характерно для пациентов, испытывающих тягу к жирным, мучным и соленым продуктам. В подгруппе больных СРК, имеющих избыточную массу тела и ожирение, выявлена отрицательная связь концентрации зонулина в кале с показателями качества жизни. Больные СРК, имевшие признаки наличия тревоги и депрессии по результатам использования специального опросника, характеризовались более выраженными нарушениями эпителиальной проницаемости ( $p < 0,05$ ). Установлено наличие ассоциации уровня зонулина в кале и адипокинов в подгруппах участников, страдающих избыточной массой тела и ожирением, независимо от наличия СРК.

**Заключение:** перспективной является оценка потенциала использования цитопротекторов у больных с избыточной массой тела и ожирением с целью патогенетического воздействия на механизмы формирования симптомов СРК и снижения рисков развития эндотелиальной дисфункции.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** синдром раздраженного кишечника, зонулин, синдром повышенной эпителиальной проницаемости, ожирение.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Федорин М.М., Ливзан М.А., Гаус О.В. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости у больных синдромом раздраженного кишечника, ассоциированным с избыточной массой тела и ожирением. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(7):424–431. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-4.

## Syndrome of increased epithelial permeability in patients with irritable bowel syndrome associated with overweight and obesity

M.M. Fedorin, M.A. Livzan, O.V. Gaus

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to study the intestinal epithelial barrier state and conduct clinical comparisons in patients with IBS associated with overweight and obesity with the following parameters: irritable bowel syndrome (IBS) manifestations, life quality, eating habits, signs of anxiety and depression based on the special questionnaire results and leptin and adiponectin adipokines levels.

**Materials and Methods:** an open cross-sectional study was conducted with the inclusion of 175 subjects (mean age — 29 y.o. [26; 35]). Group 1 included 100 patients with IBS: subgroup 1A consisted of 50 patients with IBS associated with overweight or obesity, subgroup 1B — 50 patients with IBS and normal BMI. Group 2 included 75 patients without IBS: subgroup 2A consisted of 50 subjects without IBS but with overweight or obesity, subgroup 2B — 25 conditionally healthy subjects. IBS symptoms were assessed using a 10-point numeric rating scale. Verified questionnaires were used to assess the severity of gastrointestinal symptoms, the presence of anxiety and depression, the specific anxiety level, life quality and eating habits. The levels of fecal zonulin, leptin and adiponectin adipokines in blood serum were determined in all subjects.

**Results:** patients with IBS based on overweight and obesity were characterized by a more significant disorder in the intestinal barrier permeability versus patients with normal BMI. This significant disorder in the intestinal barrier permeability was associated with more severe IBS symptoms and disease course, as well as it was characteristic of patients experiencing cravings for fatty, starchy and salty foods. In subgroup 1A (IBS associated with overweight and obesity) there was a negative association of fecal zonulin concentration with life quality indicators. Patients with IBS who had signs of anxiety and depression according to the special questionnaire results were characterized by

more significant epithelial permeability disorders ( $p < 0.05$ ). The association presence of fecal zonulin levels and adipokines was established in the subgroups 1A and 2A (overweight and obesity, with and without IBS).

**Conclusion:** it is promising to assess the potential in using cytoprotectors in patients with overweight and obesity in order to pathogenetically influence the source mechanisms of IBS symptoms and reduce the risks of endothelial dysfunction.

**KEYWORDS:** irritable bowel syndrome, zonulin, syndrome of increased epithelial permeability, obesity.

**FOR CITATION:** Fedorin M.M., Livzan M.A., Gaus O.V. Syndrome of increased epithelial permeability in patients with irritable bowel syndrome associated with overweight and obesity. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(7):424–431 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-4.

## ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее распространенных функциональных заболеваний пищеварительного тракта. Доля лиц, испытывающих симптомы СРК, среди взрослого населения развитых стран достигает 10–20% [1, 2]. Несмотря на отсутствие осложнений и увеличения риска смерти, заболевание существенно снижает качество жизни больных, что приводит к значительным прямым и косвенным затратам на обследование и лечение.

В клинической практике доступен широкий перечень препаратов для симптоматического лечения, однако предлагаемая терапия часто недостаточна для того, чтобы эффективно купировать симптомы и предотвращать рецидивы СРК [3].

Перспективным представляется поиск новых терапевтических мишеней с целью индивидуализации назначаемой терапии и повышения эффективности лечения больных СРК. В условиях высокой распространенности факторов риска формирования СРК особый интерес для изучения механизмов формирования симптомов представляет когорта больных, страдающих избыточной массой тела и ожирением, которая характеризуется более тяжелым течением заболевания [4, 5].

В качестве одной из мишеней терапевтических вмешательств может выступать синдром повышенной эпителиальной проницаемости, который не только ассоциирован с наличием ожирения, но и играет значимую роль в формировании симптомов СРК [6, 7].

Феномен повышения эпителиальной проницаемости кишечника зарубежные специалисты называют синдромом «дырявого кишечника» [8]. Эпителиальная проницаемость кишечника отражает активность парацеллюлярного транспорта молекул между просветом и стенкой кишки. Степень проницаемости эпителиального барьера регулируется белками межклеточных плотных контактов как в физиологических условиях, так и в условиях патологического процесса [9].

Имеются данные о возможных ассоциациях степени нарушения проницаемости эпителиального барьера кишечника с выраженностью висцеральной гиперчувствительности и тяжестью течения СРК [9]. Кроме того, установлено, что эпителиальная проницаемость повышается при тревожно-депрессивных состояниях, часто провоцирующих появление симптомов СРК [10].

Одним из методов оценки проницаемости эпителиального барьера является определение экспрессии белков плотных контактов (tight junction, TJ) при исследовании биоптатов слизистой оболочки кишечника. Известно более 150 белков в составе TJ, среди них окклюдины, клаудины, ангулины, молекулы адгезии плотных контактов [8, 9, 11].

В клинической практике наиболее часто для оценки состояния эпителиального барьера кишечника используется определение концентрации зонулина в кале. Зонулин является одним из наиболее известных физиологических медиаторов, которые обратимо регулируют кишечную проницаемость путем модуляции межклеточных плотных

контактов, в связи с чем в настоящем исследовании концентрация данного маркера в кале была использована для оценки проницаемости эпителия кишечника [12].

**Цель исследования:** изучение состояния эпителиального барьера кишечника и проведение сопоставлений с клиническими проявлениями СРК, качеством жизни, пищевыми привычками, признаками наличия тревоги и депрессии по результатам использования специального опросника и уровнем адипокинов (лептин и адипонектин) у больных СРК, ассоциированным с избыточной массой тела и ожирением.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено открытое исследование методом поперечного среза с участием 175 человек. Всеми участниками исследования было подписано информированное согласие на участие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России № 11 от 16 сентября 2022 г.

*Критериями включения* в группу 1 являлись:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) установленный диагноз СРК в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению СРК;
- 3) наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

*Критериями включения* в группу 2 являлись:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) отсутствие установленного диагноза СРК;
- 3) наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

*Критериями не включения* являлись:

- 1) индекс массы тела (ИМТ) менее  $18,5 \text{ кг/м}^2$ ;
- 2) заболевания пищеварительного тракта, сопровождающиеся симптомами СРК;
- 3) прием лекарственных препаратов, действие которых может сопровождаться симптомами СРК;
- 4) наличие пищевой аллергии;
- 5) беременность, период грудного вскармливания или неиспользование методов контрацепции у женщин репродуктивного возраста;
- 6) оперативные вмешательства на кишечнике или полостные операции на желудочно-кишечном тракте в анамнезе (за исключением аппендэктомии);
- 7) наличие злокачественных новообразований любой локализации;
- 8) наличие в анамнезе онкологических заболеваний, туберкулеза или положительной реакции на ВИЧ-инфекцию, гепатит В и С, сифилис;
- 9) тяжелое течение сопутствующих заболеваний (неконтролируемая артериальная гипертензия, клинически значимые нарушения ритма и проводимости сердца, хроническая болезнь почек, тяжелое течение бронхиальной астмы и пр.);

- 10) наличие любых сопутствующих заболеваний, которые могут исказить результаты исследования (системные заболевания соединительной ткани и системные аутоиммунные заболевания, наличие эндокринных расстройств, врожденных дефектов, ведущих к нарушению нормальной жизнедеятельности и требующих коррекции);
- 11) занятия видами спорта, ассоциированными с набором мышечной массы.

В каждой из групп были выделены 2 подгруппы в зависимости от значения ИМТ. В подгруппах А пациенты имели ИМТ равный или выше  $25 \text{ кг/м}^2$ , в подгруппах Б — ИМТ меньше  $25 \text{ кг/м}^2$ , но выше  $18,5 \text{ кг/м}^2$ . Таким образом, подгруппа 1А включала в себя пациентов с СРК, ассоциированным с избыточной массой тела или ожирением, подгруппа 1Б — пациентов с СРК и нормальной массой тела, подгруппа 2А — лиц без СРК с избыточной массой тела или ожирением, подгруппа 2Б — лиц без СРК с нормальной массой тела.

Оценка симптомов СРК (абдоминальная боль, диарея, запоры, метеоризм) осуществлялась по 10-балльной шкале, где 0 — отсутствие симптома, 10 — наибольшая выраженность симптома.

Оценка выраженности гастроэнтерологических симптомов осуществлялась с использованием шкалы оценки желудочно-кишечных симптомов GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale). Опросник состоит из 15 пунктов, которые объединены в 6 шкал: абдоминальная боль, гастроэзофагеальный рефлюкс (или рефлюкс-синдром), диарейный синдром, диспепсический синдром, синдром запора. Оценка показателей проводилась по 7-балльной шкале, при этом более высокие значения соответствовали большей выраженности симптомов [13]. Оценка встречаемости и выраженности тревоги и депрессии осуществлялась с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale), разработанной для первичного выявления депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики. Сумма набранных баллов, составившая от 0 до 7 баллов, считалась нормой, сумма от 8 до 10 баллов свидетельствовала о наличии признаков субклинически выраженных симптомов, сумма от 11 баллов и более — о наличии признаков клинически выраженных симптомов расстройства [14]. Уровень висцеральной гиперчувствительности VSI (Visceral Sensitivity Index) оценивался при помощи соответствующей анкеты. Опросник VSI представлен 15 вопросами-утверждениями, которые оцениваются по 5-балльной шкале Лайкерта от «совершенно не согласен» — 1 балл до «полностью согласен» — 5 баллов. В результате тестирования респондент получал итоговый балл от 0 (отсутствие тревоги по поводу симптомов заболевания) до 75 (высокая степень тревоги по поводу симптомов заболевания) [15]. Для оценки качества жизни был использован специфический опросник оценки качества жизни пациентов с СРК IBS-QoL (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life), состоящий из 34 утверждений, касающихся проявлений заболевания и степени их влияния на жизнь самого пациента за прошедший месяц, с пятью вариантами ответов, где 1 балл — минимальная выраженность оцененного аспекта, а 5 баллов — максимальная, а также с помощью неспецифического опросника оценки качества жизни SF-36 [16, 17]. Для оценки характера питания и пищевых пристрастий использовался опросник, разработанный на кафедре гигиены, питания человека ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России [18].

Выполнена сравнительная оценка уровня зонулина в кале в подгруппах, а также среди больных СРК в зависимости от степени тяжести течения и преобладающего типа нарушения стула (СРК с преобладанием диареи (СРК-Д), СРК с преобладанием запора (СРК-З), СРК со смешанным вариантом нарушения моторики (СРК-М)).

У всех участников исследования был определен уровень зонулина в кале методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы IDK Zonulin ELISA (Immundiagnostik AG, Германия), лептина и адипонектина в сыворотке крови с использованием коммерческих тест-систем LEPTIN ELISA KIT (DBC, Канада) и Adiponectin ELISA (MEDIAGNOST GmbH, Германия) для проведения твердофазного иммуноферментного анализа на планшетном фотометре iMark (BIORAD, США). Исследование материала выполняли на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Статистический анализ выполнен в программном пакете StatSoft Statistica for Windows 10 с использованием Microsoft Excel. Проверка нормальности распределения проводилась с использованием критериев Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Распределение в обеих выборках не удовлетворяло требованиям параметрического анализа, в связи с чем для статистической обработки данных применялись непараметрические методы (критерий  $\chi^2$  Пирсона, U-тест Манна — Уитни для независимых выборок). Взаимосвязь между показателями оценивалась при помощи корреляционного анализа Спирмена ( $r_s$ ). Сила связи между признаками при значениях коэффициентов корреляции от 0,0 до -0,25 и до +0,25 оценивалась как ее отсутствие или слабая; от 0,26 до 0,5 (от -0,26 до -0,5) — как умеренная; от 0,51 до 0,75 (от -0,5 до -0,75) — как средняя; более 0,75 (-0,75) — как сильная. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости  $p$  принимался равным 0,05. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах использовались значения медианы, 1-й и 3-й квартили — Me [P25; P75], для качественных показателей — значения доли.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст участников исследования составил 29 [26; 35] лет, ИМТ —  $26,4$  [20,7; 31,2]  $\text{кг/м}^2$ .

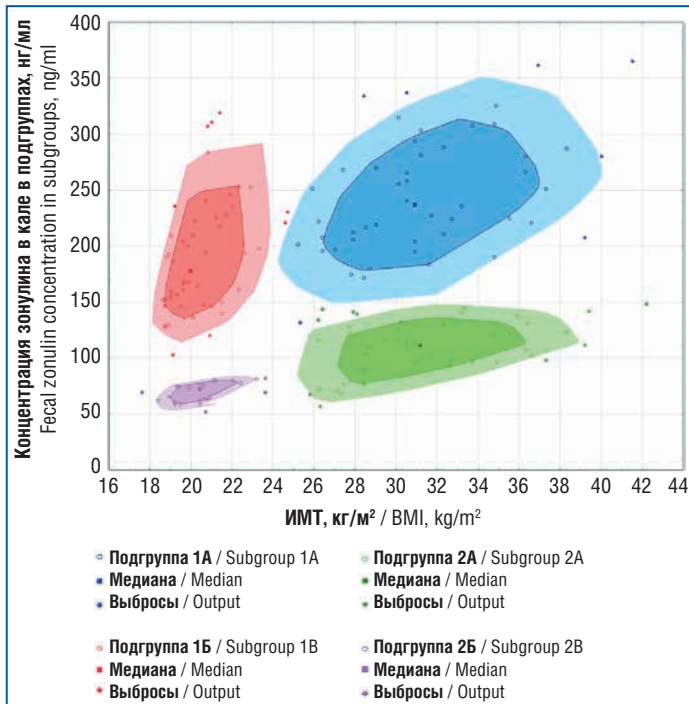
В группу 1 было включено 100 пациентов с СРК (возраст 30 [26; 36] лет, ИМТ  $24,95$  [20,2; 30,7]  $\text{кг/м}^2$ ): подгруппу 1А составили 50 человек с СРК, ассоциированным с избыточной массой тела или ожирением (возраст 29 [25; 34] лет, ИМТ  $30,7$  [27,9; 34,8]  $\text{кг/м}^2$ ); подгруппу 1Б — 50 человек, страдающих СРК, с нормальной массой тела (возраст 33 [27; 26] лет, ИМТ  $20,15$  [19,1; 21,4]  $\text{кг/м}^2$ ).

В группу 2 было включено 75 человек, не страдающих СРК (возраст 29 [25; 34] лет, ИМТ  $28,1$  [21,2; 32,3]  $\text{кг/м}^2$ ): подгруппу 2А составили 50 участников, не страдающих СРК (возраст 29 [26; 34] лет) с ИМТ больше или равным  $25 \text{ кг/м}^2$  (ИМТ  $30,7$  [28,1; 34,8]  $\text{кг/м}^2$ ); подгруппу 2Б — 25 человек, не страдающих СРК (возраст 29 [23; 33] лет) с ИМТ менее  $25 \text{ кг/м}^2$  (ИМТ  $20,4$  [19,4; 21,2]  $\text{кг/м}^2$ ).

Подгруппы статистически значимо не различались по возрасту и половому составу.

Уровень зонулина в кале в подгруппах представлен на рисунке 1.

При оценке проницаемости эпителиального барьера кишечника в исследуемой выборке концентрация зонулина



**Рис. 1.** Концентрация зонулина в кале в подгруппах на диаграмме концентрации

**Fig. 1.** Fecal zonulin concentration in subgroups in the concentration graph

в кале составила 147 [102,5; 221] нг/мл, в том числе в группе 1 — 210,65 [167,75; 254,75] нг/мл, в группе 2 — 97 [73,5; 122] нг/мл ( $p=0,01$ ).

Уровень зонулина в кале в подгруппе больных СРК с избыточной массой тела и ожирением оказался статистически значимо выше, чем в подгруппе пациентов с нормальной массой тела (231,75 [204; 281,5] нг/мл в подгруппе 1А против 188,75 [150,4; 226] нг/мл в подгруппе 1Б,  $p=0,01$ ).

Среди лиц, не страдающих СРК, уровень зонулина также оказался статистически значимо выше в подгруппе участников, имеющих ИМТ равный или более 25 кг/м<sup>2</sup> (114 [97; 132] нг/мл в подгруппе 2А против 73,5 [62,3; 78] нг/мл в подгруппе 2Б,  $p<0,01$ ).

Концентрация зонулина в кале в подгруппе 1А оказалась статистически значимо выше, чем в подгруппе 2А, в подгруппе 1Б — статистически значимо выше, чем в подгруппе 2Б (в обоих случаях  $p=0,01$ ).

Уровень зонулина в кале по преобладающему нарушению стула у больных СРК представлен в таблице 1.

При оценке концентрации зонулина у пациентов с СРК по преобладающему типу нарушения стула установлен статистически значимо более высокий уровень проницаемости эпителиального барьера у больных СРК-Д в сравнении с пациентами, страдающими СРК-З ( $p=0,01$ ). Значимых статистических различий между группами пациентов, страдающих СРК-Д и СРК-М, а также СРК-З и СРК-М, в обеих подгруппах установлено не было (во всех случаях  $p>0,05$ ).

В подгруппе 1А пациенты с тяжелой степенью течения заболевания характеризовались более высоким уровнем проницаемости эпителиального барьера кишечника, чем больные СРК легкой и средней степени тяжести ( $p=0,02$ ). В подгруппе 1А концентрация зонулина в кале больных СРК легкой и средней степени тяжести существенно не различалась ( $p=0,21$ ).

**Таблица 1.** Уровень зонулина в кале при подтипах по преобладающему нарушению стула у больных СРК

**Table 1.** Fecal zonulin concentration in subtypes according to the predominant disturbed defecation pattern in patients with IBS

Подгруппа Subgroup	Подтип СРК / IBS subtype		
	СРК-Д IBS-D	СРК-З IBS-C	СРК-М IBS-M
<b>1А (ИМТ≥25 кг/м<sup>2</sup>)</b> 1А (BMI≥25, kg/m <sup>2</sup> )	298,75 [208; 337] (n=10)	221 [201,6; 256] (n=21)	262,5 [201,3; 298,1] (n=19)
<b>1Б (ИМТ&lt;25 кг/м<sup>2</sup>)</b> 1Б (BMI<25 kg/m <sup>2</sup> )	210,5 [169; 253] (n=19)	149,4 [141,2; 196,3] (n=16)	193,6 [153,7; 224,45] (n=15)

**Примечание.** \* — наличие статистически значимых различий между показателями у пациентов из групп СРК-Д и СРК-З ( $p<0,05$ ).

**Note.** IBS-D — IBS with diarrhea; IBS-C — IBS with constipation; IBS-M — IBS mixed type; \* — the presence of statistically significant differences between the indicators in patients of the IBS-D and IBS-C groups ( $p<0,05$ ).

**Таблица 2.** Уровень зонулина в кале у пациентов в зависимости от тяжести течения СРК

**Table 2.** Fecal zonulin concentration in patients with IBS, depending on its severity

Подгруппа Subgroup	Степень тяжести / Severity level		
	легкая mild	средняя moderate	тяжелая severe
<b>1А (ИМТ≥25 кг/м<sup>2</sup>)</b> 1А (BMI≥25, kg/m <sup>2</sup> )	214,9 [184; 270,4]	225 [204; 266,4]	280,5 [236; 325,9]*
<b>1Б (ИМТ&lt;25 кг/м<sup>2</sup>)</b> 1Б (BMI<25, kg/m <sup>2</sup> )	158,3 [138,2; 178]*	211,65 [193,5; 229,38]	194,95 [153; 253,5]

**Примечание.** \* — наличие статистически значимых различий ( $p=0,02$ ).

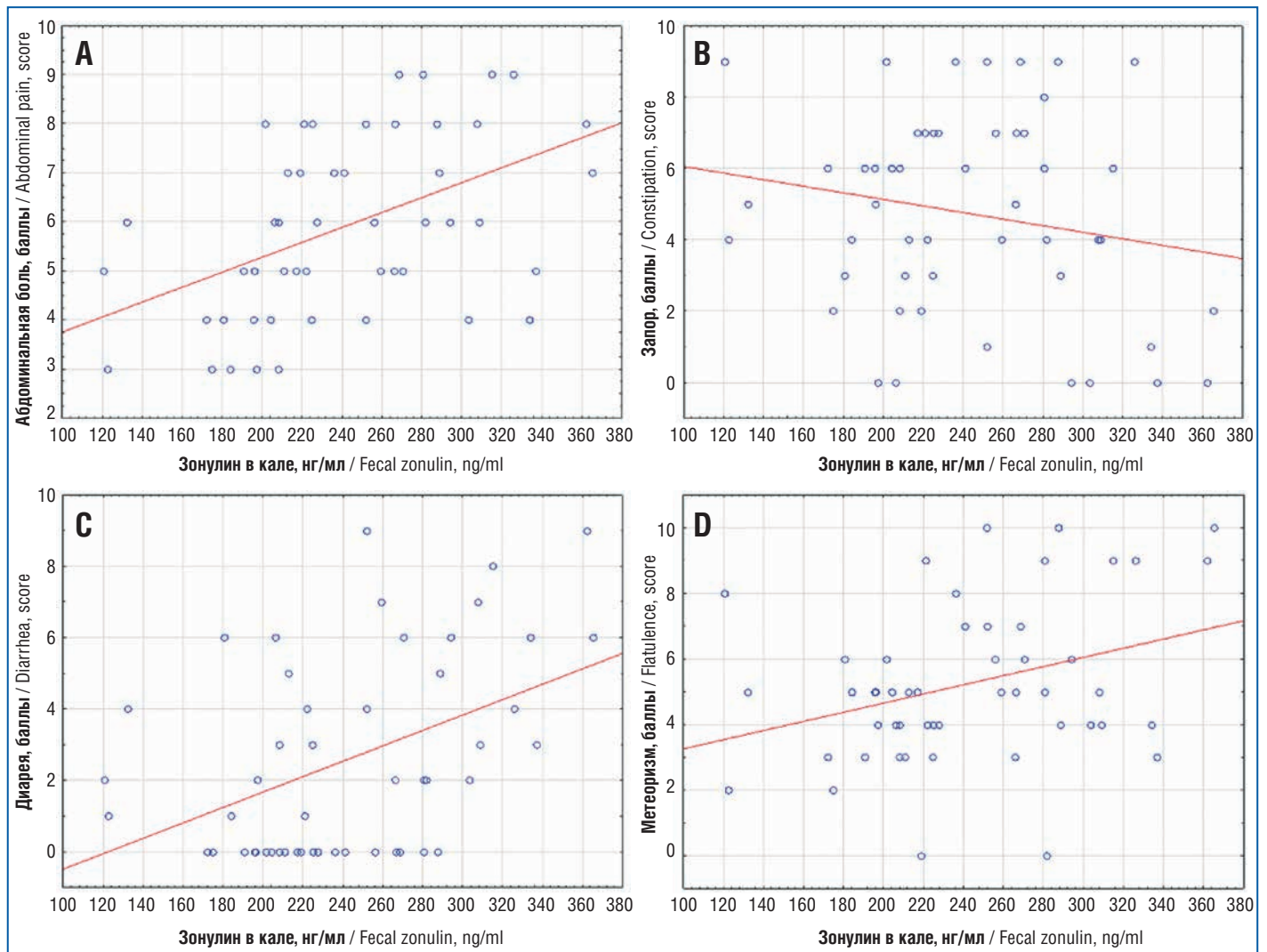
**Note.** \* — presence of statistically significant differences ( $p=0,02$ ).

В подгруппе 1Б больные СРК легкой степени тяжести имели значимо меньшую концентрацию зонулина в кале, чем пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания ( $p=0,02$ ). Проницаемость эпителиального барьера кишечника у больных со среднетяжелым и тяжелым течением СРК в подгруппе 1Б не различалась ( $p=0,68$ ).

Концентрация зонулина в кале в зависимости от тяжести течения СРК представлена в таблице 2.

В подгруппе больных СРК, имеющих избыточную массу тела и ожирение, установлена статистически значимая положительная связь выраженности абдоминальной боли (средней силы), диареи и метеоризма (умеренной силы) с выраженностью нарушения эпителиальной проницаемости кишечника ( $p<0,05$ ). Корреляция уровня зонулина в кале и симптомов СРК в подгруппе 1А представлена на диаграммах рассеяния на рисунке 2. В подгруппе больных СРК с нормальной массой тела выявлены положительные корреляции умеренной силы между концентрацией зонулина в кале и выраженностью абдоминальной боли и диареи ( $p<0,05$ ).

При анализе ассоциаций между выраженностью нарушений эпителиальной проницаемости кишечника и показателями качества жизни установлено, что в подгруппе больных СРК, имеющих избыточную массу тела и ожирение, имелась отрицательная связь концентрации зонулина в кале с показателями качества жизни по шкалам: физическое функционирование, ролевое функционирование,



**Рис. 2.** Корреляция уровня зонулина в кале и симптомов СРК в подгруппе 1А на диаграммах рассеяния. Симптомы: А — абдоминальная боль, В — запор, С — диарея, D — метеоризм

**Fig. 2.** Correlation of fecal zonulin concentration and IBS symptoms in subgroup 1A on the scatter graph. Symptoms: A — abdominal pain, B — constipation, C — diarrhea, D — flatulence

обусловленное физическим состоянием, общее состояние здоровья, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, психическое здоровье, психологический компонент здоровья (во всех случаях  $p < 0,05$ ).

В подгруппе больных СРК, имеющих нормальную массу тела, имелась отрицательная связь концентрации зонулина в кале с показателями качества жизни по шкалам: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, общее состояние здоровья, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, психическое здоровье, психологический компонент здоровья (во всех случаях  $p < 0,05$ ).

В подгруппах 2А и 2Б статистически значимых корреляций между выраженностью нарушений эпителиальной проницаемости кишечника и показателями качества жизни, оцененными с использованием опросника SF-36, не выявлено (во всех случаях  $p > 0,05$ ).

Установлена отрицательная связь умеренной силы ( $p < 0,05$ ) между уровнем зонулина в кале и показателем качества жизни, установленным с использованием опросника IBS-QOL, в обеих подгруппах больных СРК.

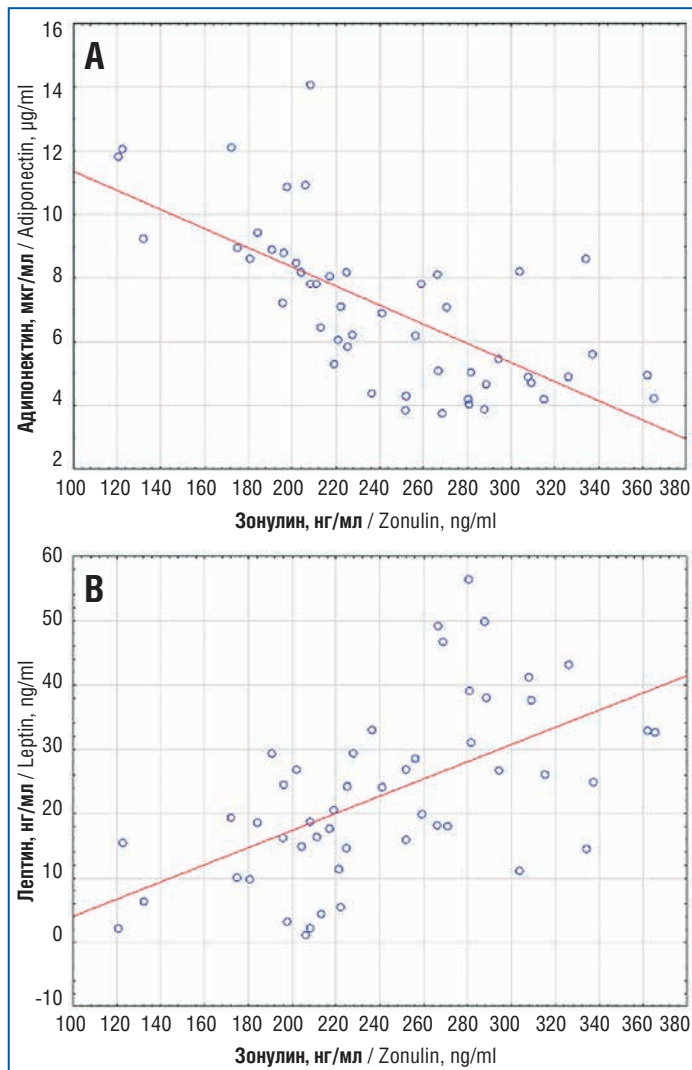
Больные СРК в подгруппах 1А и 1Б, имевшие признаки наличия тревоги и депрессии по результатам использования специального опросника, характеризовались более выраженными нарушениями эпителиальной проницаемости ( $p < 0,05$ ).

Среди больных СРК с избыточной массой тела и ожирением с более высоким уровнем зонулина в кале было ассоциировано наличие тяги к жирному, мучному и соленому ( $p < 0,05$ ).

В подгруппе больных СРК с нормальной массой тела установлена ассоциация высокого уровня зонулина в кале с наличием тяги к соленым продуктам ( $p < 0,05$ ).

Среди участников с ИМТ  $\geq 25$  мг/м<sup>2</sup>, не страдающих СРК, статистически значимо более высокий уровень кишечной проницаемости был установлен среди заявивших о пристрастии к жирному, мучному и соленому ( $p < 0,05$ ).

В подгруппе участников с нормальной массой тела, не страдающих СРК, наличие тяги к сладкому не ассоциировалось со статистически значимо более высоким уровнем зонулина в кале ( $p > 0,05$ ). О пристрастии к жирной пище или к соленой пище заявили по одному участнику в подгруппе 2Б. О наличии тяги к мучному сообщили 3 человека, пристрастие к мясной пище отметили 4 участника в подгруппе 2Б. Таким образом, оценка наличия ассоциа-



**Рис. 3.** Корреляция уровня зонулина в кале и адипокинов адипонектина (А) и лептина (В) в подгруппе 1А на диаграммах рассеяния

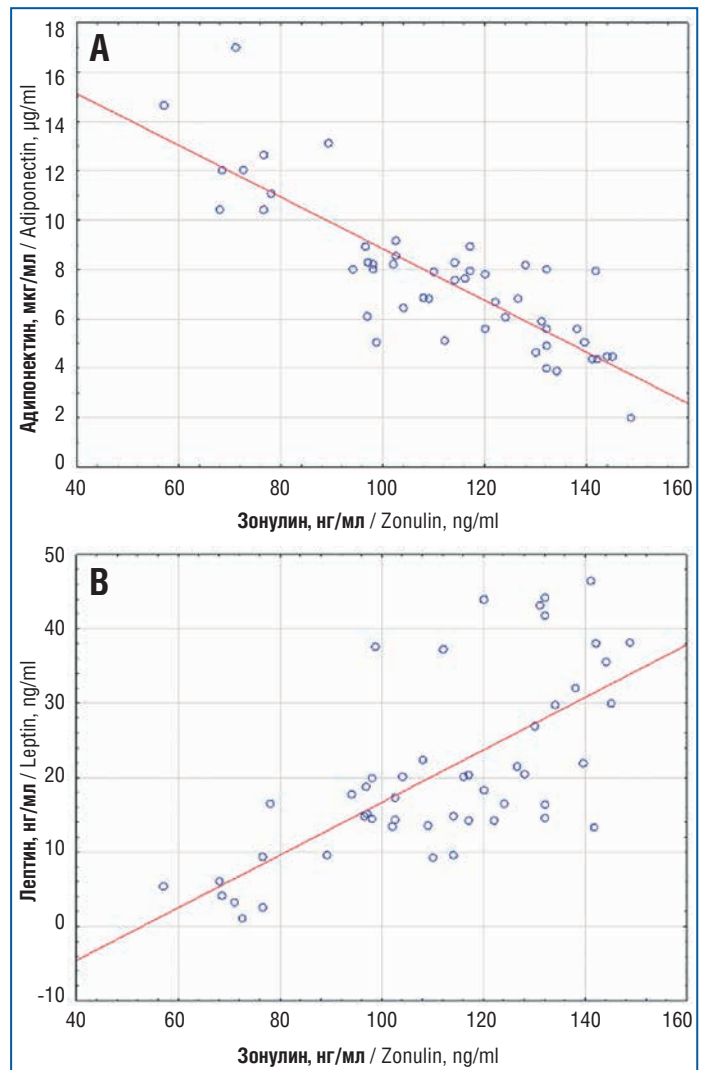
**Fig. 3.** Correlation of fecal zonulin concentration and adiponectin (A) and leptin (B) adipokines in subgroup 1A on the scatter graph

ций тяги к жирной, соленой и мучной пище с уровнем зонулина в кале в данной подгруппе была затруднена.

При оценке выраженности висцеральной гиперчувствительности установлены прямые корреляции умеренной силы между степенью проницаемости эпителиального барьера кишечника и значением индекса VSI в подгруппе больных СПК с избыточной массой тела и ожирением ( $r_s=0,36$ ,  $p<0,05$ ) и в подгруппе СПК с нормальной массой тела ( $r_s=0,34$ ,  $p<0,05$ ).

При сопоставлении выраженности проницаемости эпителиального барьера кишечника с концентрацией адипокинов в сыворотке крови в подгруппе 1А установлена связь средней силы уровня зонулина в кале с уровнем адипонектина ( $r_s=-0,73$ ,  $p<0,05$ ) и лептина ( $r_s=0,59$ ,  $p<0,05$ ) сыворотки крови. Корреляция уровня зонулина в кале и уровня адипокинов в сыворотке крови в подгруппе 1А представлена на диаграммах рассеяния на рисунке 3.

В подгруппе 1Б не установлено статистически значимых ассоциаций уровня зонулина в кале с уровнем адипонектина ( $r_s=-0,24$ ,  $p>0,05$ ) и лептина ( $r_s=0,25$ ,  $p>0,05$ ) сыворотки крови.



**Рис. 4.** Корреляция уровня зонулина в кале и адипокинов адипонектина (А) и лептина (В) в подгруппе 2А на диаграммах рассеяния

**Fig. 4.** Correlation of fecal zonulin concentration and adiponectin (A) and leptin (B) adipokines in subgroup 2A on the scatter graph

В подгруппе 2А установлена связь средней силы уровня зонулина в кале с уровнем адипонектина ( $r_s=-0,75$ ,  $p<0,05$ ) и лептина ( $r_s=0,67$ ,  $p<0,05$ ) сыворотки крови. Корреляция уровня зонулина в кале и уровня адипокинов в сыворотке крови в подгруппе 2А представлена на диаграммах рассеяния на рисунке 4.

В подгруппе 2Б не установлено статистически значимых ассоциаций уровня зонулина в кале с уровнем адипонектина ( $r_s=-0,04$ ,  $p>0,05$ ) и лептина ( $r_s=0,13$ ,  $p>0,05$ ) сыворотки крови.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании установлена более высокая проницаемость эпителиального барьера кишечника в когорте больных СПК, чем у участников, не страдающих СПК. В настоящее время сохраняет актуальность дискуссия о механизмах формирования феномена повышенной эпителиальной проницаемости кишечника у больных СПК. Значимая роль отводится модуляции микробиоты с нарушением выработки короткоцепочечных жирных кислот и возникновением дис-

трофических изменений эпителиоцитов, нарушению синтеза белков плотных контактов, гормонального дисбаланса и нарушений трофики эпителиальной стенки [19–21]. Указанные нарушения могут стать причиной снижения порога возбужденности ноцицепторов с формированием висцеральной гиперчувствительности и модуляцией нарушения моторики толстой кишки у больных СРК [22].

Выявлено, что среди пациентов с СРК статистически значимо более выраженные нарушения проницаемости эпителиального барьера кишечника имели пациенты с избыточной массой тела и ожирением. Следует учесть, что повышение проницаемости стенки кишечника, сопровождаемое изменением состава кишечной микробиоты и формированием хронического низкоуровневого воспаления, тесно ассоциировано с развитием и прогрессированием ожирения [23].

Независимо от наличия избыточной массы тела и ожирения больные СРК-Д имели статистически значимо более высокие значения зонулина в кале, чем пациенты с СРК-З,

Более высокий уровень кишечной проницаемости был ассоциирован с большей выраженностью абдоминальной боли и диареи у всех больных СРК. Корреляция с выраженностью метеоризма установлена у больных СРК с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>. Концентрация зонулина в кале обратно коррелировала с показателями качества жизни пациентов и прямо коррелировала со значением индекса висцеральной гиперчувствительности VSI в обеих подгруппах больных СРК.

Более высокая проницаемость кишечного барьера у участников, страдающих избыточной массой тела и ожирением, была ассоциирована с тягой к жирному, мучному и соленому независимо от наличия СРК. В подгруппе пациентов с нормальной массой тела высокая концентрация зонулина в кале была более характерна для лиц, имеющих пристрастие к соленой пище. Известно, что диета с высоким содержанием жиров и низким содержанием пищевых волокон оказывает негативное влияние на качественный и количественный состав кишечного микробиоценоза, что, вероятно, является значимой причиной повышения проницаемости эпителиального барьера кишечника у лиц, потребляющих жирную, мучную и соленую пищу [24].

Наличие признаков тревоги и депрессии по результатам использования специального опросника у больных СРК также было ассоциировано с более высоким уровнем проницаемости кишечного барьера. В условиях психоэмоционального стресса повышается активность гипоталамо-гипофизарной системы, что сопровождается дегрануляцией тучных клеток, находящихся в том числе в большом количестве в стенке толстой кишки пациентов с СРК [25]. Модификация состава кишечной микробиоты в условиях стресса изменяет выработку энтероэндокринными клетками галанина и грелина, принимающих участие в регуляции секреции кортикотропного рилизинг-гормона, аденокортикотропного гормона и глюкокортикоидов [26].

В исследовании установлены ассоциации уровня зонулина в кале и адипокинов лептина и адипонектина в подгруппах участников, страдающих избыточной массой тела и ожирением, независимо от наличия СРК, что может свидетельствовать о влиянии адипокинов на течение СРК путем повышения выраженности нарушений целостности эпителиального барьера у таких больных. Участники исследования с нормальной массой тела не имели ассоциаций между степенью проницаемости эпителиального барьера кишечника и уровнем адипокинов в сыворотке крови.

Следует помнить, что повышенная эпителиальная проницаемость кишечника в исследуемой когорте оказывает влияние не только на течение СРК и прогрессирование ожирения, но и является одним из ключевых механизмов формирования эндотелиальной дисфункции, что повышает риски развития хронических и острых заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных СРК с избыточной массой тела и ожирением [27].

Перспективной является оценка потенциала использования цитопротекторов у больных СРК-Д с избыточной массой тела и ожирением с целью патогенетического воздействия на механизмы формирования симптомов СРК и снижения рисков развития эндотелиальной дисфункции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, больные СРК с избыточной массой тела и ожирением характеризуются более выраженным нарушением проницаемости кишечного барьера, чем пациенты с нормальной массой тела. Больные СРК, имеющие признаки наличия тревоги и депрессии по результатам использования специального опросника, характеризуются более выраженными нарушениями эпителиальной проницаемости. Концентрация зонулина в кале в исследуемой когорте пациентов прямо коррелирует с выраженностью симптомов СРК, уровнем висцеральной гиперчувствительности и обратно коррелирует с показателями качества жизни больных. У больных СРК с ожирением и избыточной массой тела более выраженное нарушение проницаемости кишечного барьера ассоциировано с тяжелым течением заболевания и характерно для пациентов, испытывающих тягу к жирным, мучным и соленым продуктам. Более высокая концентрация зонулина в кале ассоциирована с более высоким уровнем лептина и низким уровнем адипонектина в сыворотке крови у лиц с избыточной массой тела и ожирением. Наиболее выраженные нарушения проницаемости эпителиального барьера толстой кишки установлены у больных СРК-Д, страдающих избыточной массой тела и ожирением.

## Литература / References

1. Sherwin L.B., Leary E., Henderson W.A. Effect of Illness Representations and Catastrophizing on Quality of Life in Adults With Irritable Bowel Syndrome. *Journal of psychosocial nursing and mental health services*. 2016;54(9):44–53. DOI: 10.3928/02793695-20160803-01.
2. Chey W.D., Kurlander J., Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA*. 2015;313(9):949–958. DOI: jama.2015.0954.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шельгин Ю.А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):74–95. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95.
4. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A. et al. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(5):74–95 (in Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95.
5. Aasbrenn M., Hogestol I., Eribe I. et al. Prevalence and predictors of irritable bowel syndrome in patients with morbid obesity: a cross-sectional study. *BMC Obes*. 2017;4:22. DOI: 10.1186/s40608-017-0159-z.
6. Pugliese G., Muscogiuri G., Barrea L. et al. Irritable bowel syndrome: a new therapeutic target when treating obesity? *Hormones (Athens)*. 2019;18(4):395–399. DOI: 10.1007/s42000-019-00113-9.
7. Linsalata M., Riezzo G., D'Attoma B. et al. Noninvasive biomarkers of gut barrier function identify two subtypes of patients suffering from diarrhoea predominant-IBS: a case-control study. *BMC Gastroenterology*. 2018;18(1):167. DOI: 10.1186/s12876-018-0888-6.

7. Федорин М.М., Гаус О.В., Ливзан М.А., Суханова С.А. Лица с избыточной массой тела и СРК имеют характерные пищевые привычки и повышенный уровень кишечной проницаемости. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;190(6):50–56. DOI: 10.31146/16828658-ecg-190-6-50-56.  
[Fedorin M.M., Gaus O.V., Livzan M.A., Sukhanova S.A. Typical dietary habits and elevated intestinal permeability in people with excess body weight and IBS. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;190(6):50–56 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-50-56.
8. Obrenovich M.E.M. Leaky Gut, Leaky Brain? *Microorganisms*. 2018;6(4):107. DOI: 10.3390/microorganisms6040107.
9. Ливзан М.А., Гаус О.В. Содержание фекального зонулина — биомаркер синдрома кишечной проницаемости у больных синдромом раздраженного кишечника (обзор и результаты пилотного исследования). Доказательная гастроэнтерология. 2021;10(3):47–55. DOI: 10.17116/dokgastro20211003147.  
[Livzan M.A., Gaus O.V. Fecal zonulin as a biomarker of increased intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome (narrative review and pilot study results). *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology*. 2021;10(3):47–55 (in Russ.). DOI: 10.17116/dokgastro20211003147.
10. Karl J.P., Margolis L.M., Madslie E.H. et al. Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312:559–571. DOI: 10.1152/ajpgi.00066.2017.
11. Магошина И.В., Ливзан М.А., Федорин М.М., Лаптева И.В. Эффективность комбинированной терапии больных эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(6):366–372. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-366-372.  
[Matoshina I.V., Livzan M.A., Fedorin M.M., Lapteva I.V. Efficacy of combined therapy in patients with erosive gastroesophageal reflux disease. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(6):366–372 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-366-372.
12. Sturgeon C., Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*. 2016;4(4):e1251384. DOI: 10.1080/21688370.2016.1251384.
13. Svedlund J., Sjödin I., Dotevall G. GSRS—a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci*. 1988 Feb;33(2):129–134. DOI: 10.1007/BF01535722.
14. Cho H.S., Park J.M., Lim C.H. et al. Anxiety, depression and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Gut Liver*. 2011;5(1):29–36. DOI: 10.5009/gnl.2011.5.1.29.
15. Labus J.S., Mayer E.A., Chang L. et al. The central role of gastrointestinal specific anxiety in irritable bowel syndrome: further validation of the visceral sensitivity index. *Psychosom Med*. 2007;69(1):89–98. DOI: 10.1097/PSY.0b013e31802e2f24.
16. Ware J.E. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(24):3130–3139. DOI: 10.1097/00007632-200012150-00008.
17. Drossman D.A., Patrick D.L., Whitehead W.E. et al. Further validation of the IBS-QOL: a disease-specific quality-of-life questionnaire. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(4):999–1007. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01941.x.
18. Ерофеев Ю.В., Болдырева М.С., Турчанинов Д.В. и др. Организация и методика проведения социологических исследований здоровья сельского населения для информационного обеспечения системы социально-гигиенического мониторинга: Метод. рекомендации. Омск; 2004.  
[Erofeev Yu.V., Bokdireva M.S., Turchaninov D.V. et al. Organizatciya i metodika provedeniya sotciologicheskikh issledovanii zdorovya sel'skogo naseleniya dlya informatcionnogo obespecheniya sistemi sotcial'no-gigienicheskogo monitoringa: Metod. Rekomendatcii. Omск; 2004 (in Russ.).]
19. Maccioni L., Gao B., Leclercq S. et al. Intestinal permeability, microbial translocation, changes in duodenal and fecal microbiota, and their associations with alcoholic liver disease progression in humans. *Gut Microbes*. 2020;12(1):1782157. DOI: 10.1080/19490976.2020.1782157.
20. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*. 2019;68(8):1516–1526. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318427.
21. Usuda H., Okamoto T., Wada K. Leaky Gut: Effect of Dietary Fiber and Fats on Microbiome and Intestinal Barrier. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7613. DOI: 10.3390/ijms22147613.
22. Kanazawa M., Palsson O.S., Thiwan S.I. et al. Contributions of pain sensitivity and colonic motility to IBS symptom severity and predominant bowel habits. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(10):2550–2561. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02066.x.
23. Gasmí A., Mujawdiya P.K., Pivina L. et al. Relationship between Gut Microbiota, Gut Hyperpermeability and Obesity. *Curr Med Chem*. 2021;28(4):827–839. DOI: 10.2174/0929867327666200721160313.
24. Rohr M.W., Narasimhulu C.A., Rudeski-Rohr T.A., Parthasarathy S. Negative Effects of a High-Fat Diet on Intestinal Permeability: A Review. *Adv Nutr*. 2020;11(1):77–91. DOI: 10.1093/advances/nmz061.
25. Lee K.N., Lee O.Y. The Role of Mast Cells in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:2031480. DOI: 10.1155/2016/2031480.
26. Van Loenen M.R., Geenen B., Arnoldussen I.A.C., Kiliaan A.J. Ghrelin as a prominent endocrine factor in stress-induced obesity. *Nutr Neurosci*. 2022;25(7):1413–1424. DOI: 10.1080/1028415X.2020.1863740.
27. Lewis C.V., Taylor W.R. Intestinal barrier dysfunction as a therapeutic target for cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;319(6):H1227–H1233. DOI: 10.1152/ajpheart.00612.2020.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Федорин Максим Михайлович** — ассистент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-0238-4664.

**Ливзан Мария Анатольевна** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

**Гаус Ольга Владимировна** — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-9370-4768.

**Контактная информация:** Федорин Максим Михайлович, e-mail: mail.maxim.f@gmail.com.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 11.05.2023.**

**Поступила после рецензирования 01.06.2023.**

**Принята в печать 22.06.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Maxim M. Fedorin** — Assistant of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin Street, Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0238-4664.

**Maria A. Livzan** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology; Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

**Olga V. Gaus** — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9370-4768.

**Contact information:** Maxim M. Fedorin, e-mail: maxim.f@gmail.com.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interest.**

**Received 11.05.2023.**

**Revised 01.06.2023.**

**Accepted 22.06.2023.**



DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-5

## Подходы к терапии ГЭРБ с учетом разнообразия ее клинических форм

П.В. Селивёрстов, Ю.А. Лазарева, Д.В. Егоров

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

Примерно треть пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) являются резистентными или частично реагирующими на ингибиторы протонной помпы (ИПП). Считается, что некислотный рефлюкс является причиной 15–62% случаев неэффективности ИПП в терапии больных ГЭРБ. В обзоре раскрыты вопросы профилактики и терапии «некислых» форм ГЭРБ, способы повышения эффективности проводимого лечения. Понимание свойств рефлюктата и патогенетических механизмов «некислых» форм ГЭРБ дает возможность правильно подобрать лекарственные средства. Для профилактики и лечения желчного рефлюкса необходимо нормализовать эзофагогастроудуоденальную моторику, функцию желчевыводящей системы и назначить адекватную антисекреторную и цитопротективную терапию. Базисными препаратами для лечения ГЭРБ являются ИПП. Для усиления эффекта терапии ГЭРБ применяются препараты, которые способны усиливать факторы защиты слизистых оболочек — цитопротекторы. Основой терапии ГЭРБ с преобладанием желчных рефлюксов являются препараты урсодезоксихолевой кислоты. С целью нормализации функции желчевыводящей системы, а также моторно-эвакуаторной функции желудка и кишечника при лечении дуоденогастроэзофагеального рефлюкса используются прокинетики. Гетерогенность патогенеза, в т. ч. и возможность присутствия «кислых» и «некислых» гастроэзофагеальных рефлюксов, обуславливает необходимость дифференцированной терапии ГЭРБ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ГЭРБ, рефлюкс, прокинетик, гастропротектор, цитопротектор, ингибиторы протонной помпы.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Селивёрстов П.В., Лазарева Ю.А., Егоров Д.В. Подходы к терапии ГЭРБ с учетом разнообразия ее клинических форм. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(7):432–438. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-5.

## Methods for GERD therapy according to its clinical form diversity

P.V. Seliverstov, Yu.A. Lazareva, D.V. Egorov

S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

Approximately one third of gastroesophageal reflux disease (GERD) patients are resistant or partially responsive to proton pump inhibitors (PPIs). It is assumed that non-acid reflux is the cause of 15–62% of cases concerning the PPI therapy inefficacy in GERD patients. The review reveals the issues on the prevention and therapy of non-acid GERD types, ways to improve the treatment efficacy. Understanding the patterns of reflux and pathogenetic mechanisms of non-acid GERD types makes it possible to choose the right drugs. For the prevention and treatment of bile reflux, it is necessary to normalize esophageal, gastric and duodenal motility, as well as biliary system function, and prescribe adequate antisecretory and cytoprotective therapy. The basic drugs for the GERD treatment are PPIs. In order to elevate the GERD therapy effect, drugs are used that can enhance the protective factors of the mucous membranes, i.e., cytoprotectors. UDCA drugs are the basis of GERD therapy with a predominance of bile reflux. Prokinetics are used in the treatment of duodenogastroesophageal reflux to normalize the biliary system function, as well as the motor-evacuation function of the stomach and intestines. Heterogeneity of pathogenesis, including the possibility of acid and non-acid gastroesophageal reflux, necessitates GERD differentiated therapy.

**KEYWORDS:** GERD, reflux, prokinetic, gastroprotectors, cytoprotector, proton pump inhibitors.

**FOR CITATION:** Seliverstov P.V., Lazareva Yu.A., Egorov D.V. Methods for GERD therapy according to its clinical form diversity. Russian Medical Inquiry. 2023;7(7):432–438 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-5.

### ВВЕДЕНИЕ

Установить реальное количество пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) достаточно сложно. Большинство пациентов, страдающих этим заболеванием, к врачу не обращаются и пытаются лечиться самостоятельно [1].

По данным литературы, распространенность ГЭРБ в мире составляет 13,98% (от 12,88% в странах Латинской Америки и Карибского бассейна до 19,55% в Северной Америке, от 4,16% в Китае до 22,40% в Турции) [2]. Если говорить о России, то частота заболеваемости в среднем составляет 13,3%

(11,3–14,3%) [3, 4]. Учитывая такую статистику, в 1997 г. Европейское общество гастроэнтерологов на VI Объединенной Европейской гастроэнтерологической неделе в Бирмингеме (Великобритания) объявило ГЭРБ «болезнью XXI века» [5].

В литературе описано множество причин, влияющих на формирование ГЭРБ [6]. Факторы формирования ГЭРБ можно разделить на две основные группы:

- ♦ модифицируемые факторы, к которым относятся особенности образа жизни (курение, нарушение режима труда и отдыха, гиподинамия) и питания, индекс массы тела (ожирение);

♦ немодифицируемые факторы, т. е. пол, возраст, генетические факторы, наличие сопутствующей патологии, требующей постоянного приема лекарственной терапии, влияющей на формирование ГЭРБ (холинолитики,  $\beta$ -блокаторы, антагонисты кальция, нитраты, седативные, транквилизаторы, теофиллин, НПВП и др.).

Выделяют три основных формы ГЭРБ: неэрозивную, эрозивную и пищевод Барретта.

Тактика ведения и лечения пациентов зависит от формы ГЭРБ.

В последние годы большое внимание уделяется рефрактерной форме ГЭРБ. К пациентам с такой формой заболевания следует относить тех, у кого отсутствует клиническая (изжога и/или регургитация) и эндоскопическая ремиссия в течение 4–8 нед. проведения терапии ИПП в стандартной дозе.

Трудности терапии ГЭРБ могут быть обусловлены как низкой комплаентностью пациента (несоблюдение рекомендаций по коррекции образа жизни и питания, неаккуратный прием назначенной терапии), так и индивидуальными особенностями пациентов (генетические особенности, влияющие на метаболизм ИПП) [7].

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГЭРБ

Патофизиологическая основа ГЭРБ заключается в нарушении равновесия между факторами защиты и агрессии.

Так, к факторам агрессии относится состав рефлюктата. Выделяется три его вида:

- ♦ кислый — в его составе соляная кислота (рН снижается до 4);
- ♦ щелочной — в составе рефлюктата желчь (рН повышается до 7);
- ♦ смешанный — в состав рефлюктата входят соляная кислота и желчь [1].

Основным способом диагностики, позволяющим оценить вид рефлюкса, является рН-метрия. При этом лучше проводить суточное мониторирование с помощью рН-импедансометрии, которая позволяет получить информацию за сутки о времени экспозиции кислоты (%), в течение которого рН в пищеводе составляет <4 (в норме — <4% времени, патологический — при значении >6% времени, диапазон 4–6% считается неубедительным). Возможно также определить наличие щелочного рефлюкса [8]. Полученные данные помогают оценить не только дозу ИПП, но и эффективность терапии ИПП, а также необходимость комбинированной терапии с препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

Суточная рН-импедансометрия позволяет оценить и количество рефлюксов за сутки. Данный показатель влияет не только на выбор ИПП, но и на необходимость включения в комплекс терапии прокинетиков. Физиологическое количество рефлюксов за сутки составляет менее 40, достоверно повышенным считается суточное количество рефлюксов более 80 [9].

Благодаря наличию прибора, с помощью которого пациент при проведении рН-импедансометрии фиксирует появление у него жалоб, проводится оценка индекса симптома (SI — symptom index) и вероятности связи имеющихся жалоб с проявлением рефлюкса (SAP — symptom association probability) [10].

Индекс симптома считается положительным, если он составляет >50%, а вероятность взаимосвязи симптома и рефлюкса считается положительной, если он  $\geq$ 95%.

Также данная методика дает возможность оценить индекс послерефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны и средний ночной базальный импеданс, данные показатели позволяют диагностировать ГЭРБ у пациентов с эндоскопически негативной формой заболевания [11].

Как видно из описания методики и получаемых данных, рН-импедансометрия позволяет дифференцировать вид рефлюкса (кислый, щелочной, смешанный), оценить наличие моторики пищевода и сопоставить имеющиеся жалобы с рефлюксом, что не всегда возможно оценить клинически [12].

Благодаря современным методам диагностики удалось установить, что в 15–62% случаев присоединение щелочного рефлюкса является причиной неэффективности терапии больных с ГЭРБ [13]. Частота выявления дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) при этом составляет 5–20% [14, 15]. В большинстве случаев преобладает смешанный рефлюкс, и только у пациентов с высокой резекцией желудка и гастрэктомией выявляется щелочной рефлюкс [16].

Принято считать, что щелочные рефлюксы разделяются по высоте заброса на дуоденогастральные, дуоденогастроэзофагеальные и дуоденогастроэзофагооральные [17, 18].

Желчный рефлюкс формируется на фоне нарушения моторно-эвакуаторной функции. Это происходит в связи с несостоятельностью сфинктерного аппарата (пилорический и нижний пищеводный сфинктеры), дискоординацией антродуоденальной моторики, что нарушает естественный антирефлюксный барьер [19]. На этом фоне происходит изменение рН рефлюктата, в котором преимущественно содержатся трипсин и неконъюгированные желчные кислоты (при рН до 7) [20], которые, в свою очередь, участвуют в воспалительном процессе и канцерогенезе [21].

Наличие серьезного нарушения гастроэзофагеального барьера и рефлюкса смеси желудочного и дуоденального содержимого приводит к развитию пищевода Барретта, который способен прогрессировать до аденокарциномы пищевода (АКП) [22, 23]. Существует мнение, что именно желчный рефлюкс отдельно или в сочетании с кислотой является важным этиологическим фактором генезиса пищевода Барретта и АКП [24, 25]. У больных ГЭРБ с щелочным характером рефлюктата при эндоскопическом исследовании чаще обнаруживают пищевод Барретта по сравнению с пациентами, имеющими кислый и слабощелочной характер рефлюктата, что свидетельствует о важной роли рефлюкса желчи и секрета поджелудочной железы в развитии этого осложнения [26]. Пациенты с пищеводом Барретта значительно чаще страдают патологическим ДГР по сравнению с пациентами с неосложненным течением заболевания. Тем не менее не существует общих рекомендаций по лечению ДГР [27].

За защитные свойства отвечает слизистая оболочка пищевода благодаря следующим защитным механизмам:

- ♦ антирефлюксный барьер гастроэзофагеального соединения;
- ♦ эзофагеальное очищение (клиренс пищевода);
- ♦ резистентность слизистой оболочки пищевода (в том числе продуцирование иммуноглобулина слизистой оболочкой пищевода, который оказывает антибактериальное действие на патогенную микрофлору) [28].

Еще в 2011 г. М.А. Осадчук и соавт. [29] в своей работе по изучению рефрактерной формы ГЭРБ показали,

что при данной форме заболевания происходит гиперплазия нейроэндокринных клеток пищевода, секретирующих нейротензин, и эпителиальных клеток, экспрессирующих р5.

На основании патофизиологических особенностей формирования ГЭРБ определяются подходы к ее лечению.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ГЭРБ

Согласно рекомендациям РГА стандартом лечения ГЭРБ (как эрозивной, так и неэрозивной формы) являются ИПП [30]. Снижение агрессивных факторов на фоне приема ИПП приводит к снижению частоты рефлюксов [31], однако при наличии ДГР это эффективно только в 50% случаев. В некоторых случаях монотерапия ИПП может приводить к усилению щелочного рефлюкса, дополнительной стимуляции роста кишечной бактериальной микрофлоры, что увеличивает продукцию вторичных токсичных желчных кислот и повышает риск рака пищевода. В такой клинической ситуации монотерапия ИПП считается несостоятельной [25, 26].

По многочисленным наблюдениям ряда исследователей, применение ИПП при наличии ДГР не влияет на цилиндрическую метаплазию кишечного эпителия. По данным метаанализа 57 исследований по изучению рН желудка, относительная эффективность 5 ИПП по сравнению с омепразолом составляла 0,23, 0,90, 1,00, 1,60 и 1,82 для пантопризола, лансопризола, омепразола, эзомепразола и рабепразола соответственно [32].

В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется широкий выбор ИПП. Различные исследования показали, что большинство ИПП обладают хорошим антисекреторным эффектом, а выбор препарата определяется длительностью антисекреторной активности, наличием межлекарственных взаимодействий, наличием дополнительных свойств, индивидуальной чувствительностью пациента и удобством применения [33].

Однако, по данным некоторых авторов, в комплексной терапии ГЭРБ отдается предпочтение рабепразолу в связи с его высокой эффективностью и высоким уровнем безопасности [34]. Поддерживающая терапия рабепразолом эффективна в предотвращении рецидива эрозивной или язвенной формы ГЭРБ и хорошо переносится при длительном приеме [35].

Успех лечения неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) и ГЭРБ обусловлен соблюдением рекомендуемых сроков терапии ИПП. При НЭРБ и ГЭРБ степеней А и В по Лос-Анжелесской классификации продолжительность лечения составляет 4–8 нед., при ГЭРБ степеней С и D — не менее 8 нед. При отсутствии эффекта суточная доза ИПП увеличивается в 2 раза — до 8–12 нед [36].

Недавние исследования показали, что нарушение барьерной функции слизистой оболочки пищевода является отличительной чертой ГЭРБ [37]. Слизистая оболочка пищевода способна противостоять последствиям повреждающего действия рефлюктата за счет баланса между факторами агрессии и защиты. Многослойный плоский неороговевающий эпителий пищевода, покрытый слоем слизи, содержащей муцин и бикарбонаты слюны, является фактором защиты.

Учитывая механизмы формирования воспаления слизистой оболочки пищевода на фоне ГЭРБ, в комплексную терапию включают препараты, повышающие факторы защиты пищевода. К данной группе относятся ребамипид. Использование данного препарата рекомендовано Российской гастроэнтерологической ассоциацией в комбинированной терапии с ИПП для более эффективного купирования симптомов заболевания и снижения частоты рецидивов по сравнению с таковыми на фоне монотерапии ИПП. Как и любые другие лекарственные средства, ИПП не лишены побочных эффектов, особенно при длительном приеме, к их числу относятся гипомагниемия, дефицит витамина В<sub>12</sub> и железа, остеопороз, клостридиальная инфекция, новообразования и др. В связи с этим при длительной терапии ГЭРБ необходимо назначение гастропротекторов [34].

Использование ребамипида приводит к снижению уровня экспрессии ИЛ-8, уменьшает образование свободных радикалов кислорода, стимулирует эпидермальный фактор роста. Это приводит к повышению экспрессии белков плотных межклеточных контактов клаудина-3, клаудина-4 в эпителиальных клетках слизистой оболочки пищевода<sup>1</sup> [34]. Более того, показано, что применение ребамипида в комбинации с ИПП повышает эффективность терапии ГЭРБ [38].

Также в комплексной терапии для нейтрализации агрессивных свойств желчного рефлюктата используют антациды, прокинетики, альгинаты и препараты УДХК. Антациды и прокинетики следует назначать лишь в качестве курсовой терапии ввиду наличия побочных эффектов и многократности приема, что снижает возможность использования препаратов этой группы в качестве поддерживающей регулярной терапии. В свою очередь, препараты из группы альгинатов и УДХК могут использоваться как для курсового лечения, так и для поддерживающей терапии.

Урсодезоксихолевая кислота — третичная желчная кислота, обладает наименьшей липофильностью и наибольшей гидрофильностью [21, 39, 40]. Препараты УДХК способствуют уменьшению клинических проявлений и снижают суточную потребность в антацидах и альгинатах. Кроме того, как показывают некоторые исследования, при пищеводе Барретта прием УДХК снижает риск развития АКП [36].

Механизм действия УДХК обеспечивает снижение негативного влияния токсичных желчных кислот на эпителиальные клетки слизистой оболочки пищевода, способствуя повышению компонентов системы антиоксидантной защиты [21, 40, 41]. Следует отметить, что одним из основных эффектов препарата является улучшение опорожнения желчного пузыря, что приводит к улучшению участия желчи в процессах пищеварения, предупреждает выделение желчи в межпищеварительный период, вследствие чего снижается риск формирования ДГР [40, 41].

Участие желчи в пищеварении влияет на микробиоценоз кишечника (оказывает пребиотическое действие), стимулирует моторику тонкой и толстой кишки [43, 44]. Нормализация моторики кишечника и восстановление микробиоценоза на фоне приема УДХК способствуют уменьшению метеоризма, что нормализует внутрибрюшное давление [45].

<sup>1</sup> Ребамипид. (Электронный ресурс.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b1461c13-acda-4dbd-86af-29363cd1587a](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b1461c13-acda-4dbd-86af-29363cd1587a) (дата обращения: 10.06.2023).

Н.С. Назаров и соавт. [46] показали высокую эффективность и безопасность применения УДХК у пациентов с ГЭРБ после резекции желудка, при этом рекомендуемый курс терапии должен составлять не менее 4 мес. Доза УДХК при этом составляла 10–15 мг/кг/сут.

В систематическом обзоре и метаанализе R.M. Lovell et al. [47] показали, что распространенность симптомов гастроэзофагеального рефлюкса у лиц с синдромом раздраженного кишечника (СРК) в 4 раза выше, чем в общей популяции, и совпадение этих двух состояний было зарегистрировано у трети пациентов с СРК (32–47%).

Данный факт дает возможность включения в комплексную терапию ГЭРБ у пациентов с сопутствующим СРК тримебутина малеата, который широко используется с конца 1960-х годов для лечения функциональных желудочно-кишечных расстройств, включая СРК. Обычно его связывают со спазмолитическим действием. Тримебутина малеат восстанавливает нормальную физиологическую активность мускулатуры кишечника при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [48].

В связи с влиянием тримебутина на опиатные рецепторы снижается висцеральная чувствительность. Действие тримебутина [3,4,5-триметоксибензойной кислоты 2-(диметиламино)-2-фенилбутилэфир] на ЖКТ опосредовано агонистическим действием на периферические  $\mu$ -,  $\kappa$ - и  $\delta$ -опиатные рецепторы и высвобождением желудочно-кишечных пептидов, таких как мотилин, и модуляцией высвобождения других пептидов, включая вазоактивный кишечный пептид, гастрин и глюкагон. Тримебутин ускоряет опорожнение желудка, индуцирует преждевременную III фазу мигрирующего двигательного комплекса в кишечнике и модулирует сократительную активность толстой кишки. Недавно также было показано, что он снижает рефлекс, вызванный растяжением просвета кишечника у животных и, следовательно, может модулировать висцеральную чувствительность. Доказана клиническая эффективность тримебутина у пациентов с функциональными расстройствами кишечника, особенно с СРК, в дозах от 300 до 600 мг/сут [40, 48, 49].

У курящих пациентов применение тримебутина в комплексной терапии ГЭРБ уменьшает усугубленные табакокурением функциональные нарушения ЖКТ [50].

Таким образом, основными задачами, которые решает врач при лечении ГЭРБ, являются [20]:

- ♦ повышение качества жизни пациента;
- ♦ минимизация клинических проявлений;
- ♦ минимизация риска развития осложнений ГЭРБ (злокачественных поражений пищевода);
- ♦ удлинение ремиссии;
- ♦ минимизация факторов риска рецидива ГЭРБ.

## НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЭРБ

С целью профилактики развития и рецидива ГЭРБ необходимо соблюдать рекомендации, касающиеся образа жизни и питания [34]:

- ♦ спать с приподнятым на 15 см головным концом кровати;
- ♦ нормализовать массу тела при ожирении;
- ♦ не ложиться после еды в течение 1–1,5 ч;
- ♦ двигаться после еды в течение 30 мин;
- ♦ бросить курить;

- ♦ исключить ношение тесной одежды, тугих поясов, корсетов, бандажей;

- ♦ ограничивать поднятие тяжестей, наклоны туловища вперед, физические упражнения, связанные с перенапряжением мышц брюшного пресса;

- ♦ корректировать сопутствующую терапию, оказывающую негативное влияние на двигательную активность пищевода;

- ♦ нормализовать стул.

Следует исключить переизбыток, поздние приемы пищи; ограничить прием жиров, увеличить в рационе количество белка; ограничить (отказаться) употребление кофеинсодержащих напитков; исключить продукты, содержащие мяту, перец, ограничить употребление цитрусовых соков, томатов (в том числе кетчупа), лука и чеснока; горячей, жареной, острой пищи; питаться регулярно; во время еды не разговаривать; не употреблять алкогольные и газированные напитки, минеральные воды с газом [41].

## ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ГЭРБ

Целью вторичной профилактики ГЭРБ является снижение частоты рецидивов и предупреждение прогрессирования заболевания. Программа вторичной профилактики ГЭРБ включает:

I. Активное выявление больных с клинически выраженными формами заболевания, частыми обострениями и адекватная терапия в течение 4–8 нед.

II. Активное выявление лиц с латентными формами заболевания и реализация диспансерного наблюдения за ними с проведением комплекса дифференцированных лечебно-профилактических мероприятий.

III. Диспансерное наблюдение за больными и систематическое противорецидивное лечение.

Критерием успешной вторичной профилактики принято считать уменьшение числа обострений заболевания, отсутствие прогрессирования, снижение степени тяжести рефлюкс-эзофагита, предупреждение развития осложнений [51].

Понимание свойств рефлюктата и патогенетических механизмов «некислых» форм ГЭРБ дает возможность правильно подобрать лекарственные препараты. Для профилактики и лечения желчного рефлюкса необходимо нормализовать эзофагогастроуденальную моторику, функцию желчевыводящей системы и назначить адекватную антисекреторную и цитопротективную терапию. Лекарственными средствами, рекомендованными для лечения ДГЭР, являются прокинетики, ИПП, препараты УДХК, гастропротекторы [40, 52]. Практическая значимость такого подхода обусловлена и отсутствием необходимости дифференцировать характер рефлюктата, так как «золотой» стандарт диагностики, рН-импедансометрия, далеко не всегда доступна в ЛПУ первичного звена.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ современной медицинской литературы позволяет сформулировать следующие выводы относительно подходов к терапии гетерогенных форм ГЭРБ:

1. Для повышения эффективности проводимого лечения «некислых» форм ГЭРБ необходим дифференцированный подход к терапии.

2. Базисными препаратами для лечения ГЭРБ являются ИПП, первое место в схеме комплексной терапии ГЭРБ из всех ИПП отведено рабепразолу.
3. Для усиления эффекта терапии ГЭРБ применяются препараты, которые способны усилить факторы защиты слизистых оболочек, – цитопротекторы (ребамипид).
4. Основой терапии ГЭРБ с преобладанием желчных рефлюксов является УДХК.
5. С целью нормализовать функцию желчевыводящей системы, а также моторно-эвакуаторную функцию желудка и кишечника при лечении ДГР используются препараты тримепутина.

### Литература / References

1. Пахомова И.Г., Кнорринг Г.Ю., Кочегура Т.Н., Павлова Е.Ю. Дифференцированный подход к выбору ИПП у пациента с ГЭРБ в практике врача амбулаторного звена на клиническом примере. Медицинский совет. 2020;21:118–125. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-21-118-125. [Pakhomova I.G., Knorring G.Yu., Kochegura T.N., Pavlova E.Yu. Differentiated approach to the choice of PPI in a patient with GERD in the practice of an outpatient (with a clinical case). Meditsinskiy sovet. 2020;21:118–125 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-21-118-125.
2. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U. et al. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. Sci Rep. 2020;10(1):5814. DOI: 10.1038/s41598-020-62795-1.
3. Bor S., Lazebnik L.B., Kitapcioglu G. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. Dis Esophagus. 2016;29(2):159–165. DOI: 10.1111/dote.12310.
4. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной РЕфлюксной болезни в России» («МЭГРЕ»). Терапевтический архив. 2011;83(1):45–50. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. et al. Results of a multicenter trial "Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia" (MEGRE). Terapevticheskii arkhiv. 2011;83(1):45–50 (in Russ.)].
5. 6<sup>th</sup> United European Gastroenterology Week: Birmingham, United Kingdom, 18 — 23 October 1997. Gut: Supplement (Vol. 41).
6. Мавлянов И.Р., Орзиев З.М., Нурбоев Ф.Э., Маруфханов Х.М. Современный взгляд на проблему гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: монография. Бухоро: ООО "Sadrididin Salim Buxoriy" Durdona nashriyoti; 2021. [Mavlyanov I.R., Orziyev Z.M., Nurboyev F.E., Marufkhanov Kh.M. Modern view on the problem of gastroesophageal reflux disease: monograph. Bukhoro: ООО "Sadrididin Salim Buxoriy" Durdona nashriyoti; 2021 (in Russ.)].
7. Iwakiri K., Kawami N., Sano H. et al. Acid and non-acid reflux in Japanese patients with non-erosive reflux disease with persistent reflux symptoms, despite taking a double-dose of proton pump inhibitor: a study using combined pH-impedance monitoring. J Gastroenterol. 2009;44(7):708–712. DOI: 10.1007/s00535-009-0070-6.
8. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. Gut. 2018;67(7):1351–1362. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
9. Sayuk G.S., Gyawali C.P. Parameters on esophageal pH-impedance monitoring that predict outcomes of patients with gastroesophageal reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(5):884–891. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.08.029.
10. Kushnir V.M., Sathyamurthy A., Drapekin J. et al. Assessment of concordance of symptom reflux association tests in ambulatory pH monitoring. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35(9):1080–1087. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05066.x.
11. Frazzoni M., Savarino E., de Bortoli N. et al. Analyses of the post-reflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance parameters increase the diagnostic yield of impedance-pH monitoring of patients with reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(1):40–46. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.06.026.
12. Симаненков В.И., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. Гетерогенность ГЭРБ. Миф или реальность. РМЖ. 2016;17:1119–1124. [Simanenkov V.I., Tichonov S.V., Lishchuk N.B. Heterogeneity of gastroesophageal reflux disease. Myth or reality. RMJ. 2016;17:1119–1124 (in Russ.)].
13. Karamanolis G., Vanuytsel T., Sifrim D. et al. Yield of 24-hour esophageal pH and bilitec monitoring in patients with persisting symptoms on PPI therapy. Dig Dis Sci. 2008;53(9):2387–2393. DOI: 10.1007/s10620-007-0186-6.
14. Чукаева И.И., Орлова Н.В. Ведение пациента с рефрактерным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Медицинский алфавит. 2017;2(34):22–27. [Chukaeva I.I., Orlova N.V. Clinical management of patient with refractory gastroesophageal reflux disease. Medical alphabet. 2017;2(34):22–27 (in Russ.)].
15. Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Тактика ведения пациентов с резистентной ГЭРБ. Фарматека. 2017;2:35–38. [Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. Tactics for managing patients with resistant GERD. Farmateka. 2017;2:35–38 (in Russ.)].
16. Pellegrini C.A., DeMeester T.R., Wernly J.A. et al. Alkaline gastroesophageal reflux. Am J Surg. 1978;135(2):177–184. DOI: 10.1016/0002-9610(78)90093-4.
17. Richter J.E. Duodenogastric Reflux-induced (Alkaline) Esophagitis. Curr Treat Options Gastroenterol. 2004;7(1):53–58. DOI: 10.1007/s11938-004-0025-1.
18. Бабак О.Я. Желчный рефлюкс: современные взгляды на патогенез и лечение. Сучасна гастроентерологія. 2003;1(11):28–30. [Babak O.Ya. Bile reflux: modern view in pathogenesis and treatment. Suchasna gastroenterologia. 2003;1(11):28–30 (in Russ.)].
19. Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю., Калягин И.Е. Ассоциация гепатобилиарной патологии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(6):404–412. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-404-412. [Kazyulin A.N., Goncharenko A.Yu., Kalyagin I.E. Association of hepatobiliary pathology and gastroesophageal reflux disease. Russian Medical Inquiry. 2021;5(6):404–412 (in Russ.)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-404-412.
20. Зверева С.И., Еремина Е.Ю. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Медицинский алфавит. 2013;2:4–8. [Zvereva S.I., Yeremina Ye.Yu. Gastroesophageal reflux disease. Meditsinskiy alfavit. 2013;2:4–8 (in Russ.)].
21. Онучина Е.В., Цуканов В.В., Осипенко М.Ф. Препарат УДХК (Урсосан) в терапевтическом ведении больных пищеводом Барретта. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;12:96–101. [Onuchina Ye.V., Tsukanov V.V., Osipenko M.F. The drug UDCA (Ursosan) in the therapeutic management of patients with Barrett's esophagus. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2010;12:96–101 (in Russ.)].
22. Vakil N., van Zanten S., Kahrilas P. et al. The Montreal Definition and Classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol. 2006;101(8):1900–1920. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
23. Bornschein J., Bird-Lieberman E.L., Malfertheiner P. The Rationale and Efficacy of Primary and Secondary Prevention in Adenocarcinomas of the Upper Gastrointestinal Tract. Dig Dis. 2019;37(5):381–393. DOI: 10.1159/000499706.
24. Jankowski J., Harrison R.F., Perry I. et al. Seminar: Barrett's metaplasia. Lancet. 2000;356(9247):2079–2085. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03411-5.
25. Sital R.R., Kusters J.G., De Rooij F.W. et al. Bile acids and Barrett's esophagus: a sine qua non or coincidence? Scand J Gastroenterol Suppl. 2006;243:11–17. DOI: 10.1080/00365520600664219.
26. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Сторонова О.А. и др. Морфофункциональные изменения в пищеводе при ГЭРБ в зависимости от характера рефлюксата. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014;5:28–36. [Kaybysheva V.O., Trukhmanov A.S., Storonova O.A. et al. Morphofunctional changes in the esophagus with GERD depending on the nature of the reflux. Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2014;5:28–36 (in Russ.)].
27. Kunsch S., Neeße A., Linhart T. et al. Impact of pantoprazole on duodeno-gastro-esophageal reflux (DGER). Z Gastroenterol. 2009;47(3):277–282. DOI: 10.1055/s-2008-1027865.

28. Рыжкова О.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: учебное пособие. Иркутск: ИГМУ; 2020. [Ryzhkova O.V. Gastroesophageal reflux disease: a textbook. Irkutsk: IGMU; 2020 (in Russ.).]
29. Осадчук М.А., Осадчук А.М., Балашов Д.В. и др. Рефрактерная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: клинико-эндоскопические, функциональные и морфофункциональные критерии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2011;2:30–36. [Osadchuk M.A., Osadchuk A.M., Balashov D.V. et al. Refractory form of gastroesophageal reflux disease: clinical-endoscopic, functional and morphofunctional criteria. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2011;2:30–36 (in Russ.).]
30. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Под ред. Ивашкина В.Т., Лапиной Т.Д. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Gastroenterology. National leadership. Ivashkin V.T., Lapina T.D., eds. M.: GEOTAR-Media; 2008 (in Russ.).]
31. Лапина Т.Л., Картавенко И.М. Урсодезоксихолевая кислота: влияние на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2007;6:51–57. [Lapina T.L., Kartavenko I.M. Ursodeoxycholic acid: effect on the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2007;6:51–57 (in Russ.).]
32. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. Eur J Clin Pharmacol. 2009;65(1):19–31. DOI: 10.1007/s00228-008-0576-5.
33. Шиндина Т.С., Максимов М.Л., Кропова О.Е. Ингибиторы протонной помпы в терапии кислотозависимых заболеваний. РМЖ. 2014;20:1459. [Shindina T.S., Maksimov M.L., Kropova O.Ye. Proton pump inhibitors in the treatment of acid-dependent diseases. RMJ. 2014;20:1459 (in Russ.).]
34. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(4):70–97 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
35. Caos A., Breiter J., Perdomo C., Barth J. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(3):193–202. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02555.x.
36. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Изжога — актуальные аспекты дифференциальной диагностики и лечения. Медицинский альманах. 2013;1(25):91–95. [Tarasova L.V., Trukhan D.I. Heartburn — current aspects of differential diagnosis and treatment. Meditsinskiy al'manakh. 2013;1(25):91–95 (in Russ.).]
37. Farré R., De Vos R., Geboes K. et al. Critical role of stress in increased oesophageal mucosa permeability and dilated intercellular spaces. Gut. 2007;56(9):1191–1197. DOI: 10.1136/gut.2006.113688.
38. Hong S.J., Park S.H., Moon J.S. et al. The Benefits of Combination Therapy with Esomeprazole and Rebamipide in Symptom Improvement in Reflux Esophagitis: An International Multicenter Study. Gut Liver. 2016;10(6):910–916. DOI: 10.5009/gnl15537.
39. Шапорова Н.Л., Пиджимян В.П., Дудина О.В. и др. Применение тримебутина в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016;1:67–71. [Shaporova N.L., Pidjmyan V.P., Dudina O.V. et al. Application of trimebutine in treatment of gastroesophageal reflux disease in smoking patients. Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii. 2016;1:67–71 (in Russ.).]
40. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Берко О.М. Квадротерапия ГЭРБ: новый подход к старой проблеме. РМЖ. 2023;2:83–86. [Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Berko O.M. GERD quadrotherapy: a new method to an old problem. RMJ. 2023;2:83–87 (in Russ.).]
41. Каримов М.М., Саатов З.З., Собирова Г.Н., Дусмухамедова Э.Х. Коррекция дуоденогастрального рефлюкса у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014;2(102):46а. [Karimov M.M., Saatov Z.Z., Sobirova G.N., Dusmukhamedova E.Kh. Correction of denogastric reflux in gastroesophageal reflux disease. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2014;2(102):46a (in Russ.).]
42. Галиев Ш.З., Амиров Н.Б. Дуоденогастральный рефлюкс как причина развития рефлюкс-гастрита. Вестник современной клинической медицины. 2015;8(2):50–61. [Galiyev Sh.Z., Amirov N.B. Duodenogastric reflux as a cause of the development of reflux gastritis. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2015;8(2):50–61 (in Russ.).]
43. Селиверстов П.В. Дисбиоз кишечника и пути коррекции у больных хроническими заболеваниями печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2011. [Seliverstov P.V. Intestinal dysbiosis and ways of correction in patients with chronic liver diseases: thesis. SPb., 2011 (in Russ.).]
44. Радченко В.Г., Ситкин С.И., Селиверстов П.В. Способ лечения больных с дисбактериозом кишечника. Патент РФ 2400235. Оpubл. 27.09.2010. [Radchenko V.G., Sitkin S.I., Seliverstov P.V. Method of treating patients with intestinal disacteriosis. Patent RF 2400235. Published 09.27.2010 (in Russ.).]
45. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Эффективная фармакотерапия. 2012;4:18–22. [Mayev I.V., Dicheva D.T., Andreyev D.N. Approaches to individualization of treatment of gastroesophageal reflux disease. Effektivnaya farmakoterapiya. 2012;4:18–22 (in Russ.).]
46. Назаров Н.С., Шулешова А.Г., Минушкин О.Н. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на течение «смешанного» рефлюкс-эзофагита у больных, перенесших резекцию желудка. XX Рос. Гастроэнтерологическая Неделя 6–8 октября. РЖГГК. 2014;5:10. [Nazarov N.S., Shuleshova A.G., Minushkin O.N. The influence of ursodeoxycholic acid on the course of "mixed" reflux esophagitis in patients who have undergone gastrectomy. XX Ros. Gastroenterologicheskaya Nedelya 6–8 oktyabrya. RZHGGK. 2014;5:10 (in Russ.).]
47. Lovell R.M., Ford A. Prevalence of gastro-esophageal reflux-type symptoms in individuals with irritable bowel syndrome in the community: A meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2012;107(12):1793–1801. DOI: 10.1038/ajg.2012.336.
48. Salvioli B. Trimebutine: a state-of-the-art review. Minerva Gastroenterol Dietol. 2019;65(3):229–238. DOI: 10.23736/S1121-421X.19.02567-4.
49. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: mechanism of action effects on gastrointestinal function and clinical results. J Int Med Res. 1997;25(5):225–246. DOI: 10.1177/030006059702500501.
50. Ang D., Sifrim D., Tack J. Mechanisms of heartburn. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2008;5(7):383–392. DOI: 10.1038/ncpgasthep1160.
51. Радченко В.Г., Добрица В.П., Леонтьева Н.В. и др. Профилактика заболеваний внутренних органов. СПб.: Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 2016. [Radchenko V.G., Dobrica V.P., Leont'eva N.V. et al. Prevention of diseases of internal organs. SPb.: Severo-Zapadnyy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet im. I.I. Mechnikova; 2016 (in Russ.).]
52. Лищук Н.Б., Симаненков В.И., Тихонов С.В. Дифференцированная терапия «некислых» форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Терапевтический архив. 2017;89(4):57–63. DOI: 10.17116/terarkh201789457-63. [Lishchuk N.B., Simanenkov V.I., Tikhonov S.V. Differentiation therapy for non-acidic gastroesophageal reflux disease. Terapevticheskii arkhiv. 2017;89(4):57–63 (in Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201789457-63.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Селиверстов Павел Васильевич** — к.м.н., доцент 2-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей)

Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0001-5623-4226.

**Лазарева Юлия Анатольевна** — преподаватель 2-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0009-0000-6386-5739.

**Егоров Денис Владимирович** — к.м.н., старший преподаватель 2-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0002-3247-0600.

**Контактная информация:** Селивёрстов Павел Васильевич, e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

Статья поступила 13.06.2023.

Поступила после рецензирования 04.07.2023.

Принята в печать 25.07.2023.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Pavel V. Seliverstov** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the 2<sup>nd</sup> Department and Clinic of Continuing Medical Education, S.M. Kirov Military Medical Academy; 6 Zh, Akademika Lebedeva str., 194044, St. Petersburg, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5623-4226.

**Yulia A. Lazareva** — Professor of the 2<sup>nd</sup> Department and Clinic of Continuing Medical Education, S.M. Kirov Military Medical Academy; 6 Zh, Akademika Lebedeva str., 194044, St. Petersburg, Russian Federation; ORCID iD 0009-0000-6386-5739.

**Denis V. Egorov** — C. Sc. (Med.), Senior Professor of the 2<sup>nd</sup> Department and Clinic of Continuing Medical Education, S.M. Kirov Military Medical Academy; 6 Zh, Akademika Lebedeva str., 194044, St. Petersburg, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3247-0600.

**Contact information:** Pavel V. Seliverstov, e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interest.**

Received 13.06.2023.

Revised 04.07.2023.

Accepted 25.07.2023.



## КОМПЛЕКСНЫЙ КУРС ТЕРАПИИ НА 1 МЕСЯЦ



ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА СЛУЧАЕВ НЕЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ<sup>1</sup> И УВЕЛИЧЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ<sup>2</sup>

N-M-GST-2023\_03-1076

1. Благодаря включению в состав комплексной терапии МНН Урсодезоксихолевой кислоты, снижается вероятность оставить незамеченным влияние выраженного желчного компонента. 2. Комплекс препаратов, купленный единовременно и рассчитанный на 1 месяц терапии, может увеличить приверженность пациентов к лечению.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. БОЛЕЕ ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-6

# Синдром перекреста функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника: современные представления о патогенезе и возможностях медикаментозной коррекции

М.А. Ливзан, М.А. Лисовский, О.В. Гаус

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия

## РЕЗЮМЕ

Сочетание функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК) является неблагоприятной клинической ситуацией, которая связана с усугублением клинических проявлений каждого из заболеваний и значительным снижением качества жизни. Формирование коморбидности при функциональных гастроинтестинальных расстройствах (ФГИР) обусловлено наличием общих факторов риска и патогенетических механизмов. Целью данного обзора является систематизация имеющихся данных об этиопатогенезе ФГИР. Рассмотрена роль генетических факторов, нервной регуляции, в частности *n. vagus*, обеспечивающего афферентное и эфферентное взаимодействие между кишечником и головным мозгом, а также инфекционных агентов, обуславливающих сохранение воспаления низкой активности в слизистой оболочке кишечника. Показана роль медиаторов тучных клеток, изменяющих секрецию и моторику на протяжении всего пищеварительного тракта. Отдельно рассмотрена роль *Helicobacter pylori* в формировании ФГИР. Отмечена важность тщательного диагностического поиска при обследовании пациентов с ФГИР для исключения серьезной органической патологии со схожей симптоматикой. Обозначены основные методы коррекции в условиях коморбидности ФД и СРК.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** синдром перекреста, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, воспаление, коморбидность.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Ливзан М.А., Лисовский М.А., Гаус О.В. Синдром перекреста функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника: современные представления о патогенезе и возможностях медикаментозной коррекции. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(7):439–444. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-6.

## Irritable bowel syndrome and functional dyspepsia overlap: modern ideas concerning the pathogenesis and drug correction opportunities

М.А. Livzan, М.А. Lisovskiy, O.V. Gaus

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

## ABSTRACT

Irritable bowel syndrome (IBS) and functional dyspepsia (FD) overlap is an adverse clinical case, which is associated with clinical manifestation aggravation of each of the diseases and a significant life quality reduction. Comorbidity occurrence in functional gastrointestinal disorders (FGID) is due to the presence of common risk factors and pathogenetic mechanisms. This review is aimed at systematization of the available data on the FGID etiopathogenesis. The role of genetic factors, nervous control, in particular *n. vagus*, providing afferent and efferent interaction between intestine and brain, as well as infectious agents that cause the low-grade inflammation preservation in the intestinal mucosa, is considered. The article also shows the role of mast cell mediators that alter gastrointestinal motility and secretion. The role of *Helicobacter pylori* in the formation of FGID is considered separately. The importance of a detailed diagnosis during the examination of patients with FGID was noted to exclude serious organic pathology with similar symptoms. The main methods of correction in the conditions of FD and IBS comorbidity are indicated.

**KEYWORDS:** overlap syndrome, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, inflammation, comorbidity.

**FOR CITATION:** Livzan M.A., Lisovskiy M.A., Gaus O.V. Irritable bowel syndrome and functional dyspepsia overlap: modern ideas concerning the pathogenesis and drug correction opportunities. Russian Medical Inquiry. 2023;7(7):439–444 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-6.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наблюдается неуклонный рост заболеваемости функциональными гастроинтестинальными расстройствами (ФГИР) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Согласно мировым эпидемиологическим данным более чем у 40% взрослого населения диагностируют функциональную диспепсию (ФД) или синдром раздраженного

кишечника (СРК), при этом отмечается, что дебют клинических проявлений приходится на молодой трудоспособный возраст [1, 2]. Высокая встречаемость ФГИР в популяции обусловила их частое сочетанное течение у одного пациента с формированием так называемых синдромов перекреста. Наиболее значимым с практической точки зрения является перекрест ФД и СРК, характеризующийся



усугублением тяжести имеющихся клинических проявлений, присоединением новых симптомов, значительно снижающих качество жизни пациентов, которое становится сопоставимым с таковым при органической патологии [3]. По данным отдельных эпидемиологических исследований, синдром перекреста формируется у 26,7–48,7% пациентов с СРК и у 20,0–42,1% пациентов с ФД [4, 5]. Вариабельность представленных данных объясняется различиями в диагностических подходах к постановке диагноза и стандартах оказания медицинской помощи пациентам с указанными нозологиями в зависимости от социально-экономического уровня в различных регионах мира.

## Причины синдрома перекреста ФД и СРК

Формирование коморбидности при ФГИР связано, прежде всего, с наличием общих факторов риска и патогенетических механизмов. Известно, что в основе развития как ФД, так и СРК лежит взаимодействие факторов генетики и эпигенетики [6, 7].

На сегодняшний день установлена корреляция высокого риска возникновения синдрома перекреста у пациентов с полиморфизмом *C825T* гена *GNB3* (гуанин-нуклеотид-связывающий белок  $\beta_3$ -субъединицы *C825T*) [6, 7]. Известно, что полиморфизм *C825T* вызывает замену цитозина на тимидин в плече 12-й хромосомы и связан с тремя генотипами: *C/C*, *T/T*, *T/C*. Генотипы *T/T*, *T/C* ассоциированы с активацией *G*-белка, усиливающего физиологические реакции пищеварительного тракта [8], в то время как гомозиготный генотип *C/C* характеризуется сниженными реакциями передачи сигнала, приводящими к двигательным или сенсорным нарушениям ЖКТ [9]. Необходимо подчеркнуть, что для формирования синдрома перекреста, как и для изолированных заболеваний в целом, необходимо воздействие на организм эпигенетических факторов риска (вредные привычки, пищевые токсикоинфекции, нарушения режима питания и влияние психосоциальных факторов).

Патофизиология ФГИР остается не до конца изученной. Предполагается, что в основе развития лежит нарушение функционирования оси «мозг — кишечник», которое приводит к моторной дисфункции, висцеральной гиперчувствительности, модуляции микробиоты пищеварительного тракта, иммунной дисрегуляции и нарушению абсорбции желчных кислот [10–12].

Известно, что функциональная связь между центральной нервной системой и энтеральной нервной системой пищеварительного тракта осуществляется посредством блуждающего нерва (*n. vagus*) благодаря взаимодействию его афферентов, подающих сигнал от кишечника в головной мозг, и эфферентов, осуществляющих передачу сигналов в противоположном направлении от головного мозга к кишечнику. Доказательством тому является наличие плотного скопления периферических нервных окончаний в гастродуоденальной зоне с постепенным снижением их количества по направлению к дистальным отделам пищеварительной трубки [13]. Справедливо предположить участие *n. vagus* в формировании ФГИР, поскольку его физиологические функции в значительной степени пересекаются с патофизиологическими изменениями, наблюдаемыми как при ФД, так и при СРК [14].

Помимо всего прочего, *n. vagus* регулирует экспрессию мотилина, холецистокинина, глюкагоноподобного

пептида 1. Мотилин, являясь гормоном М-клеток эпителиальной выстилки тонкой кишки, отвечает за развитие мигрирующего миоэлектрического потенциала, необходимого для продвижения по пищеварительному тракту химуса, пищеварительного сока и слизи [15]. Холецистокинин выступает в качестве медиатора процессов пищеварения и физиологического антидепрессанта. Важным эффектом глюкагоноподобного пептида 1 является угнетение процессов секреции и двигательной активности ЖКТ [16].

В клинических исследованиях у пациентов с ФД выявлена выраженная воспалительная инфильтрация с преобладанием эозинофилов, тучных клеток, макрофагов и лимфоцитов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, по сравнению с контрольными группами [17–20], что послужило основанием для развития теории эозинофильного воспаления в патогенезе ФГИР. Предполагается, что медиаторы, высвобождаемые активированными тучными клетками, изменяют секрецию и моторику на протяжении всего пищеварительного тракта. Так, гистамин сенсibiliзирует транзитный канал ваниллоидного рецептора 1-го типа (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) на периферических нервных окончаниях ноцицептивных подслизистых нейронов энтеральной нервной системы, что приводит к развитию феномена висцеральной гиперчувствительности и болевого синдрома при ФД по типу синдрома боли в эпигастрии и СРК [21, 22]; а протеазы дегранулированных тучных клеток приводят к разрушению белков плотных контактов и усилению проницаемости эпителиального кишечного барьера, снижая тем самым его защитную функцию, а также к стимуляции простаноидных рецепторов P2X на гладкомышечных клетках, генерирующих возбуждающий потенциал и вызывающий их сокращение [23, 24]. Остается открытым для дискуссии вопрос о том, что же провоцирует местное воспаление, являющееся субстратом формирования ФГИР.

Появляется все больше данных, свидетельствующих о влиянии кишечной микробиоты на патогенез развития ФГИР за счет нарушения функций ЖКТ: моторной, метаболической, иммунной и нейроэндокринной. Эти эффекты опосредуются не только короткоцепочечными жирными кислотами, продуцируемыми микробиотой, но и повышением активности энтероэндокринных и иммунных клеток под воздействием микробиоты [25, 26].

В частности, сообщается о корреляции между СРК и перенесенными в прошлом пищевыми токсикоинфекциями, вызванными: *Shigella*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium difficile*, *Norovirus*, *Giardia lamblia* и *Trichinella spiralis*. К патогенам, ассоциированным с повышенным риском формирования постинфекционной ФД, относят: *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli*, *C. jejuni*, *C. difficile*, *Norovirus* и *G. lamblia* [11, 27]. Существует гипотеза, что при локализации патогена в проксимальном отделе кишечника у пациента с большой вероятностью сформируется ФД, а при поражении дистального отдела пищеварительного тракта или толстой кишки — СРК. При вовлечении в патологический процесс как проксимального, так и дистального отделов возрастает риск формирования синдрома перекреста [11].

Возникновение постинфекционных ФГИР после элиминации возбудителя острой инфекции объясняется тем, что, несмотря на восстановление слизистой оболочки после острого повреждения, нарушается способность

иммунной системы подавлять это воспаление. Так, в клинической практике мы видим, что в слизистой оболочке пищеварительного тракта у пациентов с постинфекционным СРК или постинфекционной ФД сохраняется воспаленная низкая степени активности [11, 12]. При этом клетки воспаления высвобождают провоспалительные цитокины (см. рисунок), такие как TNF- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , IL-6, -8, -18, и противовоспалительные факторы (IL-10 и IL-13), которые являются важными маркерами иммунного ответа и вносят существенный вклад в регуляцию воспалительного каскада. Помимо прочего, толл-подобные рецепторы, стимуляция которых неизбежна в присутствии патогенов, опосредуют активацию зрелых тучных клеток и отвечают за высвобождение медиаторов воспаления — гистамина, простагландина E2 и триптазы, которые, в свою очередь, могут опосредовать основной механизм нарушения кишечной микробиоты, ассоциированный с воспалением низкой степени активности в слизистой оболочке [28], в то время как воспалительные клетки (тучные клетки и эозинофилы) продуцируют и высвобождают фактор роста нервов (Nerve growth factor, NGF) и нейротрофины, приводящие к локальной гипериннервации тканей, что объясняет феномен висцеральной гиперчувствительности у пациентов с ФД и СРК [29].

Практический интерес представляет и риск формирования ФГИР при инфекции *H. pylori* (*Hp*) [30, 31]. Известно, что *Hp* вызывает воспаление слизистой оболочки желудка и провоцирует нарушения моторики верхних отделов пищеварительного тракта, обуславливая возникновение симптомов диспепсии [32]. Кроме того, инфекция *Hp* является пусковым механизмом избыточного синтеза NGF,

глиального нейротрофического фактора (glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF) и ванилоидных рецепторов 1-го типа, стимулирующих развитие нервных волокон, что приводит к локальной гипериннервации тканей и появлению феномена висцеральной гиперчувствительности [29, 33], о чем свидетельствуют регресс клинических проявлений и повышение качества жизни пациентов после успешной эрадикации инфекции, в том числе у коморбидных пациентов [11, 34, 35].

Существенный вклад в рост заболеваемости ФГИР внесла и пандемия COVID-19, что связано: с прямым повреждающим действием SARS-CoV-2 за счет тропности вируса к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), расположенным на энтероцитах; повышением уровня тревожности в условиях социальной изоляции; модуляцией кишечной микробиоты под действием антибактериальных препаратов, применявшихся в составе комплексной терапии [36–39].

### Трудности диагностики и актуальные подходы к лечению

В настоящее время для диагностики ФГИР используются Римские критерии IV пересмотра, являющиеся частью поддержки принятия врачебных решений. Следует помнить, что любое ФГИР следует рассматривать только после тщательного обследования пациента [40] и исключения симптомов тревоги, которые могут указывать на органическую патологию: начало заболевания в возрасте старше 50 лет, отягощенный наследственный анамнез, необъяснимое снижение массы тела, сохранение симптомов в ноч-

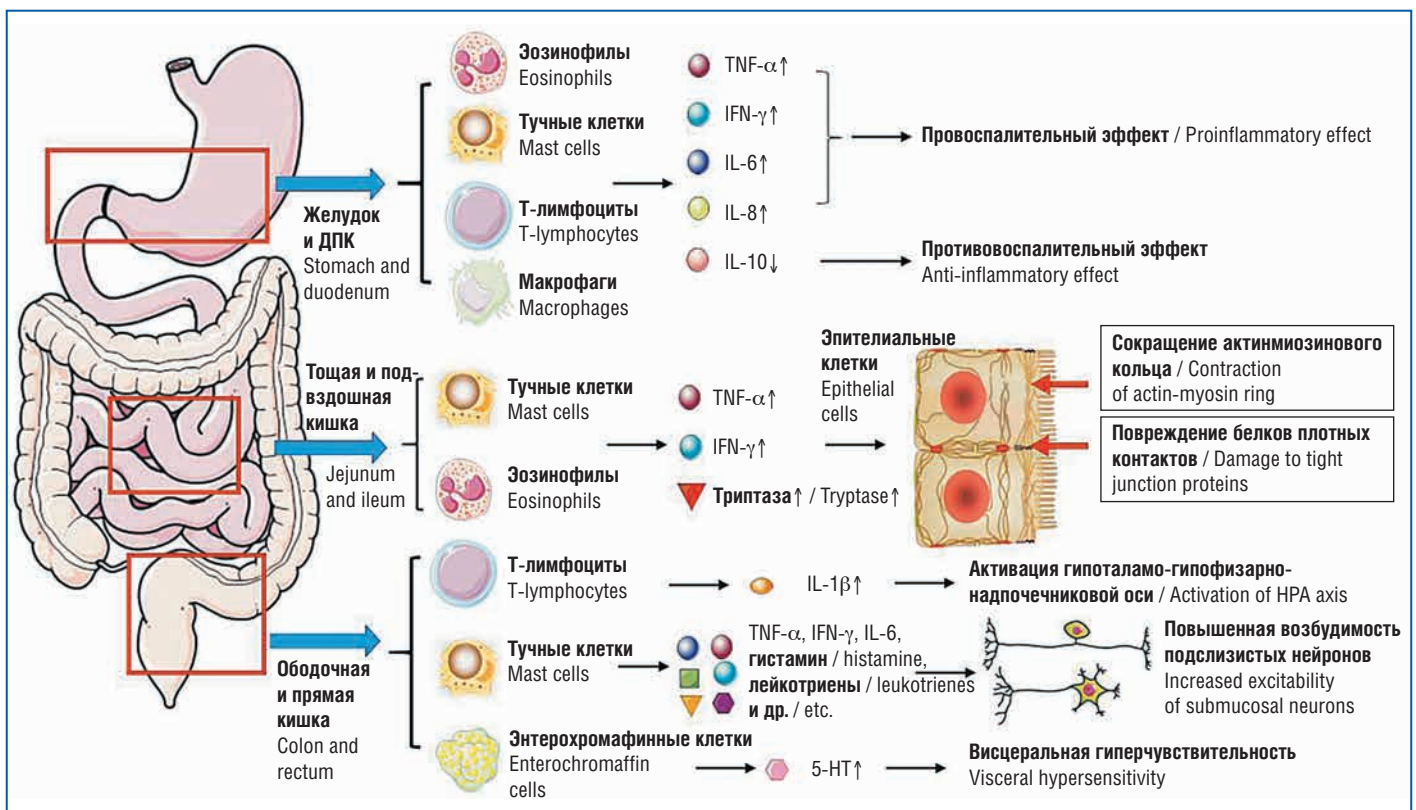


Рисунок. Патогенез ФГИР (адаптировано по [11]).

ДПК — двенадцатиперстная кишка, TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$ , IL — интерлейкин, IFN- $\gamma$  — интерферон  $\gamma$ , 5-HT — 5-гидрокситриптамин

Figure. The pathogenesis of functional gastrointestinal disorders (adapted from [11]).

TNF- $\alpha$  — tumor necrosis factor- $\alpha$ ; IFN- $\gamma$  — interferon- $\gamma$ ; IL — interleukin; 5-HT — 5-hydroxytryptamine; HPA — hypothalamic-pituitary-adrenal

ные часы, постоянные интенсивные боли в животе (как единственный ведущий симптом), признаки кровотечения из ЖКТ, наличие пальпируемых образований в брюшной полости, повышение уровня воспалительных маркеров в крови, лихорадка, изменение лабораторных показателей (анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка).

Отдельную сложность в клинической практике представляет ведение пациентов с перекрестом ФД и СРК. При курации таких пациентов следует придерживаться общих принципов лечения, согласно действующим протоколам оказания медицинской помощи при изолированном течении ФД и СРК. Пациентам рекомендуют соблюдать диету и выполнять рекомендации по медикаментозной коррекции в зависимости от клинических проявлений заболевания.

Не имея возможности повлиять на причину возникновения ФГИР, в том числе при коморбидном течении, возможно назначение симптоматической терапии, на чем и основаны действующие подходы в терапии данных заболеваний. Так, возможно назначение антисекреторных, прокинетикических препаратов при доминировании симптомов ФД, спазмолитиков, противодиарейных и слабительных препаратов при преобладании симптомов СРК, а при неэффективности данной терапии рекомендуется рассмотреть возможность назначения антидепрессантов [41, 42]. Однако ключевой акцент в условиях отсутствия этиотропного лечения целесообразно делать на препаратах, воздействующих на патогенез заболеваний.

В этой связи отдельного внимания заслуживает препарат Колофор<sup>®</sup> фармацевтической компании «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», представляющий собой уникальную комбинацию технологически обработанных (ТО) аффинно очищенных антител к человеческому фактору некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), мозгоспецифическому белку S-100 и гистамину. Колофор<sup>®</sup> обладает широким спектром действия относительно нарушений функционирования пищеварительного тракта за счет нормализации его моторики и регуляции работы вегетативной нервной системы, что клинически проявляется уменьшением выраженности абдоминальной боли, в том числе за счет снижения феномена висцеральной гиперчувствительности, и восстановлением скорости транзита кишечного содержимого<sup>1</sup> [42]. На сегодняшний день препарат одобрен для лечения ФД и СРК и является привлекательным для лечения коморбидных пациентов, имеющих синдром перекреста. Лечение предусматривает курсовое назначение препарата в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами. Рекомендованная продолжительность курса приема — 1–3 мес., при необходимости курс лечения может быть продлен до 6 мес. На фоне обострения заболевания возможно увеличение частоты приема относительно стандартной дозировки на срок до 14 дней [42].

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* установлено, что активные компоненты препарата модифицируют взаимодействие ФНО- $\alpha$ , гистамина и белка S-100 с соответствующими рецепторами. Как следствие, ТО-антитела к ФНО- $\alpha$  оказывают противовоспалительное действие, тогда как ТО-антитела к гистамину, помимо противовоспалительного, обладают спазмолитическим и противоотечным

эффектами. ТО-антитела к белку S-100 обеспечивают широкий спектр психотропной активности, в том числе анксиолитическую, антидепрессивную, антиастеническую и ноотропную<sup>1</sup> [43, 44].

Эффективность и безопасность препарата Колофор<sup>®</sup> подтверждены в ряде рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, свидетельствующих об отсутствии нежелательных явлений и влияния на витальные функции, в том числе при его длительном использовании [45–47].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, распространенность ФГИР среди населения имеет тенденцию к росту. Перекрест ФГИР, в частности ФД и СРК, представляет собой широко распространенное явление в клинической практике и характеризуется не только значительным снижением качества жизни пациентов, но также является причиной полипрагмазии и, как следствие, снижения комплаентности пациентов, а также влечет за собой большие финансовые затраты. Особый интерес вызывает представитель нового класса лекарственных препаратов, представляющий собой ТО-антитела к факторам, участвующим в реализации патогенетических механизмов функциональных нарушений ЖКТ, часто выступающих в качестве коморбидных состояний, который продемонстрировал хорошую эффективность, переносимость и высокий уровень приверженности пациентов лечению и может быть рекомендован для лечения ФГИР.

## Литература / References

1. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A. et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
2. Sperber A.D., Freud T., Aziz I. et al. Greater overlap of Rome IV disorders of gut-brain interactions leads to increased disease severity and poorer quality of life. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):e945–e956. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.042.
3. Von Wulffen M., Talley N.J., Hammer J. et al. Overlap of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia in the clinical setting: prevalence and risk factors. *Dig Dis Sci*. 2019;64(2):480–486. DOI: 10.1007/s10620-018-5343-6.
4. Kibune Nagasako C., Garcia Montes C., Silva Lorena S.L., Mesquita M.A. Irritable bowel syndrome subtypes: Clinical and psychological features, body mass index and comorbidities. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108(2):59–64. DOI: 10.17235/reed.2015.3979/2015.
5. Perveen I., Rahman M.M., Saha M. et al. Prevalence of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, overlapping symptoms, and associated factors in a general population of Bangladesh. *Indian J Gastroenterol*. 2014;33(3):265–273. DOI: 10.1007/s12664-014-0447-1.
6. Achamrah N., Déchelotte P., Coëffier M. Glutamine and the regulation of intestinal permeability: from bench to bedside. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017;20(1):86–91. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000339.
7. Kim H.G., Lee K.J., Lim S.G. et al. G-Protein Beta3 Subunit C825T Polymorphism in Patients With Overlap Syndrome of Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18(2):205–210. DOI: 10.5056/jnm.2012.18.2.205.
8. Baumgart D., Naber C., Haude M. et al. G protein beta3 subunit 825T allele and enhanced coronary vasoconstriction on alpha(2)-adrenoceptor activation. *Circ Res*. 1999;85(10):965–969. DOI: 10.1161/01.res.85.10.965.
9. Holtmann G., Gschossmann J., Neufang-Hüber J. et al. Differences in gastric mechanosensory function after repeated ramp distensions in non-consulters with dyspepsia and healthy controls. *Gut*. 2000;47(3):332–336. DOI: 10.1136/gut.47.3.332.

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Колофор<sup>®</sup>. (Электронный ресурс.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/GrIs\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=8ca722fa-0d6a-4835-a5e4-2117a7309495](https://grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?routingGuid=8ca722fa-0d6a-4835-a5e4-2117a7309495). (дата обращения: 05.07.2023).

10. Ford A.C., Mahadeva S., Carbone M.F. et al. Functional dyspepsia. *Lancet*. 2020;396(10263):1689–1702. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30469-4.
11. Wang C., Fang X. Inflammation and overlap of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27(2):153–164. DOI: 10.5056/jnm20175.
12. Fukudo S., Okumura T., Inamori M. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(3):193–217. DOI: 10.1007/s00535-020-01746-z.
13. Wang F.B., Powley T.L. Topographic inventories of vagal afferents in gastrointestinal muscle. *J Comp Neurol*. 2000;421(3):302–324. PMID: 10813789.
14. Li H., Page A.J. Altered vagal signaling and its pathophysiological roles in functional dyspepsia. *Front Neurosci*. 2022;16:858612. DOI: 10.3389/fnins.2022.858612.
15. Ohno T., Mochiki E., Kuwano H. The roles of motilin and ghrelin in gastrointestinal motility. *Int J Pept*. 2010;2010:820794. DOI: 10.1155/2010/820794.
16. Wettergren A., Schjoldager B., Mortensen P.E. et al. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci*. 1993;38(4):665–673. DOI: 10.1007/BF01316798.
17. Walker M.M., Talley N.J., Prabhakar M. et al. Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(7):765–773. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03937.x.
18. Talley N.J., Walker M.M., Aro P. et al. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(10):1175–1183. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.05.015.
19. Walker M.M., Salehian S.S., Murray C.E. et al. Implications of eosinophilia in the normal duodenal biopsy — an association with allergy and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(11):1229–1236. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04282.x.
20. Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T. et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. 2014;63(2):262–271. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303857.
21. Cenac N., Christophe A., Jean-Paul M. et al. Potentiation of TRPV4 signalling by histamine and serotonin: an important mechanism for visceral hypersensitivity. *Gut*. 2010;59(4):481–488. DOI: 10.1136/gut.2009.192567.
22. Ливзан М.А. Болевой синдром в гастроэнтерологии — алгоритм терапии. *Медицинский совет*. 2010;3–4:69–71. [Livzan M.A. Pain syndrome in gastroenterology — therapy algorithm. *Meditsinskiy sovet*. 2010;3–4:69–71 (in Russ.).]
23. Carco C., Young W., Gear R.B. et al. Increasing evidence that irritable bowel syndrome and functional gastrointestinal disorders have a microbial pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:468. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00468.
24. Гаус О.В., Ливзан М.А. «Гастроинтестинальная» коморбидность при синдроме раздраженного кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;190(6):104–111. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-104-111. [Gaus O.V., Livzan M.A. "Gastrointestinal" comorbidity in irritable bowel syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;190(6):104–111 (in Russ.).] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-104-111.
25. Fukui H., Xu X., Miwa H. Role of gut microbiota-gut hormone axis in the pathophysiology of functional gastrointestinal disorders. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(3):367–386. DOI: 10.5056/jnm18071.
26. Simrén M., Barbara G., Flint H.J. et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013;62(1):159–176. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302167.
27. Futagami S., Itoh T., Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(2):177–188. DOI: 10.1111/apt.13006.
28. Bhattarai Y., Muniz Pedrogo D.A., Kashyap P.C. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312(1):G52–G62. DOI: 10.1152/ajpgi.00338.2016.
29. Stanzel R.D., Lourens S., Blennerhasset M.G. Inflammation causes expression of NGF in epithelial cells of the rat colon. *Exp Neurol*. 2008;211(1):203–213. DOI: 10.1016/j.expneurol.2008.01.028.
30. Li C., Shuai Y., Zhou X., Chen H. Association between *Helicobacter pylori* infection and irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(50):e22975. DOI: 10.1097/MD.00000000000022975.
31. Camilleri M., Bharucha A.E. Drawing a blank in functional dyspepsia? *Gastroenterology*. 2006;130(2):593–596. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.10.069.
32. Suzuki H., Moayyedi P. *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(3):168–174. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.9.
33. Choi Y.J., Kim N., Kim J. et al. Upregulation of vanilloid receptor-1 in functional dyspepsia with or without *Helicobacter pylori* infection. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(19):e3410. DOI: 10.1097/MD.0000000000003410.
34. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD002096. DOI: 10.1002/14651858.CD002096.
35. Oh J.H., Kwon J.G., Jung H.K. et al. Clinical Practice Guidelines for Functional Dyspepsia in Korea. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020;26(1):29–50. DOI: 10.5056/jnm19209.
36. Ghoshal U.C., Ghoshal U., Rahman M.M. et al. Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(3):489–498. DOI: 10.1111/jgh.15717.
37. Berenguera A., Jacques-Aviñó C., Medina-Perucha L., Puente D. Long term consequences of COVID-19. *Eur J Intern Med*. 2021;92:34–35. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.08.022.
38. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518–1519. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
39. Oshima T., Siah K.T.H., Yoshimoto T. et al. Impacts of the COVID-19 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: A population-based survey. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(7):1820–1827. DOI: 10.1111/jgh.15346.
40. Каторкин С.Е., Быстров С.А., Лисин О.Е. и др. Синдром раздраженного кишечника — взгляд врача-хирурга. *РМЖ*. 2019;7:30–33. [Katorkin S.E., Bystrov S.A., Lysin O.E. et al. Irritable bowel syndrome: surgeon's view. *RMJ*. 2019;7:30–33 (in Russ.).]
41. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2017;27(1):50–61. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A. et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2017;27(1):50–61 (in Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61.
42. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шельгин Ю.А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):74–95. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K. et al. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(5):74–95 (in Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95.
43. Ливзан М.А., Гаус О.В. Новые подходы к ведению пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(6):391–397. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-391-397. [Livzan M.A., Gaus O.V. New methods to the patient management with irritable bowel syndrome. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(6):391–397 (in Russ.).] DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-391-397.
44. Хахимова Г.Р., Дугина Ю.Л., Эртузун И.А., Эпштейн О.И. Противовоспалительная, анальгетическая и иммуномодулирующая активность РА анти-ФНО- $\alpha$ -действующего вещества лекарственных препаратов Артрфоон и Колофорг. *Патогенез*. 2016;14(4):22–29.

[Khakimova G.R., Dugina J.L., Ertuzun I.A., Epstein O.I. Anti-inflammatory, analgesic and immunomodulatory activity of RA ANTI-TNF- $\alpha$  — the active ingredient of Artrofoon and Kolofort drugs. Pathogenesis. 2016;14(4):22–29 (in Russ.).]

45. Авалуева Е.Б., Адашева Т.В., Бабаева А.Р. и др. Эффективность и безопасность применения Колофорта при синдроме раздраженного кишечника: итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. Гастроэнтерология. 2014;1:36–43.

[Avalueva E.B., Adasheva T.V., Babaeva A.R. et al. Kolofort efficacy and safety in irritable bowel syndrome: results of multi-centre double-blinded placebo-controlled randomised clinical trial. Gastroenterology. 2014;1:36–43 (in Russ.).]

46. Маев И.В., Самсонов А.А., Яшина А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность схем лечения синдрома раздраженного кишечника (результаты сравнительного исследования). Consilium medicum. 2016;18(8):19–26.

[Maev I.V., Samsonov A.A., Yashina A.V. et al. Clinical efficacy and safety of irritable bowel syndrome treatment regimens (comparative trial data). Consilium Medicum. 2016;18(8):19–26 (in Russ.).]

47. Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Glazunov A.B. et al. Pathogenetic approach to the treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract and their intersection: results of the Russian observation retrospective program COMFORT. ВМС. Gastroenterology. 2019;20(1):2. DOI: 10.1186/s12876-019-1143-5.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Ливзан Мария Анатольевна** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

**Лисовский Максим Андреевич** — ординатор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-9674-0545.

**Гаус Ольга Владимировна** — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-9370-4768.

**Контактная информация:** Гаус Ольга Владимировна, e-mail: gaus\_olga@bk.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 12.07.2023.**

**Поступила после рецензирования 04.08.2023.**

**Принята в печать 29.08.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Maria A. Livzan** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, rector, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

**Maxim M. Lisovskiy** — resident of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9674-0545.

**Olga V. Gaus** — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9370-4768.

**Contact information:** Olga V. Gaus, e-mail: gaus\_olga@bk.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interest.**

**Received 12.07.2023.**

**Revised 04.08.2023.**

**Accepted 29.08.2023.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-7

## Сравнение частоты и количества употребления в пищу мясных продуктов у пациентов с подагрой и асимптоматической гиперурикемией (предварительные данные пилотного исследования)

М.С. Елисеев, О.В. Желябина, Е.В. Черемушкина

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** сравнительная оценка частоты и количества употребления мясных и рыбных продуктов у пациентов с асимптоматической гиперурикемией (АГУ) и подагрой.

**Материал и методы:** в одноцентровое исследование включено 112 пациентов в возрасте от 18 лет с АГУ или подагрой, обследованных в период с января 2022 г. по январь 2023 г., имеющих уровень мочевой кислоты (МК) >360 мкмоль/л. Диагноз подагры выставлялся в соответствии с классификационными критериями подагры Американского колледжа ревматологов (ACR) / Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2015 г. Пациентам, не соответствовавшим критериям ACR/EULAR 2015 г., был установлен диагноз АГУ. Клиническое обследование включало сбор анамнеза, осмотр, антропометрические данные, стандартное физикальное обследование. Лабораторное исследование включало определение натощак сывороточного уровня МК, креатинина, С-реактивного белка. Все участники исследования заполняли опросник частоты приема пищи — Food Frequency Questionnaire.

**Результаты исследования:** обследовано 57 (49,1%) пациентов с АГУ, из них 31 (54,4%) мужчина, и 55 (50,9%) пациентов с подагрой, из них 51 (92,7%) мужчина. В группе подагры по сравнению с группой АГУ выявлены статистически значимо более высокие уровни МК сыворотки крови (504,7 и 431 мкмоль/л соответственно,  $p=0,0003$ ) и креатинина ( $103,8\pm 30$  и  $78,0\pm 19,3$  мкмоль/л,  $p=0,005$ ). Потребление мясных продуктов (говядина, баранина, курятина, свинина) у пациентов с подагрой и АГУ в большинстве случаев не различалось. Примерно четверть пациентов в обеих группах совсем не употребляют в пищу рыбу.

**Заключение:** получены данные о сопоставимой частоте употребления пациентами с подагрой и АГУ мяса и рыбы, что может служить подтверждением теории, согласно которой особенности питания не играют основной роли в генезе подагры, хотя и связаны с уровнем МК.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** подагра, асимптоматическая гиперурикемия, ожирение, мясные продукты, рыбные продукты, мочевая кислота.  
**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Елисеев М.С., Желябина О.В., Черемушкина Е.В. Сравнение частоты и количества употребления в пищу мясных продуктов у пациентов с подагрой и асимптоматической гиперурикемией (предварительные данные пилотного исследования). РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(7):445–451. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-7.

## Frequency and quantity comparison of meat and fish products consumption in patients with gout and asymptomatic hyperuricemia (preliminary data of the pilot study)

M.S. Eliseev, O.V. Zhelyabina, E.V. Cheremushkina

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim:** to compare the frequency and quantity of meat and fish products consumption in patients with asymptomatic hyperuricemia (AHU) and gout.

**Patients and Methods:** the single-center study included 112 patients aged more than 18 y.o. with AHU or gout who had uric acid (UA) level >360  $\mu\text{mol/l}$ , examined in the period from January 2022 to January 2023. The diagnosis of gout was made in accordance with the gout classification criteria of the American College of Rheumatology (ACR) / European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) 2015. Patients who did not meet the criteria of ACR/EULAR 2015 were diagnosed with AHU. The clinical study included medical history, examination, anthropometric data, standard physical examination. The laboratory study included the determination of fasting serum uric acid, creatinine, C-reactive protein. All patients in the study filled out the Food Frequency Questionnaire.

**Results:** 57 (49.1%) patients with AHU, of which 31 (54.4%) were male, and 55 (50.9%) patients with gout, of which 51 (92.7%) were male, were examined during the study. In the group with gout, versus the group with AHU, statistically significantly higher levels of serum UA (504.7 and 431  $\mu\text{mol/l}$ , respectively,  $p=0.0003$ ) and creatinine ( $103.8\pm 30$  and  $78.0\pm 19.3$   $\mu\text{mol/l}$ ,  $p=0.005$ ) were detected. The consumption of meat products (beef, lamb, chicken, pork) in patients with gout and AHU in most cases did not differ. About a quarter of patients in both groups did not eat fish at all.

**Conclusion:** data on the comparable frequency concerning consumption of meat and fish products by patients with gout and AHU have been obtained, which can serve as the theory confirmation that dietary characteristics do not play a major role in the genesis of gout, although they are associated with the UA level.

**KEYWORDS:** gout, asymptomatic hyperuricemia, obesity, meat products, fish products, uric acid.

**FOR CITATION:** Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Cheremushkina E.V. Frequency and quantity comparison of meat and fish products consumption in patients with gout and asymptomatic hyperuricemia (preliminary data of the pilot study). *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(7):445–451 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-7.

## ВВЕДЕНИЕ

Гиперурикемия (ГУ) является результатом многофакторных взаимодействий, влияющих на обмен мочевой кислоты (МК), включая пол, возраст, генетические факторы, образ жизни, диету, прием некоторых лекарственных препаратов, отдельные заболевания и обменные нарушения [1, 2], при этом она основной и на сегодняшний день единственный доказанный этиологический фактор развития подагры [3]. Предполагается, что уровни МК в сыворотке могут отражать текущие диетические привычки человека [4]. Так как МК является конечным продуктом метаболизма пуринов, употребление в пищу продуктов, богатых животными белками, может способствовать повышению уровня уратов в крови [5].

Именно особенности питания и винопитие являли собой, по мнению врачей древности, основной атрибут подагры, роль пищевых предпочтений в генезе ГУ и подагры была подтверждена уже в нынешнем тысячелетии по результатам нескольких крупных исследований, показавших, что мясо и морепродукты были связаны с более высоким уровнем МК [6, 7].

В других исследованиях сообщалось об отсутствии ассоциаций между потреблением белка (как общего, так и белка растительного происхождения) и уровнем МК в сыворотке [6, 8, 9].

Потенциальную связь «мясной» диеты и ГУ можно объяснить следующими аспектами: во-первых, поскольку продукты животного происхождения обычно богаты пуринами, высокое их потребление и накопление в организме человека влечет за собой увеличение синтеза МК [10]. В то же время высокое содержание калорий в продуктах животного происхождения дополнительно может повышать риск ожирения, что также имеет сильную корреляцию с ГУ [11]. Кроме того, продукты животного происхождения часто богаты провоспалительными питательными веществами. Недавнее исследование [12] показало, что высокий показатель «провоспалительной» диеты связан с относительно высоким риском ГУ.

Тем не менее не ясно, насколько важны особенности питания в генезе собственно подагры, ибо известно, что лишь у небольшой части пациентов с ГУ развивается подагра, тогда как большинство лиц с повышенным уровнем МК в крови не имеет каких-либо клинических проявлений на протяжении всей жизни [13, 14].

И если рассматривать асимптоматическую ГУ (АГУ) как преклиническую стадию подагры, причины избирательного перехода которой в клиническую стадию пока не выявлены и диетические факторы могут быть одной из возможных причин ее трансформации в подагру, резонно предположить, что потребление отдельных пищевых продуктов у пациентов с подагрой и АГУ может отличаться.

**Цель исследования:** сравнительная оценка частоты и количества употребления мясных и рыбных продуктов у пациентов с АГУ и подагрой.

Настоящее исследование является пилотной частью проспективного исследования по выявлению предикторов, в том числе диетических, риска развития подагры у пациентов с АГУ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В одномоментное одноцентровое исследование включено 112 пациентов с АГУ (выявленный по данным обследования или 2-кратно в анамнезе сывороточный уровень МК >360 мкмоль/л) или подагрой старше 18 лет, проходивших обследование на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с января 2022 г. по январь 2023 г.

**Критерии включения:** возраст старше 18 лет, ГУ (МК сыворотки крови >360 мкмоль/л), отсутствие онкологической патологии на момент обследования и в анамнезе более 5 лет, у женщин детородного возраста — отсутствие беременности и лактации на момент включения в исследование.

Диагноз подагры выставлялся в соответствии с классификационными критериями подагры Американского колледжа ревматологов (ACR) / Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2015 г. [15]. Пациентам, не соответствовавшим указанным критериям, был установлен диагноз АГУ.

**Критерии исключения:** отсутствие подписанного информированного согласия, предшествующий диагноз других воспалительных ревматических заболеваний.

Клиническое обследование пациентов на первичном визите включало сбор анамнеза, осмотр, антропометрические данные (рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ)), стандартное физикальное обследование. ИМТ рассчитывали по формуле Кеттле. При ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> массу тела расценивали как нормальную, ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup> соответствовал избыточной массе тела, >30 кг/м<sup>2</sup> — ожирению.

Лабораторное исследование включало определение натощак сывороточного уровня МК, креатинина, СРБ. ГУ устанавливали при сывороточном уровне МК >360 мкмоль/л. Уровень СРБ измеряли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом. Расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по формуле MDRD (Modification of diet in renal disease). Хроническую болезнь почек ≥3 стадии диагностировали при СКФ ≤60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Все участники исследования заполняли опросник частоты приема пищи Food Frequency Questionnaire (FFQ). Данный опросник — инструмент оценки питания, включающий вопросы для оценки частоты и, в некоторых случаях, информации о размере порции потребления продуктов питания и напитков за определенный период времени, обычно за последний месяц, за 3 мес. или 1 год. FFQ включает вопросы по 80–120 продуктам питания и напиткам, заполнение опросника занимает от 30 до 60 мин. Каждому продукту питания или напитку соответствует вопрос с вариантами ответов следующего содержания: частота потребления (с вариантом «никогда», а также вариантами от очень редкого до нескольких раз в день); пациент указывает размер порции, которая может быть представлена в виде порции для каждого раунда потребления или общего размера порции [16].

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0, «Биостатистика» (StatSoft/Inc., США) описательной статистики. Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений ( $M \pm SD$ ) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях — в виде медианы и интерквартильного интервала ( $Me [Q1; Q3]$ ). Для качественных признаков и категориальных данных представлены абсолютные и относительные величины ( $n, \%$ ). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при неравных дисперсиях выполняли с помощью  $t$ -критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью  $U$ -критерия Манна — Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности проводили с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное одноцентровое исследование за период с января 2022 г. по январь 2023 г. включено 112 пациен-

тов старше 18 лет с АГУ и подагрой, проходивших обследование на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Включено 57 (49,1%) пациентов с АГУ, из которых 31 (54,4%) мужчины, и 55 (50,9%) пациентов с подагрой, подавляющее большинство из которых составляли мужчины — 51 (92,7%). Продолжительность подагры составила в среднем 7,4 [2,1; 12,3] года. Клиническая характеристика пациентов из групп АГУ и подагры представлена в таблице 1.

Обращают на себя внимание более высокие уровни МК и креатинина сыворотки крови у пациентов с подагрой (см. табл. 1).

Как видно из данных, представленных в таблицах 2 и 3, потребление мясных продуктов у пациентов с подагрой и АГУ в большинстве случаев не различалось. Интересно, что по одному пациенту с подагрой и АГУ употребляли в пищу продукты из говядины 2–3 раза в день, а один пациент с АГУ с такой же частотой употреблял колбасные изделия. Из группы АГУ почти не употребляли в пищу бутерброды с говядиной и продукты из баранины 50 (47%) и 40 (37%) пациентов соответственно. Никто из обследованных не употреблял мясные продукты чаще 4 раз в день.

В данной когорте присутствовал 1 пациент с АГУ, который был вегетарианцем (не употребляет мясо и рыбу).

Кроме употребления мяса, обращает на себя внимание тот факт, что примерно четверть пациентов не употребляют рыбу. Никто из обследованных не употреблял рыбу 1 раз в день и чаще.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

**Table 1.** Clinical characteristics of patients in the study

Показатель / Indicator	Пациенты с АГУ (n=57) Patients with AHU (n=57)	Пациенты с подагрой (n=55) Patients with gout (n=55)	p
<b>Антропометрия / Anthropometry</b>			
Возраст, годы, $M \pm SD$ / Age, years, $M \pm SD$	49,8 $\pm$ 19,5	49,7 $\pm$ 12,3	0,55
Мужчины, n (%) / Male, n (%)	31 (54,4)	51 (92,7)	0,00002
Женщины / Female, n (%)	26 (45,6)	4 (7,3)	0,00002
Рост, м, $M \pm SD$ / Height, m, $M \pm SD$	1,70 $\pm$ 0,1	1,80 $\pm$ 0,1	0,03
Масса тела, кг, $M \pm SD$ / Body weight, kg, $M \pm SD$	87,0 $\pm$ 16,9	97,2 $\pm$ 21,3	0,08
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , $M \pm SD$ / BMI, kg/m <sup>2</sup> , $M \pm SD$	30,8 $\pm$ 5,6	30,3 $\pm$ 5,9	0,81
<b>Сопутствующие заболевания / Concomitant diseases</b>			
СД, n (%) / DM, n (%)	3 (5,3)	6 (10,9)	0,27
АГ, n (%) / AH, n (%)	27 (47,4)	30 (54,5)	0,45
ИБС, n (%) / CHD, n (%)	1 (1,8)	3 (5,5)	0,29
<b>Лабораторное обследование / Laboratory test</b>			
МК, мкмоль/л, $M \pm SD$ / Uric acid, $\mu\text{mol/l}$ , $M \pm SD$	431,0 $\pm$ 56,4	504,7 $\pm$ 128,0	0,0003
Креатинин, мкмоль/л, $M \pm SD$ / Creatinine, $\mu\text{mol/l}$ , $M \pm SD$	78,0 $\pm$ 19,3	103,8 $\pm$ 30,1	0,005
СОЭ, мм/ч, Me [Q1; Q3] / ESR, mm/h, Me [Q1; Q3]	16 [9; 21]	17 [6; 22]	0,73
СРБ >5 мг/л, n (%) / C-reactive protein >5 mg/l, n (%)	15 (26,3)	19 (34,5)	0,34
СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> / GFR <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	5 (8,8)	8 (14,5)	0,34

**Примечание.** СД — сахарный диабет, АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

**Note.** DM — diabetes mellitus, AH — arterial hypertension, CHD — coronary heart disease.



**Таблица 2.** Среднее потребление за прошедший год мясных продуктов пациентами с подагрой и АГУ, n (%)**Table 2.** Mean consumption of meat products over the past year by patients with gout and AHU, n (%)

Частота потребления Consumption frequency	Говядина Beef	Бутерброд с говядиной / Beef sandwich	Свинина Pork	Баранина Lamb	Курица Chicken	Бекон Bacon	Ветчина Ham	Солонина Corned beef	Колбасы Sausages	Пироги с мясом Meat pies	Паштет Pate
Ни разу / менее 1 раза в месяц Never / less than 1 time per month	5 (9,8) / 10 (17,1)	13 (23,6) / 27 (47,4)	5 (9,1) / 12 (21,1)	23 (41,8) / 37 (64,9)	2 (3,6) / 3 (5,3)	23 (41,8) / 29 (50,9)	17 (30,9) / 29 (50,9)	41 (74,5) / 45 (78,9)	12 (21,8) / 21 (36,8)	24 (43,6) / 25 (43,9)	26 (47,3) / 31 (54,4)
1-3 раза в месяц / 1-3 times a month	7 (13,7) / 7 (12,3)	21 (38,2) / 19 (33,3)	13 (23,6) / 13 (22,7)	17 (30,9) / 12 (21,1)	11 (20,0) / 5 (8,8)	11 (20,0) / 19 (33,3)	18 (32,7) / 14 (24,6)	10 (18,2) / 8 (14,0)	11 (20,0) / 8 (14,0)	21 (38,2) / 20 (35,1)	15 (27,3) / 15 (26,3)
1 раз в неделю Once a week	23 (42,8) / 16 (28,1)	18 (32,7) / 7 (12,3)	22 (40,0) / 19 (33,3)	12 (21,8) / 4 (7,0)	13 (23,6) / 15 (26,3)	16 (29,1) / 6 (10,5)	17 (30,9) / 11 (19,3)	4 (7,3) / 2 (3,5)	11 (20,0) / 10 (17,5)	10 (18,2) / 9 (15,8)	10 (18,2) / 9 (15,8)
2-4 раза в неделю / 2-4 times a week	-	2 (3,6) / 4 (7,0)	15 (27,3) / 12 (21,1)	2 (3,6) / 4 (7,0)	24 (43,6) / 27 (47,4)	4 (7,3) / 3 (5,3)	2 (3,6) / 2 (3,5)	0 / 2 (3,5)	14 (25,5) / 9 (15,8)	0 / 1 (1,8)	3 (5,5) / 2 (3,5)
5-6 раз в неделю / 5-6 times a week	17 (28,3) / 17 (30,3)	1 (1,8) / 0	0 / 1 (1,8)	-	4 (7,3) / 6 (10,5)	-	0 / 1 (1,8)	-	5 (9,1) / 6 (10,5)	0 / 1 (1,8)	1 (1,8) / 0
1 раз в день Once a day	1 (1,8) / 5 (8,6)	-	-	1 (1,8) / 0	1 (1,8) / 1 (1,8)	1 (1,8) / 0	1 (1,8) / 0	-	2 (3,6) / 2 (3,5)	0 / 1 (1,8)	-
2-3 раза в день 2-3 times a day	1 (1,8) / 1 (1,8)	-	-	-	-	-	-	-	0 / 1 (1,8)	-	-
p	0,151	0,022	0,354	0,045*	0,679	0,075	0,230	0,385	0,529	0,690	0,799

Примечание. Здесь и в табл. 3 через косую представлены показатели для групп подагры и АГУ.

Note. Here and in the Table 3, the indicators for the groups with gout and AHU are presented with the oblique.

**Таблица 3.** Среднее потребление за прошедший год рыбы и продуктов из рыбы пациентами с подагрой и АГУ, n (%)**Table 3.** Mean consumption of fish products over the past year by patients with gout and AHU, n (%)

Частота потребления Consumption frequency	Рыба в кляре Fish batter	Рыбные котлеты Fish cakes	Белая рыба White fish	Жирная рыба Fat fish
Ни разу / менее 1 раза в месяц / Never / less than 1 time per month	21 (38,2) / 23 (40,4)	20 (36,4) / 22 (38,6)	13 (23,6) / 18 (31,6)	14 (25,9) / 10 (17,5)
1-3 раза в месяц / 1-3 times a month	21 (38,2) / 13 (22,8)	24 (43,6) / 19 (33,3)	20 (36,4) / 16 (28,1)	16 (29,6) / 22 (38,6)
1 раз в неделю / Once a week	11 (20,0) / 19 (33,3)	10 (18,2) / 14 (24,6)	14 (25,5) / 17 (29,8)	16 (29,6) / 17 (29,8)
2-4 раза в неделю / 2-4 times a week	2 (3,6) / 2 (3,5)	1 (1,8) / 2 (3,5)	7 (12,7) / 6 (10,5)	8 (14,8) / 8 (14,0)
5-6 раз в неделю / 5-6 times a week	-	-	0 / 1 (1,8)	-

Из представленных выше данных видно, что пациенты с АГУ в среднем употребляют рыбу и мясо по 3 раза в неделю, а пациенты с подагрой чаще употребляют мясо — 4 и 3 раза соответственно.

На рисунке представлена кратность употребления пациентами с подагрой и АГУ жареной пищи дома и вне дома.

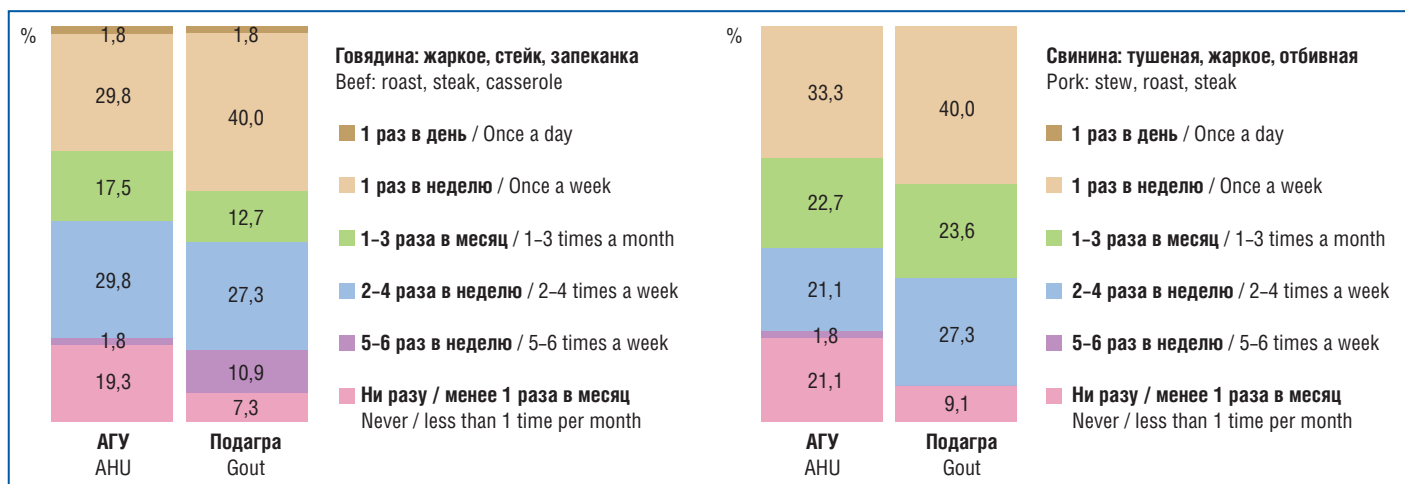
## ОБСУЖДЕНИЕ

Данное пилотное исследование является первым подобного рода для пациентов с подагрой. Особая ценность работы состоит, на наш взгляд, именно в сравнении

употребления различных продуктов пациентами с подагрой и АГУ. В данном фрагменте проведено сравнение употребления в пищу белков животного происхождения. В работе использован опросник частоты приема пищи (FFQ) — распространенный инструмент оценки питания, используемый в крупных эпидемиологических исследованиях, связанных с изучением влияния питания на здоровье человека<sup>1</sup>.

Конечно, из-за сложности потенциальных взаимодействий между пищевыми компонентами кумулятивный эффект различных нутриентов на уровень урикемии может отличаться от эффекта одного питательного веще-

<sup>1</sup> Dietary assessment (Electronic resource.) URL: <https://animalcharityevaluators.org/for-charities/develop-a-survey/dietary-assessment/> (access date: 12.06.2023).



**Рисунок.** Кратность употребления жареной пищи дома (А) и вне дома (В) пациентами с подагрой и АГУ  
**Figure.** Frequency of fried food consumption at home (A) and outside the home (B) in patients with gout and ANU

ства [17]. Однако доподлинно известно, что диеты с высоким содержанием животного белка содержат большое количество пуринов. Так, в исследовании 3978 мужчин среднего возраста, живущих в Шанхае, обнаружено, что потребление белка из животных источников и морепродуктов было связано с более высокой распространенностью ГУ [18].

Как показали три недавно проведенных исследования, потребление морепродуктов, как потребление мяса, было связано с ГУ. В одном исследовании [7], проведенном в 5 прибрежных городах Китая, ГУ ассоциировалась с более высоким потреблением мяса (ОШ 1,26, 95% ДИ 1,10–1,33,  $p < 0,05$ ), рыбы (ОШ 1,28, 95% ДИ 1,16–1,19,  $p < 0,051$ ) и моллюсков (ОШ 1,34, 95% ДИ 1,20–1,27,  $p < 0,01$ ). Исследование [6], проведенное в США на материале 14 809 участников Третьего национального обследования состояния здоровья и питания (NHANES-III), показало, что уровень МК в сыворотке крови повышался с увеличением потребления мяса и морепродуктов. ОШ для верхнего и нижнего квинтиля по потреблению мяса составило 1,41 (95% ДИ 1,07–1,86), а по потреблению морепродуктов — 1,51 (95% ДИ 1,17–1,95). Мясо и морепродукты были связаны с более высоким риском подагры в последующей работе, проведенной с участием медицинских работников [11]. В целом исследования, изучающие связь между диетой и ГУ, преимущественно были небольшими, не были основаны на популяции или должным образом скорректированы с учетом вмешивающихся факторов [19, 20].

Основным результатом нашей работы стали данные о сопоставимой частоте употребления пациентами с подагрой и АГУ мяса и рыбы. Данный факт отчасти и косвенно может служить подтверждением теории, согласно которой особенности питания не играют основной роли в генезе подагры, хотя и связаны с уровнем МК. После получения результатов исследований о влиянии генетических факторов на уровень МК роль диетических факторов была отодвинута на дальний план, хотя мнение это остается спорным. Так, в нескольких исследованиях оценивали как генетический, так и диетический вклад в развитие ГУ. В метаанализе шести когортных исследований, включавших 16 760 пациентов, повышение уровня МК в сыворотке крови в общей популяции в большей степени объяснялось генетическим вкладом по сравнению с повышающими содержание ура-

тов диетическими факторами, а именно пивом, спиртными напитками, вином, безалкогольными напитками, обезжиренным молоком и мясом. Каждый из этих продуктов способствовал повышению уровня МК примерно в 1%, в то время как генетические нарушения в 23,9% случаев являлись фактором ГУ [21]. Исследование [22], в котором приняли участие 419 060 европейцев, основываясь на характерных фракциях популяции, также показало, что диета играет относительно незначительную роль в определении содержания уратов в сыворотке крови и развитии ГУ, в то время как ИМТ и генетические полиморфизмы играют гораздо большую роль. С другой стороны, анализ 44 654 мужчин из проспективного исследования Health Professionals Follow-up Study [23], у которых не было подагры, показал, что среди мужчин с избыточной и нормальной массой тела сочетание диеты DASH, отказа от алкоголя и диуретиков может предотвратить более чем 50% случаев подагры, но у пациентов с ожирением эти вмешательства не предотвратили бы возникновение подагры, так как ожирение является важным фактором риска развития подагры, который перевешивает любые потенциальные положительные эффекты диетических моделей.

Не все исследования показывают связь диетических факторов даже с уровнем МК. Например, в работе К.Н. Yu et al. [8], выполненной на Тайване, не удалось выявить связи приема мяса, морепродуктов или других диетических факторов с ГУ.

Что касается рекомендаций по поводу частоты употребления мясных продуктов, то, по нашим данным, пациенты с подагрой и АГУ употребляют мясо и рыбу в среднем 3–4 раза в неделю, что, безусловно, диетологами должно быть одобрено.

В то же время 25% пациентов совсем не употребляют рыбу. Хотя доказано, что потребление рыбы, богатой омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), с поправкой на общее потребление пуринов было связано с более низким риском повторных приступов подагры, в то время как при приеме только омега-3 ПНЖК такой связи не установлено. Так, в исследовании M. Zhang et al. [24] выявили потенциально благотворное влияние омега-3 ПНЖК на купирование симптомов острых приступов подагры: пациенты, которые употребляли в пищу рыбу, богатую омега-3 ПНЖК в течение предшествующих 48 ч, имели на 33% более низкий риск рецидива подагры по сравнению с теми,

кто этого не делал. И это несмотря на то, что дополнительный прием омега-3 ПНЖК не показал защитного действия, а жирная рыба не является идеальным источником омега-3 ПНЖК из-за высокого содержания пуринов.

Точное содержание пуринов в большинстве продуктов, особенно приготовленных или обработанных, неизвестно [25, 26]. Содержание пуринов в продуктах также может быть изменено при хранении и кулинарной обработке [27]. По нашим данным, почти 50% пациентов с АГУ и 40% с подагрой употребляли жареные продукты 3–6 раз в неделю, что, безусловно, повышает количество пуринов, поступающих в организм.

Ограничением нашего исследования является отсутствие сравнения потребления с контрольной группой или популяцией, однако такой цели в данном фрагменте мы не ставили. В рамках проспективного исследования, фрагмент которого мы представляем, запланировано изучение не только отдельных видов продуктов, но и оценка других, не связанных с диетой, факторов, влияющих на уровень МК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, трудно оценить влияние конкретного продукта или группы продуктов на уровень МК в сыворотке крови, но при этом именно изолированное влияние каждого из них особенно важно для формирования четких диетических рекомендаций для пациентов с подагрой и АГУ. Учитывая важность диеты в лечении пациентов с подагрой, а также признанный вклад определенных продуктов в уровень уратов в сыворотке крови, следует признать потенциальные эффекты диетических подходов весьма важными, что предполагает дальнейшее изучение этого вопроса, в том числе в проспективных исследованиях.

## Литература / References

- Choi H.K. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(2):165–172. DOI: 10.1097/BOR.0b013e328335ef38.
- Liu B., Wang T., Zhao Hn. et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis. *BMC Public Health.* 2011;11:832. DOI: 10.1186/1471-2458-11-832.
- Doghramji P.P., Wortmann R.L. Hyperuricemia and gout: new concepts in diagnosis and management. *Postgrad Med.* 2012;124(6):98–109. DOI: 10.3810/pgm.2012.11.2616.
- Williams P.T. Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(5):1480–1487. DOI: 10.1093/ajcn/87.5.1480.
- Schlesinger N. Dietary factors and hyperuricaemia. *Curr Pharm Des.* 2005;11(32):4133–4138. DOI: 10.2174/138161205774913273.
- Choi H.K., Liu S., Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2005;52(1):283–289. DOI: 10.1002/art.20761.
- Miao Z., Li C., Chen Y. et al. Dietary and lifestyle changes associated with high prevalence of hyperuricemia and gout in the Shandong coastal cities of Eastern China. *J Rheumatol.* 2008;35(9):1859–1864.
- Yu K.H., See L.C., Huang Y.C. et al. Dietary factors associated with hyperuricemia in adults. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(4):243–250. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2007.04.007.
- Tsai Y.T., Liu J.P., Tu Y.K. et al. Relationship between dietary patterns and serum uric acid concentrations among ethnic Chinese adults in Taiwan. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2012;21(2):263–270.
- Xia Y., Xiang Q., Gu Y. et al. A dietary pattern rich in animal organ, seafood and processed meat products is associated with newly diagnosed hyperuricaemia in Chinese adults: a propensity score-matched case-control study. *Br J Nutr.* 2018;119(10):1177–1184. DOI: 10.1017/S0007114518000867.
- Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W. et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med.* 2004;350(11):1093–1103. DOI: 10.1056/NEJMoa035700.
- Kim H.S., Kwon M., Lee H.Y. et al. Higher Pro-Inflammatory Dietary Score is Associated with Higher Hyperuricemia Risk: Results from the Case-Controlled Korean Genome and Epidemiology Study\_Cardiovascular Disease Association Study. *Nutrients.* 2019;11(8):1803. DOI: 10.3390/nu11081803.
- Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K. et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):991–999. DOI: 10.1002/art.40807.
- Dehlin M., Jacobsson L., Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(7):380–390. DOI: 10.1038/s41584-020-0441-1.
- Елисеев М.С. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR). Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):581–585. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-581-585. [Eliseev M.S. Gout classification criteria (ACR/EULAR guidelines). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2015;53(6):581–585 (in Russ.).] DOI: 10.14412/1995-4484-2015-581-585.
- Тулеуова Р.Ш., Гржибовский А.М., Жамалиева Л.М. Адаптация и валидизация русской и казахской версий опросника Food Frequency Questionnaire. *West Kazakhstan Medical journal.* 2019;61(1):16–25. [Tuleuova R.S.h, Grijibovski A.M., Zhamaliyeva L.M. Adaptation and validation of Russian and Kazakh Food Frequency Questionnaire versions. *West Kazakhstan Medical journal.* 2019;61(1):16–25 (in Russ.).]
- Jacobs D.R. Jr, Gross M.D., Tapsell L.C. Food synergy: an operational concept for understanding nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(5):1543S–1548S. DOI: 10.3945/ajcn.2009.26736B.
- Villegas R., Xiang Y.B., Elasy T. et al. Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: the Shanghai Men's Health Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22(5):409–416. DOI: 10.1016/j.numecd.2010.07.012.
- Loenen H.M., Eshuis H., Löwik M.R. et al. Serum uric acid correlates in elderly men and women with special reference to body composition and dietary intake (Dutch Nutrition Surveillance System). *J Clin Epidemiol.* 1990;43(12):1297–1303. DOI: 10.1016/0895-4356(90)90095-7.
- Chou P., Soong L.N., Lin H.Y. Community-based epidemiological study on hyperuricemia in Pu-Li, Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 1993;92(7):597–602.
- Major T.J., Topless R.K., Dalbeth N., Merriman T.R. Evaluation of the diet wide contribution to serum urate levels: meta-analysis of population based cohorts. *BMJ.* 2018;363:k3951. DOI: 10.1136/bmj.k3951.
- Topless R.K.G., Major T.J., Florez J.C. et al. The comparative effect of exposure to various risk factors on the risk of hyperuricaemia: diet has a weak causal effect. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):75. DOI: 10.1186/s13075-021-02444-8.
- McCormick N., Rai S.K., Lu N. et al. Estimation of Primary Prevention of Gout in Men Through Modification of Obesity and Other Key Lifestyle Factors. *JAMA Netw Open.* 2020;3(11):e2027421. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.27421.
- Zhang M., Zhang Y., Terkeltaub R. et al. Effect of Dietary and Supplemental Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Risk of Recurrent Gout Flares. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1580–1586. DOI: 10.1002/art.40896.
- Kaneko K., Takayanagi F., Fukuuchi T. et al. Determination of total purine and purine base content of 80 food products to aid nutritional therapy for gout and hyperuricemia. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2020;39(10–12):1449–1457. DOI: 10.1080/15257770.2020.1748197.
- Gibson T., Rodgers A.V., Simmonds H.A. et al. A controlled study of diet in patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 1983;42(2):123–127. DOI: 10.1136/ard.42.2.123.
- Wolfram G. Ernährungstherapie bei Gicht [Diet therapy in gout]. *Ther Umsch.* 1995;52(8):524–527.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Елисеев Максим Сергеевич** — к.м.н., заведующий лабораторией микрокристаллических артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34А; ORCID iD 0000-0003-1191-5831.

**Желябина Ольга Владимировна** — младший научный сотрудник ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34А; ORCID iD 0000-0002-5394-7869.

**Черемушкина Елена Владимировна** — младший научный сотрудник ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34А; ORCID iD 0000-0002-4383-9872.

**Контактная информация:** Елисеев Максим Сергеевич, e-mail [elicmax@rambler.ru](mailto:elicmax@rambler.ru).

**Источник финансирования:** работа выполнена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями» № 1021051403074-2.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 14.07.2023.

**Поступила после рецензирования** 08.08.2023.

**Принята в печать** 31.08.2023.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Maxim S. Eliseev** — C. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Microcrystalline Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoye road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1191-5831.

**Olga V. Zhelyabina** — Junior Researcher, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoye road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5394-7869.

**Elena V. Cheremushkina** — Junior Researcher, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoye road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4383-9872.

**Contact information:** Maxim S. Eliseev, e-mail: [elicmax@rambler.ru](mailto:elicmax@rambler.ru).

**Financing Disclosure:** this work has been conducted within the framework of the fundamental scientific topic "Development of an interdisciplinary individual model of medical care for patients with autoinflammatory neurodegenerative diseases" No. 1021051403074-2.

**There is no conflict of interest.**

**Received** 14.07.2023.

**Revised** 08.08.2023.

**Accepted** 31.08.2023.



# научно-практическая конференция СИСТЕМНАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

16-17  
ноября  
2023

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-8

## Постковидный синдром у пациентов с ревматическими заболеваниями

В.Н. Мухамадиева<sup>1,2</sup>, Н.Г. Шамсутдинова<sup>1,3</sup>, Р.З. Абдракипов<sup>3</sup>, Р.Г. Мухина<sup>2</sup>,  
Д.И. Абдулганиева<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

<sup>2</sup>ГАУЗ «ГКБ № 7», Казань, Россия

<sup>3</sup>ГАУЗ «РКБ МЗ РТ», Казань, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить частоту возникновения и длительность постковидных проявлений у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ), а также особенности течения РЗ в постковидном периоде.

**Материал и методы:** в исследование был включен 271 пациент (средний возраст 56 [46; 65] лет): с ревматоидным артритом (РА) — 186 (68,6%) человек, с анкилозирующим спондилоартритом (СпА) — 46 (16,9%), с псориатическим артритом — 38 (14%) человек, перенесших ранее новую коронавирусную инфекцию (НКИ) COVID-19. Наличие постковидного синдрома (ПКС) определяли через 3, 6, 9 и 12 мес. после перенесенной острой НКИ. Для выявления клинических симптомов, характерных для ПКС, применялся опросник, используемый в рамках углубленной диспансеризации для граждан, перенесших НКИ. Для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), для оценки депрессии — шкала Гамильтона, для диагностики астенического состояния — Шкала астенического состояния, для исследования выраженности когнитивных нарушений — Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE). Также мы оценивали характер течения РЗ через 3, 6, 9 и 12 мес. после перенесенной НКИ.

**Результаты исследования:** у 75,3% пациентов с РЗ было выявлено наличие жалоб, характерных для ПКС, которые могли сохраняться до 12 мес. после перенесенной НКИ. Через 3 мес. после перенесенной НКИ при динамическом наблюдении и заполнении опросника углубленной диспансеризации замечено, что чаще всего пациенты жаловались на усиление болей в суставах — 80,2% пациентов, одышку, снижение переносимости физической нагрузки — 50,6% больных. Второй по частоте жалобой были астеновегетативные проявления. Проанализировав активность РЗ у пациентов до, во время и после НКИ через 3, 6, 9 и 12 мес., установили, что максимальное количество пациентов с обострением РЗ было через 3 мес. после перенесенной НКИ. Также установлено, что умеренная и высокая степени активности РЗ до НКИ оказывали прямое влияние на частоту усиления болей в суставах через 3 и 6 мес. после НКИ. Пациенты с РА, по сравнению с пациентами со СпА, достоверно чаще предъявляли жалобы на снижение переносимости физической нагрузки, усталость и мышечные боли через 3 и 6 мес. после НКИ. У женщин на протяжении 6 мес. после перенесенной НКИ тревожно-депрессивные расстройства, когнитивные нарушения и астенические проявления в рамках ПКС фиксировались чаще, чем у мужчин.

**Заключение:** у большей части пациентов с РЗ выявлены жалобы, характерные для ПКС, сохраняющиеся до года после перенесенной НКИ: наиболее часто у опрошенных встречались артралгия и астенические проявления (утомляемость, слабость). Умеренная и высокая степени активности РЗ до заболевания НКИ обуславливали усиление болей в суставах через 3 и 6 мес. после излечения НКИ. Через 3 мес. после перенесенной НКИ у больных с РЗ установлено нарастание жалоб, характерных для ПКС, и повышение активности самого РЗ. Выявлены гендерные особенности течения ПКС у больных с РЗ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** новая коронавирусная инфекция, ревматические заболевания, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, постковидный синдром, углубленная диспансеризация, скелетно-мышечные проявления, тревога, депрессия, когнитивные нарушения, астения.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Мухамадиева В.Н., Шамсутдинова Н.Г., Абдракипов Р.З., Мухина Р.Г., Абдулганиева Д.И. Постковидный синдром у пациентов с ревматическими заболеваниями. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(7):452–459. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-8.

## Postcovid syndrome in patients with rheumatic diseases

V.N. Mukhamadieva<sup>1,2</sup>, N.G. Shamsutdinova<sup>1,3</sup>, R.Z. Abdrakipov<sup>3</sup>, R.G. Mukhina<sup>2</sup>,  
D.I. Abdulganieva<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russian Federation

<sup>3</sup>Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim:** to study the incidence and duration of postcovid manifestations in patients with rheumatic diseases (RD), as well as the RD course patterns in the postcovid period.

**Patients and Methods:** 271 patients (mean age 56 [46; 65] years) were included in the study: with a diagnosis of rheumatoid arthritis (RA) — 186 (68.6%) patients, with ankylosing spondylitis (SpA) — 46 (16.9%), with psoriatic arthritis — 38 (14%) patients who had previously suffered COVID-19. The presence of postcovid syndrome (PCS) was determined 3, 6, 9 or 12 months after acute COVID-19. An in-depth medical check-

up questionnaire for citizens who have experienced COVID-19 was used to identify the clinical symptoms of PCS. The article presents the results of the following scales: the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was used to identify and evaluate the severity of depression and anxiety, the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) — to evaluate depression, the Asthenic State Scale (ASS) — to diagnose asthenic condition, and the Mini Mental State Examination (MMSE) — to study the severity of cognitive disorder. RD course progression was assessed 3, 6, 9 and 12 months after the experienced COVID-19.

**Results:** 75.3% of patients with RD had complaints characteristic of PCS, which could persist up to 12 months after undergoing COVID-19. 3 months after the COVID-19, during case follow-up and filling out the in-depth medical examination questionnaire, it was noticed that patients most commonly complained of increased joint pain (80.2% of patients), dyspnea, and reduced exercise tolerance (50.6% of patients). The second most common complaint was asthenovegetative manifestations. Given the analyze of RD activity in patients before, during and after the COVID-19 after 3, 6, 9 and 12 months, it was found that the maximum number of patients with RD exacerbation was 3 months after the COVID-19. It was also found that moderate and severe RD activity before COVID-19 had a direct effect on the incidence of increased joint pain 3 and 6 months after COVID-19. Patients with RD were significantly more likely to complain of reduced exercise tolerance, fatigue and muscle pain 3 and 6 months after COVID-19 versus patients with SpA. Anxiety-depressive disorders, cognitive impairments, and asthenic manifestations in the setting of PCS were registered more commonly in female patients for 6 months after undergoing COVID-19 than in male patients.

**Conclusion:** complaints characteristic of PCS were revealed in most of the patients with RD, persisting up to a year after the COVID-19: arthralgia and asthenic manifestations (fatigue, faintness) were most common in the respondents. Moderate and severe RD activity before the COVID-19 caused increased joint pain 3 and 6 months after the recovery from COVID-19. 3 months after the experienced COVID-19, patients with RD had more complaints characteristic of PCS and an increase RD activity itself. The gender patterns during the PCS course in patients with RD were also revealed.

**KEYWORDS:** new coronavirus infection, rheumatic diseases, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, postcovid syndrome, in-depth health check-up, musculoskeletal manifestations, anxiety, depression, cognitive impairment, asthenia.

**FOR CITATION:** Mukhamadiyeva V.N., Shamsutdinova N.G., Abdurakipov R.Z., Mukhina R.G., Abdulganieva D.I. Postcovid syndrome in patients with rheumatic diseases. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(7):452–459 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-8.

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) Великобритании предлагает использовать следующую классификацию периодов COVID-19 [1]: острый COVID-19, характеризующийся симптомами и признаками самого COVID-19, сроком до 4 нед., от 4 до 12 нед. — продолжающийся симптоматический COVID-19, а непосредственно постковидный синдром (ПКС) — симптомокомплекс, который развивается во время или после новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19, продолжается более 12 нед. и не укладывается в альтернативный диагноз. Проявления ПКС разнообразны, в реальной клинической практике врачи разных специальностей сталкиваются с трудностями диагностики и верификации постковидных осложнений. Для удобства жалобы ПКС сгруппированы в определенные кластеры. Так, со стороны дыхательной системы — это жалобы на одышку, кашель; со стороны сердечно-сосудистой системы — это в первую очередь стеснение в груди, грудная боль, сердцебиение, а также общие симптомы — усталость или утомляемость, высокая температура; со стороны нервной системы — это психологические/психиатрические симптомы: часто встречаемые в популяции когнитивные нарушения («мозговой туман» или потеря концентрации, проблемы с памятью после перенесенной инфекции), головная боль, головокружение, нарушение сна и тревожно-депрессивные расстройства; со стороны желудочно-кишечного тракта — это боли в животе, тошнота, диарея, у пожилых людей встречаются снижение аппетита и анорексия; скелетно-мышечные симптомы — это артралгии, миалгии; со стороны ЛОР-органов — это тиннитус, ушная боль, боль в горле и довольно распространенные жалобы на потерю вкуса и запаха, а также дерматологические симптомы — кожная сыпь и васкулит. К основным факторам, способствующим обострению ПКС, относят чрезмерную физическую активность, инсоляцию, резкие перепады температуры в виде

перегревания или переохлаждения, интеркуррентные инфекции, в меньшей степени — стрессы и другие психические перегрузки [1].

В исследовании M.S. Petersen et al. [2] отмечено, что в 53,1% случаев у опрошенных сохраняется как минимум 1 симптом в среднем через 125 дней: усталость (29,8%), потеря обоняния (24,3%) и вкуса (16,4%), артралгия (11,3%), при этом артралгия была одним из наиболее распространенных и длительных симптомов COVID-19. В работе S. Lopez-Leon et al. [3] оценивали ПКС спустя 3 мес. после острой НКИ, было выявлено 5 наиболее распространенных жалоб: усталость (58%), головная боль (44%), нарушение внимания (27%), выпадение волос (25%) и одышка (24%), при этом боль в суставах отмечал каждый пятый пациент с ПКС.

На сегодняшний день известно, что аутоиммунные и аутовоспалительные ревматические заболевания (РЗ) имеют особенности течения как в остром периоде НКИ, так и в постинфекционном. При этом развитие и течение ПКС, по данным литературы, варьирует от 25,9 до 67,9% [3]. Так, S. Vatibay et al. [4] оценивали ПКС с помощью опроса и фиксировали жалобы, сохраняющиеся на протяжении 12 нед. после НКИ: среди 53 пациентов с иммуновоспалительными РЗ ПКС наблюдался у 36 (67,9%) пациентов. У 22 (41,5%) из них было 3 или более симптомов; у 14 (26,4%) — 1 или 2 симптома. Всего было зафиксировано более 30 различных симптомов, наиболее частые из которых — усталость и слабость [4]. По данным L. Jacobs et al. [5], при обследовании 230 пациентов с воспалительными заболеваниями суставов, позвоночника и системными заболеваниями соединительной ткани в течение 35–60 дней после выздоровления от НКИ наблюдали различные симптомы ПКС: слабость и усталость (55,0%), одышку (45,3%), незначительные или выраженные трудности при ходьбе (15,6%), подъеме по лестнице (29,9%) и быстрой ходьбе (45,6%).

По собственным данным, изложенным в публикации E.C. Ароновой и соавт. [6], у половины (47,8%) из 32 пациентов с РА развился ПКС через  $9,33 \pm 2,52$  мес. после НКИ. Ос-

новными симптомами среди опрошенных были: снижение концентрации внимания, артралгия и нарушение сна (по 7 случаев из 23), слабость, утомляемость, ухудшение памяти, а также одышка при физической нагрузке (по 6 случаев из 23), колебания артериального давления (5 случаев), тахикардия (4 случая). Было выявлено, что в среднем каждый пациент отмечал 10 симптомов ПКС одновременно [6].

Таким образом, изучение ПКС среди пациентов с РЗ представляет особую значимость в прогнозировании отдаленных последствий заболевания. Большинство исследований проводилось на протяжении 3–6 мес. после НКИ: в этот промежуток времени выявлено существенное снижение качества жизни и работоспособности у пациентов. Однако остается малоизученной длительность ПКС среди пациентов с РЗ и частота развития постковидных осложнений у данной группы больных.

**Цель исследования:** изучить частоту возникновения и длительность ПКС у пациентов с РЗ, а также особенности течения РЗ в постковидном периоде.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 271 пациент (с РА — 186 (68,6%), с анкилозирующим спондилоартритом (СпА) — 46 (16,9%), с псориатическим артритом — 38 (14%)), лечившийся в двух временных инфекционных госпиталях г. Казани (ГАУЗ «РКБ МЗ РТ» и ГАУЗ «ГКБ № 7») и наблюдавшийся затем амбулаторно с апреля 2020 г. по сентябрь 2022 г. Исследование получило одобрение локального этического комитета при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (выписка из протокола № 5 от 24 мая 2022 г.). Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критериями включения** были: ранее установленный диагноз РЗ в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению взрослых пациентов с РЗ<sup>1</sup>. Диагноз COVID-19 был выставлен в соответствии с Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению НКИ<sup>2</sup>. **Критерии невключения:** беременность, отказ подписать информированное согласие на участие в исследовании, возраст менее 18 и более 95 лет.

Среди пациентов было 68 (25%) лиц мужского пола, 203 (75%) — женского. Средний возраст составил 56 [46; 65] лет. Средняя длительность течения РЗ составила 10,9 [5; 15] года.

Всем пациентам во время очного визита проводились клиническое обследование с определением активности основного заболевания, объективный осмотр, лабораторные и инструментальные диагностические исследования, включая проведение полимеразной цепной реакции на наличие РНК SARS-CoV-2.

Характер течения РЗ и наличие проявлений ПКС оценивали через 3, 6, 9 и 12 мес. после перенесенной НКИ. Для выявления клинических симптомов, характерных для ПКС, использовался опросник, включенный в углубленную диспансеризацию для граждан, перенесших COVID-19, согласно приказу Минздрава России от 01.07.2021 № 698н «Об утверждении Порядка направления граждан на прохождение углубленной диспансеризации, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в первооче-

редном порядке». Для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [7], для оценки депрессии — шкала Гамильтона [8], для диагностики астенического состояния — Шкала астенического состояния (ШАС) [9], для исследования выраженности когнитивных нарушений — Краткая шкала оценки психического статуса (Mini mental State Examination, MMSE)<sup>3</sup>.

Математическая и статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics, Data Editor version 23. Для описания качественных номинальных признаков определяли их абсолютные и относительные частоты. Нормальность распределения подтверждали с помощью критериев Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. Если распределение было нормальным, то результаты представлялись в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее значение,  $SD$  — стандартное отклонение. В этом случае для сравнения групп по количественным признакам использовался параметрический метод с вычислением  $t$ -критерия Стьюдента для независимых групп (в предположении равенства дисперсий в группах). Если распределение отличалось от нормального, данные представлялись в виде медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха [ $Q1$ ;  $Q3$ ], где  $Q1$  — 25-й квартиль,  $Q3$  — 75-й квартиль. В этом случае о достоверности межгрупповых различий судили по  $U$ -критерию Манна — Уитни, а при парных измерениях — критерию Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для выявления различий частот в динамике заболеваний и между разными нозологиями использовался критерий  $\chi^2$ . Если хотя бы в одной из сравниваемых групп число случаев было меньше 5, применяли точный критерий Фишера (двусторонний критерий). Если абсолютные частоты были меньше 10, но больше 5, использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На момент дебюта НКИ ремиссия РЗ была зафиксирована у 9 (3,3%) больных, низкая степень активности — у 58 (21,4%), умеренная степень — у 140 (51,6%), высокая степень — у 21 (7,7%), не было данных у 43 (15,8%) человек. Нестероидные противовоспалительные препараты до НКИ получали 182 (67,1%) пациента, базисную противовоспалительную терапию — 168 (62%) (метотрексат — 115 (42,4%), лефлуномид — 22 (8,1%), сульфасалазин — 22 (8,1%), гидроксихлорохин — 9 (3,3%), глюкокортикостероидные препараты — 93 (34,3%), биологические препараты и малые молекулы — 31 (11,4%): ритуксимаб — 10, секукинумаб — 5, абатацепт — 4; цертолизумаб пэгол, адалимумаб и апремиласт — по 2 человека; инфликсимаб, тоцилизумаб, барицитиниб, сарилумаб, тофацитиниб и нетакимаб — по 1 человеку).

Каждый второй пациент имел хоть одну сопутствующую патологию помимо РЗ. Наиболее распространенными были: гипертоническая болезнь — 161 (59,4%) случай, избыточная масса тела и ожирение — 84 (31%), хроническая сердечная недостаточность — 80 (29,5%), сахарный диабет — 33 (12,1%), постинфарктный кардиосклероз —

<sup>1</sup> Федеральные клинические рекомендации Минздрава России по специальности «Ревматология» от 2013 г. с дополнениями от 2016 г. (Электронный ресурс.) URL: <https://rheumatology.su/science/klinicheskie-rekomendacii/> (дата обращения: 22.02.2023).

<sup>2</sup> Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 15 (22.02.2022). (Электронный ресурс.) URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf) (дата обращения: 22.02.2023).

<sup>3</sup> Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE). (Электронный ресурс.) URL: <https://memini.ru/tests/23789/> (дата обращения: 23.01.2023).

14 (5,1%), ишемическая болезнь сердца и нарушения ритма сердца — 12 (4,4%), онкология — 13 (4,8%), инсульт в анамнезе — 10 (3,7%) случаев.

Легкое течение НКИ зафиксировано у 121 (44,6%) пациента, средней степени тяжести и тяжелое течение — у 150 (55,3%). Лечение прошли амбулаторно 182 (67,1%) пациента, в стационаре — 89 (32,8%). Среди 150 пациентов, которым пневмонию верифицировали методом компьютерной томографии (КТ), распределение тяжести выглядело следующим образом: КТ1 — 95 (63,3%) больных, КТ2 — 40 (27%), КТ3 — 12 (8%), КТ4 — 2 (1,7%). Исход НКИ у всех пациентов — выздоровление.

При заполнении опросника углубленной диспансеризации через 3 мес. после перенесенной НКИ чаще всего пациенты жаловались на усиление болей в суставах — 65 (80,2%) больных. При динамическом наблюдении отмечено сохранение высокой частоты встречаемости суставного синдрома на протяжении 9 мес., снижение отмечено к 12-му месяцу у 42 (37,5%) пациентов. Второй по частоте встречаемости жалобой были усталость, и/или мышечные боли, и/или головные боли, и/или дисавтономия, и/или когнитивные нарушения, что расценивалось как функциональные нарушения регуляции деятельности внутренних органов (желудочно-кишечного тракта, печени, почек, мочевого пузыря, легких, сердца, желез внутренней и внешней секреции, кровеносных и лимфатических сосудов), и/или снижение памяти, умственной работоспособности и других познавательных функций мозга — 61 (75,3%) пациент. Подобные жалобы отметили и зафиксировали более полови-

ны опрошенных на протяжении 9 мес., тенденция к снижению зафиксирована к 12-му месяцу у 53 (47,3%) больных. Со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем пациенты также отметили ухудшение, максимум которого приходился на 3-й месяц после перенесенной НКИ. Наиболее частыми жалобами были одышка, снижение переносимости физической нагрузки — 41 (50,6%) пациент. Со стороны сердечно-сосудистой системы, как правило, пациентов беспокоили боли в груди, сердцебиение и отеки на ногах — 30 (37%) больных.

Таким образом, скелетно-мышечные и астенические проявления ПКС беспокоили пациентов с РЗ чаще всего. Через 3 мес. после НКИ отмечено нарастание жалоб, характерных для ПКС. Спустя 9, 12 мес. частота жалоб, согласно опросу, начала снижаться (см. таблицу).

Выявлено, что такие проявления ПКС, как когнитивные нарушения, астения, тревога и депрессия, согласно опроснику HDRS, наблюдаются чаще у пациентов с РЗ через 3 мес. после перенесенной НКИ (рис. 1).

По результатам опросника MMSE когнитивные нарушения чаще встречались через 3 мес. после перенесенной НКИ (у 43,2% больных), в динамике зафиксировано сохранение жалоб на нарушение памяти, замедление мышления, снижение концентрации внимания через 6 и 9 мес. после перенесенной НКИ (31,6 и 32,4% больных соответственно ( $p < 0,05$ )).

Тревога и депрессия максимальных своих значений достигали через 3 мес. после НКИ. К тому же половина опрошенных испытывали тревожно-депрессивные расстройства. Тенденция к снижению показателей, согласно

**Таблица.** Частота проявлений ПКС по данным опросника углубленной диспансеризации у пациентов с РЗ в динамике, абс. (%)

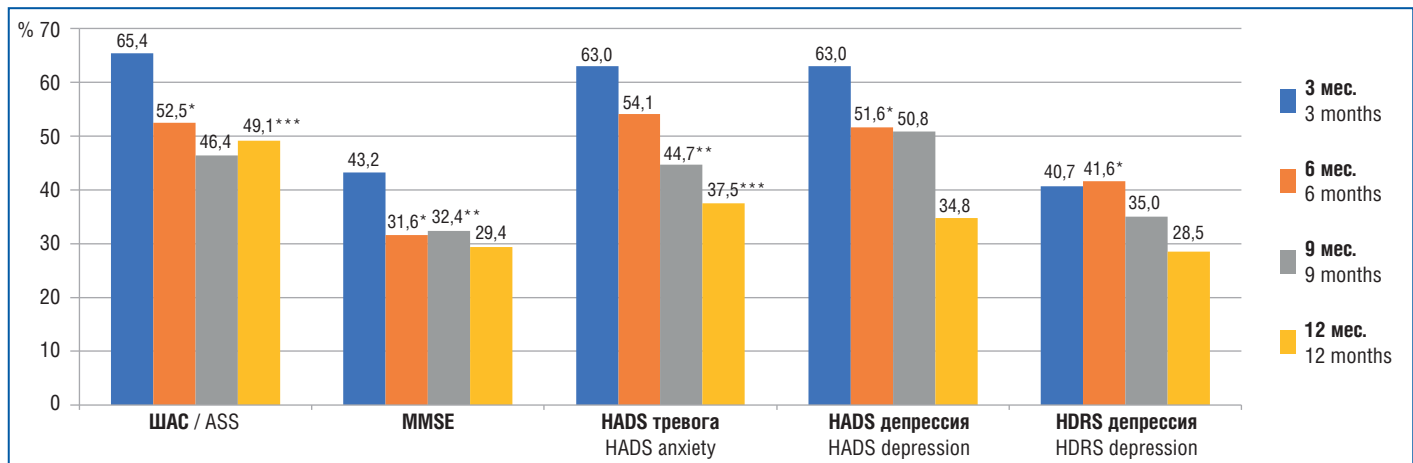
**Table.** PCS incidence according to the in-depth medical check-up questionnaire in patients with RD, case follow-up (%)

Жалоба / Complaint	Через 3 мес. (n=81) / After 3 months (n=81)	Через 6 мес. (n=120) / After 6 months (n=120)	Через 9 мес. (n=114) / After 9 months (n=114)	Через 12 мес. (n=112) / After 12 months (n=112)
Одышка и/или снижение переносимости физической нагрузки Dyspnea and/or reduced exercise tolerance	41 (50,6)	44 (36,6)*	32 (28)	26 (23,2)
Боли в груди, и/или сердцебиение, и/или отеки на ногах Chest pain and/or heart palpitations, and/or leg swelling	30 (37)	28 (23,3)	23 (20,1)	13 (11,6)
Усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дисавтономия, и/или когнитивные нарушения Fatigue, and/or muscle pain, and/or headache, and/or dysautonomia, and/or cognitive impairment	61 (75,3)	78 (65)*	70 (61,4)**	53 (47,3)
Нестабильное течение сахарного диабета или выявление сахарного диабета после перенесенного COVID-19 Unstable diabetes mellitus or diabetes mellitus manifestation after COVID-19	6 (7,4)	4 (3,3)	4 (3,5)	2 (1,78)
Выпадение волос или появление кожной сыпи Hair loss or skin rash	28 (34,5)	26 (21,6)	21 (18,4)	11 (9,8)
Появление и/или усиление болей в суставах Joint pain occurrence and/or increased joint pain	65 (80,2)	81 (67,5)*	67 (58,7)**	42 (37,5)***
Потеря вкуса и/или обоняния / Loss of taste and smell	9 (11,1)	6 (5)	4 (3,5)	3 (2,67)
Сохранение повышенной температуры с момента выздоровления от НКИ (COVID-19) / Persistent elevated temperature after COVID-19 recovery	7 (8,6)	6 (5)	3 (2,6)	1 (0,9)

**Примечание.** Статистическая значимость различий при  $p < 0,05$ : \* — при сравнении показателей через 3 и 6 мес., \*\* — через 6 и 9 мес., \*\*\* — через 9 и 12 мес.

**Note.** Statistical significance of differences at  $p < 0,05$ : \* — when comparing indicators after 3 and 6 months, \*\* — after 6 and 9 months, \*\*\* — after 9 and 12 months.





**Рис. 1.** Частота развития астении, когнитивных нарушений и тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с РЗ в постковидном периоде.

\* $p < 0,05$  при сравнении показателей через 3 и 6 мес., \*\* $p < 0,05$  при сравнении показателей через 6 и 9 мес., \*\*\* $p < 0,05$  при сравнении показателей через 9 и 12 мес.

**Fig. 1.** Incidence of asthenia, cognitive impairment and anxiety-depressive disorders in patients with rheumatic diseases (RD) in the post-covid period.

ASS — Asthenic State Scale, MMSE — Mini Mental State Examination, HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale, HDRS — Hamilton Rating Scale for Depression. \* $p < 0,05$  when comparing indicators after 3 and 6 months, \*\* $p < 0,05$  when comparing indicators after 6 and 9 months, \*\*\* $p < 0,05$  when comparing indicators after 9 and 12 months.

опроснику HADS, отмечена через 12 мес. после перенесенной НКИ. Через год частота встречаемости тревоги и депрессии среди пациентов составляла 42 (37,5%) и 39 (34,8%) случаев соответственно. Для более точной оценки депрессивных расстройств в постковидном периоде у пациентов с РЗ использовалась шкала депрессии Гамильтона, согласно которой было установлено, что на протяжении полугода частота выявления депрессивных расстройств у пациентов оставалась на одном и том же уровне: на 3-й месяц — 33 (40,7%) пациента, на 6-й месяц — 50 (41,6%) ( $p > 0,05$ ), тенденция к снижению была отмечена лишь через 9 мес. после выздоровления у 40 (35,0%) пациентов.

Во время каждого очного визита и опроса пациенты предъявляли жалобы на повышенную истощаемость, раздражительность, расстройства сна, физическую слабость, что нашло подтверждение в результатах теста-опросника ШАС по Л.Д. Малковой, наиболее часто астения выявлялась на 3-й месяц после перенесенной НКИ — у 53 (65,4%) опрошенных. Также отмечено, что на протяжении года астения встречалась почти у половины (55 (49,1%)) опрошенных пациентов с РЗ.

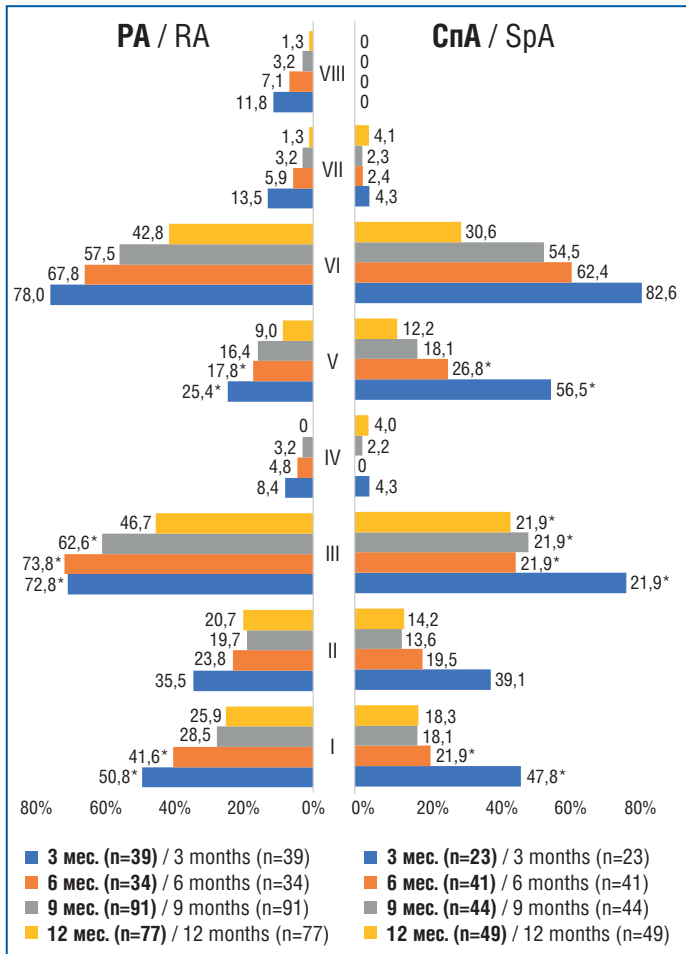
По данным литературы, встречаемость ПКС была выше у женщин, чем у мужчин (23,6% против 20,7% случаев) и лиц в возрасте 35–49 лет (26,8%) [6]. В нашем исследовании получены следующие результаты анкетирования с учетом гендерных различий: согласно опроснику MMSE чаще встречались легкие когнитивные нарушения вне зависимости от пола, при этом среди женщин данная патология встречалась чаще: на 3-й месяц 29,3% против 27,7%, на 6-й месяц 21,6% против 16,6%. Стоит отметить, что умеренные когнитивные нарушения фиксировались гораздо реже. Так, на 3-й месяц среди женщин и мужчин они были выявлены у 9 (15%) и 2 (11,1%) человек, на 6-й месяц — у 10 (13,0%) и 3 (10,0%) соответственно.

Согласно опроснику HADS у мужчин чаще встречались субклинические проявления тревоги и депрессии. Через 3 и 6 мес. тревога выявлена у 7 (38,8%) и 11 (36,6%) мужчин соответственно, депрессия — у 6 (33,3%) и 3 (10,2%) соот-

ветственно. Пациенты отмечали беспокойство, выраженную утомляемость, медлительность и напряжение время от времени в течение полугода после перенесенной НКИ. По сравнению с мужчинами среди лиц женского пола чаще встречались клинически выраженные тревога и депрессия. Через 3 и 6 мес. клинически выраженная тревога выявлена у 21 (36,2%) и 17 (23%) женщин, депрессия — у 24 (41,3%) и 23 (31,0%) соответственно. По наблюдениям среди симптомов тревоги и депрессии лица женского пола чаще отмечали беспокойные мысли, внезапное чувство паники и внутреннее напряжение или дрожь. Данная симптоматика сохранялась на протяжении полугода от перенесенной НКИ.

По шкале Гамильтона через 3 и 6 мес. после НКИ среди мужчин депрессивное расстройство легкой степени тяжести было выявлено у 4 (22,2%) и 6 (20%) соответственно, средней степени тяжести — у 1 (5,5%) и 1 (3,3%) соответственно. Среди женщин через 3 и 6 мес. после перенесенной НКИ распределение выглядело следующим образом; депрессивное расстройство легкой степени тяжести — у 13 (22,4%) и 16 (21,6%) соответственно, средней степени тяжести — у 2 (3,4%) и 2 (2,7%) соответственно. Депрессивные расстройства не были связаны с тяжестью перенесенной НКИ. По итогам анкетирования депрессивных расстройств тяжелой степени у наших пациентов выявлено не было.

При разделении пациентов с РЗ на группы с РА и СПА и последующей оценкой частоты и характера течения ПКС было выявлено, что такие жалобы, как одышка и снижение переносимости физической нагрузки и/или хронический кашель, достоверно чаще встречались у пациентов с РА (30 (50,8%) против 11 (47,8%),  $p < 0,05$ ) через 3 и 6 мес. после НКИ, а также усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дисавтономия, и/или когнитивные нарушения через 3, 6, 9 мес. после НКИ. Выпадение волос или появление кожной сыпи достоверно чаще отмечали пациенты со СПА через 3 и 6 мес. после НКИ по сравнению с пациентами с РА (13 (56,5%) против 15 (25,4%),  $p < 0,05$  и 11 (26,8%) против 15 (17,8%),  $p < 0,05$  соответственно (рис. 2).



**Рис. 2.** Частота выявления симптомов при динамическом наблюдении за пациентами с РА и СпА по опроснику углубленной диспансеризации.

I — одышка и снижение переносимости физической нагрузки и/или хронический кашель; II — боли в груди и/или сердцебиение, и/или отеки нижних конечностей; III — усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дисавтономия, и/или когнитивные нарушения; IV — нестабильное течение сахарного диабета (ранее протекавшего стабильно) или выявление сахарного диабета после перенесенного COVID-19; V — выпадение волос или появление кожной сыпи; VI — боль в суставах; VII — потеря вкуса и/или обоняния; VIII — сохранение повышенной температуры с момента выздоровления после COVID-19. \* $p < 0,05$

**Fig. 2.** Frequency of symptoms detection during case follow-up of patients with rheumatoid arthritis (RA) and ankylosing spondylitis (SpA) according to the in-depth medical check-up questionnaire.

I — dyspnea and reduced exercise tolerance and/or chronic cough; II — chest pain and/or heart palpitations, and/or lower limb swelling; III — fatigue and/or muscle pain, and/or headache, and/or dysautonomia, and/or cognitive impairment; IV — unstable diabetes mellitus (previously stable) or detection of diabetes mellitus after COVID-19; V — hair loss or skin rash; VI — joint pain; VII — loss of taste and/or smell; VIII — persistent elevated temperature after COVID-19 recovery

Согласно результатам анкетирования среди пациентов с РА через 3 и 6 мес. после НККИ легкие когнитивные нарушения были выявлены у 46 (79,3%) и 68 (85%) человек соответственно, умеренные когнитивные нарушения — у 12 (20,6%) и 6 (7,5%) соответственно. Через 3 мес. по результатам опросника ШАС по Л.Д. Малковой были получены следующие результаты: у 15 (25,8%) человек слабая астения, у 22 (38%) — умеренная астения, у 3 (5,1%) — выраженная астения. Пациенты с выраженной астенией перенесли

НККИ в среднетяжелой форме (КТ2–3) и лечение в условиях инфекционного госпиталя. Через 6 мес. у 21 (26,2%) пациента выявлена слабая астения, у 18 (22,5%) — умеренная астения, у 2 (2,5%) — выраженная. У пациентов с РА, перенесших НККИ в среднетяжелой форме с КТ-верифицированной пневмонией, достоверно чаще фиксировались повышенный уровень тревоги и проявления когнитивных нарушений через 3 и 6 мес. ( $p < 0,005$ ).

Проанализировав активность РЗ у пациентов до, во время и после НККИ через 3, 6, 9 и 12 мес., мы установили, что максимальное количество пациентов с обострением РЗ было через 3 мес. после перенесенной НККИ (рис. 3).

В динамике самой встречаемой жалобой являлась боль в суставах. Была выявлена следующая закономерность: при умеренной и высокой степени активности РЗ до НККИ пациенты отмечали усиление болей в суставах после перенесенной НККИ через 3 и 6 мес. ( $p < 0,05$ ). Также при умеренной и высокой степени активности отмечено усиление болей в груди через 3 мес. после выздоровления ( $p < 0,032$ ).

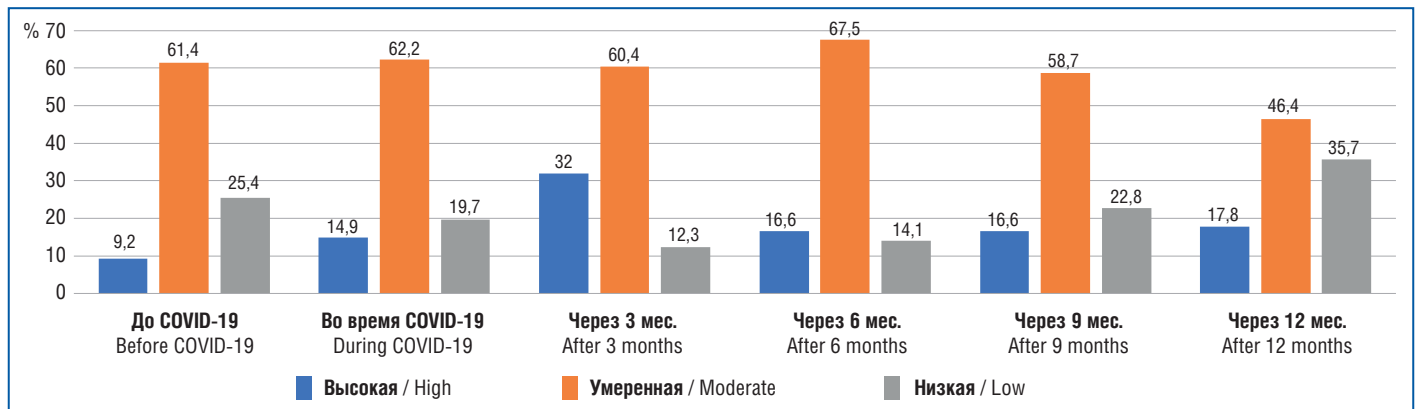
В исследовании 32 (39,5%) пациентам через 3 мес. после НККИ потребовалось усиление терапии, через 6 мес. — 25 (20,8%) пациентам, через 9 мес. — 29 (25,4%), через 12 мес. — 12 (10,7%). К терапии чаще всего добавляли глюкокортикостероиды до снижения активности РЗ и увеличивали дозу препаратов базисной терапии. Современный принцип «лечение до достижения цели» не теряет своей актуальности и на сегодняшний день остается важным аспектом ведения и курации пациентов с РЗ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным характерные для ПКС жалобы развились у 75,3% пациентов с РЗ. Полученные результаты были сопоставимы с данными исследования S. Vatibay et al. [4], в котором из 53 опрошенных с РЗ у 67,9% развился ПКС, и, несмотря на то, что было выявлено более 30 симптомов, наиболее частыми были усталость и слабость.

Из скелетно-мышечных проявлений ПКС чаще всего (80,2% случаев) было отмечено усиление артралгий через 3 мес. после НККИ. Мы заметили, что в рамках описания симптомов ПКС клиницисты встретились с существенными затруднениями в разграничении артралгии и миалгии и обострения воспалительного заболевания суставов. Очевидно, при возникновении жалоб на стойко сохраняющуюся артралгию и миалгию необходимо провести комплексное обследование пациента с включением лабораторных и, при необходимости, инструментальных диагностических исследований.

На сегодняшний день нет четкого и общепринятого определения усталости и астенического синдрома. Мы в своем исследовании симптомами усталости считали подавляющее, изнуряющее и устойчивое чувство истощения, которое снижает способность функционировать и выполнять повседневную деятельность. Распространенность жалоб на усталость и астенические проявления при заболеваниях опорно-двигательного аппарата значительно различается по данным литературы — от 35 до 82% [10]. Многие опубликованные работы подчеркивают, что астения является одним из наиболее частых проявлений у пациентов, перенесших НККИ [11, 12]. Нами обнаружено длительное сохранение жалоб в рамках ПКС на усталость, мышечные боли на протяжении 9 мес. после НККИ более чем у половины (61,7%) опрошенных пациентов. Аналогичные данные по-



**Рис. 3.** Частота выявления у пациентов определенной степени активности РЗ в динамике (до, во время и после НКИ).

\* $p < 0,05$

**Fig. 3.** The frequency of RD activity detection of a certain degree in patients, case follow-up (before, during and after COVID-19).

\* $p < 0,05$

лучены в исследовании L. Jacobs et al. [5], где при наблюдении за 230 пациентами с воспалительными заболеваниями суставов и позвоночника слабость и усталость встречались в 55,0% случаев в рамках ПКС. К тому же среди лиц женского пола чаще наблюдались психосоциальные симптомы — утомляемость, беспокойство и дрожь.

Психические расстройства, особенно депрессия и тревога, наблюдаются у 2/3 больных с хроническими РЗ и хронической болью [13]. Несмотря на то, что о проблемах с психическим здоровьем сообщается недостаточно, люди с РЗ демонстрируют повышенные показатели тревожности (16%) и депрессии (33%) по сравнению с населением в целом. На сегодняшний день одной из целей лечения РЗ является минимизация уровня испытываемого психологического стресса; однако тревога и депрессия по-прежнему коррелируют со снижением качества жизни, связанного со здоровьем у людей с РЗ [14, 15]. В то же время усталость и астения являются распространенной и трудно поддающейся лечению проблемой при РЗ. У женщин на протяжении полугода после перенесенной НКИ тревожно-депрессивные расстройства и когнитивные нарушения наблюдались чаще по сравнению с мужчинами. Качество жизни у женщин существенно снижалось, что нарушало стабильность профессиональной и повседневной активности.

Выявлено закономерное увеличение активности основного РЗ и проявлений ПКС через 3 мес. после перенесенной НКИ ( $p < 0,05$ ), что сопоставимо с данными исследования, проведенного Е.С. Ароновой и соавт. [6], где выявлено, что усиление артралгии как симптома НКИ зафиксировано чаще у пациентов с более высокой активностью РА до инфицирования.

Пациенты с РА по сравнению с пациентами со СПА достоверно чаще предъявляли жалобы на снижение переносимости физической нагрузки, усталость и мышечные боли через 3 и 6 мес. после НКИ ( $p < 0,05$ ).

## Выводы

1. У 75,3% пациентов с РЗ выявлены жалобы, характерные для ПКС, сохраняющиеся до года после перенесенной НКИ. Наиболее часто среди опрошенных встречалась артралгия — 80,2%. Второй по частоте встречаемости жалобой были астенические проявления (утомляемость, слабость).

2. Умеренная и высокая степени активности РЗ до НКИ обуславливали усиление болей в суставах через 3 и 6 мес. после НКИ.
3. Через 3 мес. после перенесенной НКИ у больных с РЗ установлено нарастание жалоб, характерных для ПКС, и повышение активности самого РЗ.
4. У женщин на протяжении 6 мес. после перенесенной НКИ тревожно-депрессивные расстройства, когнитивные нарушения и астенические проявления в рамках ПКС фиксировались чаще, чем у мужчин.

## Литература / References

1. Айнабекова Б.А., Баев В.В., Васильев С.А. и др. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021;7–8:3–96. DOI: 10.26347/1607-2502202107-08003-096.
- [Ainabekova B.A., Baev V.V., Vasiliev S.A. et al. Recommendations for the management of patients with COVID-19 coronavirus infection in the acute phase and with postcovid syndrome on an outpatient basis. Health Care Standardization Problems. 2021;7–8:3–96 (in Russ.). DOI: 10.26347/1607-2502202107-08003-096.
2. Petersen M.S., Kristiansen M.F., Hanusson K.D. et al. Long COVID in the Faroe Islands — a longitudinal study among non-hospitalized patients. Clin Infect Dis. 2021;73(11):e4058–e4063. DOI: 10.1093/cid/ciaa1792.
3. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2021;11(1):16144. DOI: 10.1038/s41598-021-95565-8.
4. Batıbay S., Ulucaköy R.K., Günendi Z., Göğüş F. The prevalence and clinical spectrum of post-Covid syndrome in patients with rheumatic diseases: a single-center experience. Reumatismo. 2022;74(1). DOI: 10.4081/reumatismo.2022.1481.
5. Jacobs L., Paleoudis E., Bari D. et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. PLoS One. 2020;15(12):e0243882. DOI: 10.1371/journal.pone.0243882.
6. Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. Постковидный синдром и ревматические заболевания: акцент на ревматоидный артрит (собственные данные). Медицинский совет. 2022;16(2):108–113. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-2-108-113.
- [Aronova E.S., Belov B.S., Gridneva G.I. Post covid syndrome and rheumatic diseases: focus on rheumatoid arthritis (own data). Meditsinskiy Sovet. 2022;16(2):108–113 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-2-108-113.
7. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67(6):361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
8. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960;23(1):56–62. DOI: 10.1136/jnnp.23.1.56.

9. Золотовская И.А., Шацкая П.Р., Давыдкин И.Л., Шавловская О.А. Астенический синдром у пациентов, перенесших COVID-19. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(4):25–30. DOI: 10.17116/jnevro202112104125. [Zolotovskaya I.A., Shatskaia P.R., Davydkin I.L., Shavlovskaya O.A. Post-COVID-19 asthenic syndrome. Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova. 2021;121(4):25–30 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro202112104125.
10. Seifert O., Baerwald C. Impact of fatigue on rheumatic diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2019;33(3):101435. DOI: 10.1016/j.berh.2019.101435.
11. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv. [Preprint]. 2021:2021.01.27.21250617. DOI: 10.1101/2021.01.27.21250617.
12. Townsend L., Dyer A.H., Jones K. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. PLoS One. 2020;15(11):e0240784. DOI: 10.1371/journal.pone.0240784.
13. Олюнин Ю.А. Хроническая ревматическая боль. Особенности развития и принципы лечения. РМЖ. 2013;6:304–309. [Olyunin Yu.A. Chronic rheumatic pain. Features of development and principles of treatment. RMJ. 2013;6:304–309 (in Russ.)].
14. Johnstone G., Treharne G.J., Fletcher B.D. et al. Mental health and quality of life for people with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis in Aotearoa New Zealand following the COVID-19 national lockdown. Rheumatol Int. 2021;41(10):1763–1772. DOI: 10.1007/s00296-021-04952-x.
15. Лиля А.М. Социально-экономические аспекты лечения ревматических болезней. РМЖ. 2001;23:1033. [Lila A.M. Socio-economic aspects of the treatment of rheumatic diseases. RMJ. 2001;23:1033 (in Russ.)].

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Мухамадиева Венера Назиповна** — аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49; врач-ревматолог ГАУЗ «ГКБ № 7»; 420103, Россия, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54; ORCID iD 0000-0002-2731-104X.

**Шамсутдинова Наиля Гумеровна** — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; Россия, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49; врач-ревматолог ГАУЗ «РКБ МЗ РТ»; 420064, Россия, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138; ORCID iD 0000-0001-7320-0861.

**Абдракипов Рифкат Завдатович** — врач-ревматолог ГАУЗ «РКБ МЗ РТ»; 420064, Россия, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138; ORCID iD 0000-0003-1140-3238.

**Мухина Равия Гаязовна** — врач-ревматолог ГАУЗ «ГКБ № 7»; 420103, Россия, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54.

**Абдулганиева Диана Ильдаровна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; Россия, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49; врач-ревматолог ГАУЗ «РКБ МЗ РТ»;

420064, Россия, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138; ORCID iD 0000-0001-7069-2725.

**Контактная информация:** Мухамадиева Венера Назиповна, e-mail: [venera.mukhamadieva@yandex.ru](mailto:venera.mukhamadieva@yandex.ru).

**Источник финансирования:** работа выполнена в рамках гранта президента РФ по поддержке ведущих научных школ РФ (тема «Разработка технологий здоровьесбережения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями в период пандемии COVID-19» (НШ-4321.2022.3).

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 30.03.2023.**

**Поступила после рецензирования 24.04.2023.**

**Принята в печать 22.05.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Venera N. Mukhamadieva** — postgraduate student of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; rheumatologist of the City Clinical Hospital No. 7; 54, Marshal Chuikov str., Kazan, 420103, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2731-104X.

**Nailya G. Shamsutdinova** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; rheumatologist of the Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 138, Orenburg Tract, Kazan, 420064, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7320-0861.

**Rifkat Z. Abdrapipov** — rheumatologist of the Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 138, Orenburg Tract, Kazan, 420064, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1140-3238.

**Raviya G. Mukhina** — rheumatologist of the City Clinical Hospital No. 7; 54, Marshal Chuikov str., Kazan, 420103, Russian Federation.

**Diana I. Abduganieva** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; rheumatologist of the Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 138, Orenburg Tract, Kazan, 420064, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7320-0861.

**Contact information:** Venera N. Mukhamadieva, e-mail: [venera.mukhamadieva@yandex.ru](mailto:venera.mukhamadieva@yandex.ru).

**Financial Disclosure:** this work has been supported by the Grant of the President of the Russian Federation for leading scientific schools of the Russian Federation (topic "Development of health protection technologies for patients with immunoinflammatory disorders during the COVID-19 pandemic" (НШ-4321.2022.3).

**There is no conflict of interest.**

**Received 30.03.2023.**

**Revised 24.04.2023.**

**Accepted 22.05.2023.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-9

## Мочевая кислота и психические расстройства

О.В. Желябина<sup>1</sup>, М.С. Елисеев<sup>1</sup>, Д.Н. Сосин<sup>2</sup>, М.Е. Левин<sup>3</sup><sup>1</sup>ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия<sup>3</sup>ГКБ № 67, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

В течение последних 100 лет наблюдается прогрессивный рост уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови у людей. Современные научные данные свидетельствуют, что эффекты гиперурикемии (ГУ) выходят за рамки классических проявлений подагры. Мочевая кислота обладает как оксидантными, так и антиоксидантными свойствами, что предопределяет ее разнонаправленное влияние на организм человека в целом. Высокие уровни МК в сыворотке могут быть признаком повышенного пуринергического обмена и сниженной передачи аденозина. В настоящее время имеются данные о влиянии всех компонентов пуринового обмена на психическую сферу. В статье обсуждается патогенетическая связь нарушений пуринового обмена с развитием психических расстройств и возможность рассмотрения ГК в качестве одной из мишеней для лекарственной терапии психических расстройств. Результаты исследований последних лет показывают, что аллопуринол может быть важным компонентом лекарственной терапии у пациентов с нарушениями психики. Доступность, хороший профиль безопасности также могут быть основанием для дальнейших исследований препарата в отношении перспектив его широкого практического применения у пациентов с психическими расстройствами и ГУ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** мочевая кислота, психические расстройства, депрессия, аденозин, ксантиноксидаза, аллопуринол.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Желябина О.В., Елисеев М.С., Сосин Д.Н., Левин М.Е. Мочевая кислота и психические расстройства. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(7):460–466. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-9.

## Uric acid and mental disorders

O.V. Zhelyabina<sup>1</sup>, M.S. Eliseev<sup>1</sup>, D.N. Sosin<sup>2</sup>, M.E. Levin<sup>3</sup><sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup>City Clinical Hospital No. 67, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Over the past 100 years, there has been a progressive increase in the level of serum uric acid (UA). Modern scientific data suggest that the impact of hyperuricemia (HU) goes beyond the classical gout manifestations. UA has both oxidant and antioxidant properties, which determines its multidirectional effect on the human body as a whole. High serum UA levels may be a sign of increased purine metabolism and decreased adenosine transmission. Currently, there is evidence concerning the impact of all purine metabolism components on the mental sphere. The article discusses the pathogenetic association of purine metabolism disorders with the mental disorders and the possibility of considering UA as one of the targets for drug therapy of mental disorders. The results of recent studies show that allopurinol can be an important drug therapy component in patients with mental disorders. Accessibility and a good safety profile can also be the basis for further drug studies regarding the prospects of its wide practical use in patients with mental disorders and HU.

**KEYWORDS:** uric acid, mental disorders, depression, adenosine, xanthine oxidase, allopurinol.

**FOR CITATION:** Zhelyabina O.V., Eliseev M.S., Sosin D.N., Levin M.E. Uric acid and mental disorders. Russian Medical Inquiry. 2023;7(7):460–466 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-9.

### ВВЕДЕНИЕ

Исторически сложилось так, что в течение последних 100 лет наблюдается прогрессивный рост уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови у людей. Современные научные данные свидетельствуют, что эффекты гиперурикемии (ГУ), под которой понимают уровень МК в плазме выше 6,8 мг/дл (408 мкмоль/л) при физиологической температуре (37 °С) и нейтральном рН выходят за рамки классических проявлений подагры. Несомненно, имеет значение важность адаптации этого диапазона при различных заболеваниях. Например, уровень МК в сыворотке именно ниже 6,0 мг/дл (360 мкмоль/л) следует считать нормальным у пациентов с хронической ГУ и подагрой. И вероятно, это единственный уровень МК в сыворотке, действитель-

но предотвращающий образование МК и отложение ее кристаллов, обладающих выраженными провоспалительными свойствами [1, 2]. Биологически МК может обладать не только прооксидантными, но и антиоксидантными свойствами. Внеклеточная МК является одним из основных антиоксидантных продуктов у человека, ответственным примерно за 55% внеклеточной способности поглощать свободные радикалы антиоксидантов. Тогда как внутриклеточная МК выполняет только прооксидантное действие за счет активации никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы, а также за счет других механизмов, таких как снижение эндотелиального уровня антиоксиданта оксида азота, активация пероксинитрит-опосредованного окисления липидов или стимуляция провоспалитель-

ных биомаркеров. Этот факт, что повышенный уровень МК вызывает окислительный стресс, стимулирующий воспаление, способствует формированию гипотезы о применении уратснижающих препаратов не только при подагре, но и при бессимптомной ГУ. Так, хотя физиологические уровни МК обладают защитной функцией *in vivo* благодаря своему антиоксидантному эффекту, повышение ее содержания в сыворотке крови ориентировочно выше 360 мкмоль/л потенциально опасно, что доказано для многих соматических состояний, таких как метаболический синдром, хроническая болезнь почек, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания и др. [3, 4].

Агонисты аденозина, пуринового нуклеозида, обладают седативным, противосудорожным и антипсихотическим действием, в то время как его антагонисты, например кофеин, могут вызывать стимулирующие эффекты. Таким образом, сниженная активность аденозина, в основном на рецепторах A1, может влиять на сложную сеть изменений в путях нейротрансмиттеров, связанных с аффективным поведением. Именно поэтому пуринергическая нейротрансмиссия и нейромодуляция в головном мозге вызывают все больший интерес исследователей в области психиатрии [5, 6].

## Мочевая кислота, КСАНТИНОКСИДАЗА, ГУ, АДЕНОЗИН

Мочевая кислота является конечным продуктом катаболизма пуриновых нуклеотидов, образующихся как из эндогенных (синтез молекул *de novo* и расщепление нуклеиновых кислот), так и из экзогенных (поступление с пищей) источников. Синтез пуринов *de novo* зависит от соединения 5-фосфорибозил-1-пирофосфата, из которого при помощи специальных ферментов они превращаются в инозиновую кислоту. В свою очередь, инозин может дополнительно превращаться либо в основания для включения в нуклеиновые кислоты, либо расщепляться до ксантина с образованием МК. Синтез пуриновых нуклеотидов может происходить за счет активности двух разных ферментов, катализирующих одностадийный синтез пуриновых нуклеотидов из субстрата пуринового основания. Во время обратного процесса промежуточный продукт распада гипоксантин может быть «спасен» ферментом гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазой, а затем повторно включен в нуклеиновую кислоту. Весь путь регулируется и контролируется ингибированием по принципу обратной связи. Так как МК является слабой кислотой с константой ионизации кислоты ( $pK_a$ ) 5,75–10,3 при физиологическом pH 7,40 внеклеточного компартмента, 99% ее находится в ионизированной форме в виде уратов (в виде моноурата натрия в крови и в виде уратов калия, аммония и кальция в моче). К образованию МК приводит катаболизм дезоксирибонуклеотидов и пуриновых нуклеотидов. Гипоксантин и ксантин являются промежуточными продуктами этого катаболизма. Ксантиноксидаза (КО) катализирует окисление ксантина до МК, которая является конечным продуктом катаболизма пуринов, т. е. она не может подвергаться дальнейшему метаболизму. Почки выделяют две трети общего количества МК, вырабатываемой ежедневно, а оставшаяся треть расщепляется кишечной микробиотой и выводится с калом. Физиологическое суточное количество образующихся эндогенно и поступающих экзогенно уратов составляет около 700 мг, что урав-

новешивается сопоставимой экскрецией с калом и мочой, и в нормальных условиях обмен МК является сбалансированным. У большинства млекопитающих, кроме человека и человекообразных обезьян, фермент уриказы (уратоксидаза) окисляет МК до аллантаина. Аллантаин хорошо растворим в воде, поэтому не накапливается в виде кристаллов и выводится в неизмененном виде с мочой. К сожалению, уратоксидаза не является функциональным ферментом у человека, вероятно, из-за мутаций, произошедших в миоцене, а растворимость МК в воде ограничена. В результате у человека, но не у других млекопитающих, может развиваться ГУ, а образовавшиеся из нее кристаллы могут накапливаться в тканях человека и в мочевыводящих путях, вызывая ряд патологических состояний [7, 8].

Ксантиноксидаза представляет собой флавопротеиновый фермент, необходимый для катализа окислительного гидроксирования пуринов — гипоксантина и ксантина — с образованием МК. В результате окислительной реакции КО образуются активные формы кислорода (АФК), такие как супероксид и перекись водорода, которые могут быть частью патогенеза психических расстройств. Изменение активности КО связано с нейротоксичностью, опосредованной свободными радикалами, вызывающими повреждение клеток и воспаление. Исследования показали связь между повышенной активностью КО и различными психическими расстройствами [9].

Высокие уровни МК в сыворотке могут быть признаком повышенного пуринергического обмена и сниженной передачи аденозина. Пуринергическая передача сигналов представляет собой путь клеточной коммуникации, опосредованный внеклеточными нуклеотидами и нуклеозидами. Пуринергические рецепторы экспрессируются среди различных типов и видов клеток и имеют большое значение для краткосрочной и долгосрочной передачи сигналов, включая процессы нейромодуляции, секреции, пролиферации, дифференцировки клеток, оксификацию, регенеративные и другие процессы. Также пурины играют ключевую роль в нейротрансмиссии и нейромодуляции, и их эффекты, по-видимому, опосредованы несколькими подсемействами пуриновых и пиримидиновых рецепторов (P1, P2X и P2Y) [10].

Активация рецепторов P2 контролируется эктоферментами, называемыми эктонуклеотидазами, наиболее важными из которых являются E-NTPDase1/CD39 и экто-5'-нуклеотидаза/CD73. Первый фермент гидролизует аденозинтрифосфат и аденозиндифосфат до аденозинмонофосфата (АМФ), а второй катализирует гидролиз АМФ до аденозина. Активность этих ферментов снижается при окислительном стрессе. Аденозин активирует P1 G-связанные рецепторы, которые в целом способствуют поддержанию окислительно-восстановительного гомеостаза за счет снижения выработки АФК и увеличения антиоксидантных ферментов [10].

За последние несколько лет все большее число сообщений о случаях заболевания и о клинических испытаниях указывает на связь между пуринергической системой и психическими расстройствами. Однако эта идея не нова. Джон Кейд (1912–1980), австралийский психиатр, заметил, что литий оказывает успокаивающее действие на настроение, и предположил, что острые маниакальные состояния, вероятно, были вызваны аутоинтоксикацией МК. Кейд, возможно, был первым ученым, который систематически исследовал то, что Эмиль Кре-

пелин предвидел еще в начале 1920-х годов, а именно — связь между маниакальными симптомами и повышенным выделением МК [11].

Аденозин представляет собой эндогенный пуриновый нуклеозид, необходимый для регуляции многих биохимических и физиологических процессов, включая нейротрансмиссивные и биоэнергетические процессы, иммунные и эпигенетические реакции. Нарушения одного или нескольких из этих процессов связаны с этиологией и/или симптомогенезом шизофрении. В мозге млекопитающих аденозин действует как нервная сигнальная молекула посредством активации четырех рецепторов аденозина, связанных с G-белком: рецептора аденозина A1 (ADORA1), рецептора аденозина A2A (ADORA2A), рецептора аденозина A2B (ADORA2B) и рецептора аденозина A3 (ADORA3). В физиологических концентрациях аденозин стимулирует в первую очередь ADORA1 и ADORA2A, которые различаются по функциям и паттернам экспрессии. В мозге млекопитающих ADORA1 экспрессируется по всей центральной нервной системе с высоким содержанием в неокортексе, мозжечке, гиппокампе и задних рогах спинного мозга. С другой стороны, нейроны полосатого тела обогащены ADORA2A, тогда как уровни их экспрессии в коре головного мозга, гиппокампе и таламусе более низкие. Общее распределение ADORA1 и ADORA2A сравнимо между грызунами и людьми, хотя экспрессия ADORA2A в экстрастриарных областях, по-видимому, выше у людей, чем у грызунов [12].

Пуриновые нуклеотиды и нуклеозиды хорошо известны как сигнальные молекулы, опосредующие межклеточную коммуникацию. Таким образом, как аденозин, так и МК могут участвовать в регуляции настроения и сна, поведенческих моделей и аффективных темпераментов. Центральная нервная система представляет собой одну из основных мишеней, где могут проявляться эффекты МК, такие как провокация воспалительных реакций, повреждение тканей вследствие оксидативного стресса. Однако, с другой стороны, снижение уровня МК может нарушать антиоксидантную способность нейронов, поскольку она обладает широким спектром выраженных антиоксидантных свойств, включая подавление супероксидных, гидроксильных и пероксинитритных радикалов, за счет чего ураты могут оказывать благотворное воздействие, снижая перекисное окисление липидов [13, 14].

Активация ADORA1 ингибирует высвобождение дофамина и глутамата, снижает нервную возбудимость и подавляет нейропластичность. Напротив, активация ADORA2A способствует высвобождению дофамина и глутамата в нервных окончаниях и играет решающую роль в индукции долговременной потенциации (LTP) в гиппокампе. Более того, ADORA1 и ADORA2A взаимодействуют не только напрямую друг с другом, но и с дофаминовыми рецепторами D1 и D2 (D1R и D2R) и метаболитными рецепторами глутамата (mGluR) путем образования гетеромерных рецепторных комплексов. Например, экспрессия гетеромеров ADORA1/D1R и ADORA2A/D2R, экспрессируемых в дендритных шипиках средних шипиковых нейронов полосатого тела, лежит в основе функционального антагонизма между аденозином и дофамином в регуляции выхода полосатого тела. Этот антагонизм в отношении ADORA2A/D2R привел к предположению, что стимуляция ADORA2A может придавать антипсихотический потенциал за счет подавления активности D2R [15].

## БИПОЛЯРНОЕ АФФЕКТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО И ГУ

Биполярное аффективное расстройство (БАР) — тяжелое психическое расстройство, характеризующееся маниакальными, депрессивными и смешанными фазами. Дебют болезни обычно происходит между подростковым периодом и периодом раннего взросления. Заболевания может вызывать снижение когнитивных функций и сопровождаться психическими нарушениями, приводящими к снижению социальной функции пациентов [16].

Несколько исследований показали, что люди, страдающие БАР, могут иметь дисфункцию пуринергической системы, связанную с высоким уровнем МК. Более частое выявление ГУ у пациентов с БАР исследователи связывают с повышенным метаболизмом пуринов и сниженной активностью аденозина. Первый систематический обзор и метаанализ F. Bartoli et al. [17] показал повышенный уровень МК у лиц с БАР по сравнению как со здоровым контролем (стандартизированная разница средних [standardized mean differences, SMD]=0,65,  $p<0,001$ ,  $I^2=82,9\%$ ), так и с пациентами, страдающими монополярной депрессией (SMD=0,46,  $p<0,001$ ,  $I^2=68,7\%$ ).

Однако, например, C. Gubert et al. [18] не подтвердили эти результаты. Статистически значимых различий в содержании метаболитов аденозина: инозина, ксантина, гипоксантина и МК между пациентами с БАР и контрольной группой (здоровые люди) обнаружено не было. Результаты данного исследования свидетельствуют именно о пуринергическом дисбалансе при биполярном расстройстве, в частности об аденозинергической дисфункции, и описывают связь между уровнями аденозина и функциональными нарушениями, вызванными расстройством. Расхождения эти могут быть связаны с тем, что уровни МК могут быть маркерами разных биполярных фаз, а не биполярного расстройства как такового. Предварительные данные показали, что повышение уровня МК в сыворотке может являться предиктором именно маниакальной фазы при БАР. Учитывая связь БАР с пуриновым обменом, пуринергическую систему пытаются использовать как мишень для разработки методов лечения биполярного расстройства. Так, модуляторы аденозина были предложены в качестве возможного дополнительного лечения биполярного расстройства. Аллопуринол, являющийся «золотым стандартом» лечения подагры и ГУ, заявлен особенно многообещающим модулятором аденозина. Препарат ингибирует КО, ключевой фермент дегградации пуринов, и, как предполагается, повышает уровень аденозина в мозге. Сообщалось, что аллопуринол эффективен при лечении острой мании при совместном применении с литием и вальпроатом.

S. Akhondzadeh et al. [19] провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 82 пациентов во время острого маниакального состояния; пациенты получали лечение литием, галоперидолом и аллопуринолом или плацебо. Через 8 нед. выраженность мании снизилась в обеих группах, хотя в большей степени в группе с адьювантным аллопуринолом, чем в группе с адьювантным плацебо. Сходным образом R. Machado-Vieira et al. [20] обследовали 180 пациентов в рамках двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, случайным образом распределив их на принимающих аллопуринол, дипиридамол или плацебо, но во всех случаях в качестве дополнения к литию в течение 4 нед. подряд. Результаты показали, что наибольшее уменьшение симптомов ма-

нии через 3 и 4 нед. наблюдалось у получающих аллопуринол, также через 4 нед. пациентов, достигших ремиссии (показатель оценочной шкалы мании Янга (Young Mania Rating Scale (YMRS)  $\leq 7$ ), больше было в группе аллопуринола, а главное — снижение уровня МК было связано с улучшением симптомов. Терапевтическая эффективность аллопуринола при мании, связанной с ГУ, была исследована и в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании: назначаемый в адъювантной схеме лечения аллопуринол улучшал симптомы мании у стационарных пациентов, страдающих биполярным расстройством [21].

## Шизофрения

Шизофрения — тяжелое психическое заболевание, распространенность которого в течение жизни составляет примерно 0,4% во всем мире. Шизофрения представляет собой гетерогенное расстройство с позитивными симптомами (бред, галлюцинации, нарушения мышления, поведения), негативными симптомами (потеря непрерывности ассоциаций, снижение выраженности аффективной реактивности, нарушения концентрации внимания, волевые нарушения, амбивалентность и др.), аффективными симптомами (депрессии, мании и др.) и когнитивным дефицитом [22].

Хотя этиология шизофрении недостаточно изучена, было идентифицировано множество факторов, способствующих развитию заболевания, таких как различные изменения в работе нейротрансмиттерных систем, снижение синаптической пластичности и уменьшение объема гиппокампа. Аденозиновая гипотеза шизофрении была концептуализирована около двух десятилетий назад в попытке объединить две известные теории нейрохимического дисбаланса, которые связывают патогенез шизофрении с гиперфункцией мезокортиколимбической нейротрансмиссии дофамина и гипофункцией кортикальной глутаматной нейротрансмиссии. Центральное место в гипотезе об аденозине занимает то, что снижение уровня аденозина является основной причиной специфической гипер- и гипофункции нейротрансмиссии дофамина и глутамата соответственно, которая лежит в основе появления симптомов при шизофрении. Повышенная экспрессия аденозиновых рецепторов ADORA2A в гиппокампе у пациентов с шизофренией была интерпретирована как компенсаторное усиление регуляции в ответ на снижение доступности аденозина [15, 22].

Однако на сегодняшний день аденозиновая гипотеза еще не привела к каким-либо значительным прорывам в терапии, вероятнее всего, из-за недостаточной изученности проблемы, а также отсутствия новых препаратов на основе аденозина [23]. Антипсихотики являются основой лечения шизофрении. Однако, несмотря на их использование, у многих пациентов симптомы продолжают сохраняться, а уровень повторных госпитализаций в психиатрические стационары среди лиц, страдающих шизофренией, высок. Таким образом, необходимы более совершенные методы лечения. Создание совершенно новой молекулы лекарственного средства требует больших затрат и времени, и чтобы облегчить задачу, следует рассмотреть возможность перепрофилирования лекарств. Частично эту проблему могут решить препараты, применение которых связано с эндогенным синтезом аденозина. Гипотеза о гипофункции аденозина

предсказывает, что препараты, повышающие уровень внеклеточного аденозина, могут оказывать антипсихотическое действие. На сегодняшний день были оценены три соединения, одно из которых — аллопуринол. Аллопуринол является ингибитором КО, который замедляет распад пуринов и тем самым повышает уровень внеклеточных пуринов, включая аденозин. Кроме того, предполагается, что аллопуринол и оксипуринол, его активный метаболит, способны напрямую активировать аденозиновые рецепторы, а преимущество неселективности препарата в отношении КО заключается в способности подавлять другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов и также способствующие выработке аденозина [24].

В небольших одноцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях сообщалось об улучшении клинических исходов при назначении аллопуринола в качестве дополнения к антипсихотикам первой генерации с более выраженным клиническим улучшением по сравнению с добавлением к терапии плацебо. Недавнее лонгитюдное исследование в Финляндии показало, что применение аллопуринола или дипиридамола как дополнения к лечению антипсихотиком или в качестве монотерапии снижает риск повторной госпитализации в большой выборке ( $n=61\,889$ ) пациентов с шизофренией за период наблюдения с 1996 по 2017 г. Преимущества были выражены у более молодых пациентов, поэтому предполагается, что чем раньше начато лечение, тем лучше прогноз и уровень функционирования пациента в будущем, так как комбинированная терапия аллопуринолом и блокаторами кальциевых каналов была связана с низким риском повторной госпитализации по сравнению с монотерапией препаратами для лечения шизофрении. Во взаимодействиях аденозин — дофамин и аденозин — глутамат благоприятные эффекты активаторов аденозина могут быть связаны с ингибированием активации микроглии и нейровоспаления. Образующийся в большом количестве при ингибировании аллопуринолом КО, аденозин угнетает синаптическую активность и высвобождение норадреналина, дофамина, серотонина, ацетилхолина и глутамата, ингибирует активацию сигнального пути NF- $\kappa$ B, снижая продукцию фактора некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкина 1 $\beta$ , блокирует стимулирующие эффекты TXNIP (тиоредоксин-соединительного белка), препятствуя активации NLRP3 инфламмосомы, подавляет генерацию активных форм кислорода, усиливая тем самым антиноцицепцию, опосредованную аденозиновым рецептором A<sub>1</sub> независимо от изменения уровня аденозина [25–29].

## Эпилепсия

Эпилепсия — это заболевание головного мозга, характеризующееся повторяющимися приступами, которые длятся от нескольких секунд до 15 мин, редко — дольше. Припадки являются результатом синхронизированного электрического разряда значительной части нейронов ЦНС. Это одно из наиболее распространенных и инвалидизирующих хронических неврологических расстройств, от которого страдают более 70 млн человек во всем мире, и которое определяется как хроническое расстройство, сопровождающееся развитием припадков, вызванное дисбалансом между процессами возбуждения и торможения в головном мозге, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными нарушениями. Эпилепсия является гетерогенным заболеванием,



механизм ее развития сложен и не до конца изучен. Однако накапливаются данные, свидетельствующие о том, что и воспаление играет критическую роль в патологии эпилепсии [30, 31].

Исследование H.L. Chen et al. [32] показало, что у людей, страдающих подагрой, риск развития эпилепсии повышен на 25%, что авторы связывают с микрокристаллическим воспалением и влиянием боли на нервную систему. В то же время эпилепсия может быть фактором риска ГУ. Постоянные или повторяющиеся сокращения мышц во время припадков могут вызвать прямой распад нуклеотидов. Этот распад приводит к повышению уровня аденозина, который затем под действием КО в печени превращается в МК [33]. Несколько исследований предлагают аллопуринол в качестве дополнительного к антиконвульсантам варианта терапии, причем некоторые из них показали эффективность аллопуринола в качестве основного средства лечения эпилепсии. Точный механизм, с помощью которого аллопуринол повышает судорожный порог, пока неизвестен. Основываясь на имеющейся совокупности доказательств, противосудорожный эффект аллопуринола в основном объясняют ингибированием КО, противовоспалительной активностью и антиоксидантными свойствами, а также несколькими другими механизмами, включая ускоренную под действием препарата утилизацию аденозина, что приводит к ингибированию высвобождения возбуждающих аминокислот в синапсах гиппокампа и ингибированию триптофанпирролазы [34, 35].

## ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО

В нашей стране к данной нозологии относят диагноз рекуррентного депрессивного расстройства и депрессивный эпизод различной степени тяжести. Было высказано предположение, что пути воспалительного и окислительного стресса могут быть вовлечены в патофизиологические механизмы, лежащие в основе депрессивных расстройств. Метаанализы показали, что окислительный стресс может играть роль в патофизиологии депрессии и что антидепрессивная активность может быть опосредована улучшением антиоксидантных функций. Более того, в нескольких исследованиях сообщалось об изменении пуринергического метаболизма и снижении уровня МК у пациентов, страдающих депрессией [36–38]. Таким образом, можно предположить, что при депрессивном расстройстве имеют место повышенная активность и сниженный оборот аденозина, что приводит к снижению уровня уратов. Действительно, в метаанализе F. Bartoli et al. [17] показано, что у пациентов с депрессией уровень МК в сыворотке ниже, чем у людей, страдающих bipolarным расстройством.

При этом у пациентов с депрессией выявлен высокий уровень КО, прямую связь между повышенной активностью которой за счет стимулирования оксидативного стресса и связанного с ним воспаления обсуждают в одной из гипотез патогенеза депрессивных расстройств. Тогда как аллопуринол модулирует активность КО и последующую продукцию АФК, что может профилактировать развитие депрессии [9, 17].

Возможно, антидепрессантное действие аллопуринола связано и с другим механизмом, а именно с повышением уровня защитного и регенеративного нейротро-

фического фактора головного мозга (BDNF), экспрессия и регуляция которого может влиять на депрессивно-подобное поведение на животных моделях и у пациентов с депрессией [39].

## ТРЕВОЖНЫЕ И ФОБИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Хотя исследований, изучающих роль МК при тревожных расстройствах, немного, имеющиеся данные в большинстве своем свидетельствуют о ее защитной роли. Самое раннее исследование, датированное 1979 г. и проведенное с участием 20 студентов в возрасте от 18 до 30 лет, показало, что уровень МК в сыворотке в периоды тревоги и в стрессовых ситуациях значительно снижается [40]. M. Trevisan et al. [41] наблюдали воздействие стихийного бедствия (сильное землетрясение) на 578 здоровых фабричных рабочих в Неаполе: влияние было связано в краткосрочной перспективе со снижением, а в долгосрочной перспективе с увеличением уровней МК. Точный патофизиологический механизм, связывающий МК с тревогой, до сих пор неясен. Головной мозг особенно уязвим для пагубных последствий окислительного стресса, поскольку нейронная мембрана, содержащая высокую долю полиненасыщенных жирных кислот, является ключевым локусом для окислительного стресса. МК благодаря своим мощным антиоксидантным свойствам может обеспечивать защиту от окислительного стресса [41, 42].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, если рассматривать психические расстройства в рамках континуума неинфекционных болезней, очевидной становится необходимость изменения парадигмы поисков патогенетических связей, объединяющих, казалось бы, не связанные между собой патологии, а также применения нестандартного подхода к терапии, основанного на реализации как основных, так и плейотропных эффектов лекарственных препаратов. Так, несмотря на наличие антиоксидантного действия МК, казалось бы, определяющего нейропротективный эффект, ее высокие концентрации в большей степени связаны с высокой прооксидантной и провоспалительной активностью. Поэтому, учитывая новые данные о патогенетической связи нарушений пуринового обмена с психическими расстройствами, представляется перспективным рассматривать ГУ в качестве одной из мишеней для лекарственной терапии психических расстройств, что подтверждают результаты исследований последних лет, демонстрирующие, что аллопуринол может являться эффективным компонентом лекарственной терапии у пациентов с нарушениями психики. Доступность и хороший профиль безопасности также могут быть основанием для дальнейших исследований препарата в отношении перспектив его широкого практического применения у пациентов с психическими расстройствами и ГУ.

## Литература / References

1. Richette P., Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010;375(9711):318–328. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60883-7.
2. Crawley W.T., Jungels C.G., Stenmark K.R. et al. U-shaped association of uric acid to overall-cause mortality and its impact on clinical management of hyperuricemia. *Redox Biol.* 2022;51:102271. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102271.

3. Yip K., Cohen R.E., Pillinger M.H. Asymptomatic hyperuricemia: is it really asymptomatic? *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(1):71–79. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000679.
4. Sautin Y.Y., Johnson R.J. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008;27(6):608–619. DOI: 10.1080/15257770802138558.
5. Krügel U. Purinergic receptors in psychiatric disorders. *Neuropharmacology.* 2016;104:212–225. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.032.
6. Burnstock G. Purinergic signalling and disorders of the central nervous system. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7(7):575–590. DOI: 10.1038/nrd2605.
7. Furuhashi M. New insights into purine metabolism in metabolic diseases: role of xanthine oxidoreductase activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;319(5):E827–E834. DOI: 10.1152/ajpendo.00378.2020.
8. Joosten L.A.B., Crişan T.O., Bjornstad P. et al. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(2):75–86. DOI: 10.1038/s41584-019-0334-3.
9. Martorell M., Lucas X., Alarcón-Zapata P. et al. Targeting Xanthine Oxidase by Natural Products as a Therapeutic Approach for Mental Disorders. *Curr Pharm Des.* 2021;27(3):367–382. DOI: 10.2174/1381612826666200621165839.
10. Savio L.E.B., Leite-Aguiar R., Alves V.S. et al. Purinergic signaling in the modulation of redox biology. *Redox Biol.* 2021;47:102137. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102137.
11. CADE J.F. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust.* 1949;2(10):349–352. DOI: 10.1080/j.1440-1614.1999.06241.x.
12. Chen J.F., Lee C.F., Chern Y. Adenosine receptor neurobiology: overview. *Int Rev Neurobiol.* 2014;119:1–49. DOI: 10.1016/B978-0-12-801022-8.00001-5.
13. Squadrito G.L., Cueto R., Splenser A.E. et al. Reaction of uric acid with peroxynitrite and implications for the mechanism of neuroprotection by uric acid. *Arch Biochem Biophys.* 2000;376(2):333–337. DOI: 10.1006/abbi.2000.1721.
14. Kesebir S., Koc M.I., Yosmaoglu A. Bipolar Spectrum Disorder May Be Associated With Family History of Diseases. *J Clin Med Res.* 2020;12(4):251–254. DOI: 10.14740/jocmr4143.
15. Singer P., Yee B.K. The adenosine hypothesis of schizophrenia into its third decade: From neurochemical imbalance to early life etiological risks. *Front Cell Neurosci.* 2023;17:1120532. DOI: 10.3389/fncel.2023.1120532.
16. Freund N., Juckel G. Bipolar Disorder: Its Etiology and How to Model in Rodents. *Methods Mol Biol.* 2019;2011:61–77. DOI: 10.1007/978-1-4939-9554-7\_4.
17. Bartoli F., Crocamo C., Mazza M.G. et al. Uric acid levels in subjects with bipolar disorder: A comparative meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2016;81:133–139. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.07.007.
18. Gubert C., Jacintho Moritz C.E., Vasconcelos-Moreno M.P. et al. Peripheral adenosine levels in euthymic patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2016;246:421–426. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.10.007.
19. Akhondzadeh S., Milajerdi M.R., Amini H. et al. Allopurinol as an adjunct to lithium and haloperidol for treatment of patients with acute mania: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Bipolar Disord.* 2006;8(5 Pt 1):485–489. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2006.00363.x.
20. Machado-Vieira R., Soares J.C., Lara D.R. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled 4-week study on the efficacy and safety of the purinergic agents allopurinol and dipyrindamole adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(8):1237–1245. DOI: 10.4088/jcp.v69n0806.
21. Jahangard L., Soroush S., Haghghi M. et al. In a double-blind, randomized and placebo-controlled trial, adjuvant allopurinol improved symptoms of mania in in-patients suffering from bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(8):1210–1221. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.05.013.
22. Charlson F.J., Ferrari A.J., Santomauro D.F. et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull.* 2018;44(6):1195–1203. DOI: 10.1093/schbul/sby058.
23. Boison D., Singer P., Shen H.Y. et al. Adenosine hypothesis of schizophrenia-opportunities for pharmacotherapy. *Neuropharmacology.* 2012;62(3):1527–1543. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.01.048.
24. Connor M. Allopurinol for pain relief: more than just crystal clearance? *Br J Pharmacol.* 2009;156(1):4–6. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2008.00065.x.
25. Lintunen J., Lähteenvu M., Tiihonen J. et al. Adenosine modulators and calcium channel blockers as add-on treatment for schizophrenia. *NPJ Schizophr.* 2021;7(1):1. DOI: 10.1038/s41537-020-00135-y.
26. Hirota T., Kishi T. Adenosine hypothesis in schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial of adjuvant purinergic modulators. *Schizophr Res.* 2013;149(1–3):88–95. DOI: 10.1016/j.schres.2013.06.038.
27. Aldaba-Muruato L.R., Moreno M.G., Shibayama M. et al. Protective effects of allopurinol against acute liver damage and cirrhosis induced by carbon tetrachloride: modulation of NF-κB, cytokine production and oxidative stress. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1820(2):65–75. DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.09.018.
28. Olah T., Regely K., Mandi Y. The inhibitory effects of allopurinol on the production and cytotoxicity of tumor necrosis factor. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1994;350(1):96–99. DOI: 10.1007/BF00180017.
29. Wang W., Wang C., Ding X.-Q. et al. Quercetin and allopurinol reduce liver thioredoxin-interacting protein to alleviate inflammation and lipid accumulation in diabetic rats. *Br J Pharmacol.* 2013;169(6):1352–1371. DOI: 10.1111/bph.12226.
30. Terrone G., Balosso S., Pauletti A. et al. Inflammation and reactive oxygen species as disease modifiers in epilepsy. *Neuropharmacology.* 2020;167:107742. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.107742.
31. Cerri C., Caleo M., Bozzi Y. Chemokines as new inflammatory players in the pathogenesis of epilepsy. *Epilepsy Res.* 2017;136:77–83. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.07.016.
32. Chen H.L., Hsu Y.C., Chen C.H. et al. Gout and the risk of epilepsy: A population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(26):e20823. DOI: 10.1097/MD.00000000000020823.
33. Greene R.W. Adenosine: front and center in linking nutrition and metabolism to neuronal activity. *J Clin Invest.* 2011;121(7):2548–2550. DOI: 10.1172/JCI58391.
34. Rahimi N., Modabberi S., Faghir-Ghanesefat H. et al. The possible role of nitric oxide signaling and NMDA receptors in allopurinol effect on maximal electroshock- and pentylenetetrazol-induced seizures in mice. *Neurosci Lett.* 2022;778:136620. DOI: 10.1016/j.neulet.2022.136620.
35. Togha M., Akhondzadeh S., Motamedi M. et al. Allopurinol as adjunctive therapy in intractable epilepsy: a double-blind and placebo-controlled trial. *Arch Med Res.* 2007;38(3):313–316. DOI: 10.1016/j.arcmed.2006.10.010.
36. Black C.N., Bot M., Scheffer P.G. et al. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;51:164–175. DOI: 10.1016/j.psychoneu.2014.09.025.
37. Palta P., Samuel L.J., Miller E.R. 3rd, Szanton S.L. Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies. *Psychosom Med.* 2014;76(1):12–19. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000009.
38. Wen S., Cheng M., Wang H. et al. Serum uric acid levels and the clinical characteristics of depression. *Clin Biochem.* 2012;45(1–2):49–53. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2011.10.010.
39. Yang T., Nie Z., Shu H. et al. The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:82. DOI: 10.3389/fncel.2020.00082.
40. Francis K.T. Psychologic correlates of serum indicators of stress in man: a longitudinal study. *Psychosom Med.* 1979;41(8):617–628. DOI: 10.1097/00006842-197912000-00003.
41. Trevisan M., O’Leary E., Farinero E. et al. Short- and long-term association between uric acid and a natural disaster. *Psychosom Med.* 1997;59(2):109–113. DOI: 10.1097/00006842-199703000-00001.
42. Fendri C., Mechri A., Khiari G. et al. Implication du stress oxydant dans la physiopathologie de la schizophrénie: revue de la littérature [Oxidative stress involvement in schizophrenia pathophysiology: a review]. *Encephale.* 2006;32(2 Pt 1):244–252 (in French). DOI: 10.1016/s0013-7006(06)76151-6.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Желябина Ольга Владимировна** — м.н.с. лаборатории микрокристаллических артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34А; ORCID iD 0000-0002-5394-7869.

**Елисеев Максим Сергеевич** — к.м.н., заведующий лабораторией микрокристаллических артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34А; ORCID iD 0000-0003-1191-5831.

**Сосин Дмитрий Николаевич** — к.м.н., доцент кафедры психиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0002-2314-7174.

**Левин Михаил Ефимович** — руководитель психиатрической службы ГКБ № 67; 123423, Россия, г. Москва ул. Салыма Адилья, д. 2/44; ORCID iD 0000-0002-9197-1691.

**Контактная информация:** Максим Сергеевич Елисеев, e-mail: elicmax@yandex.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями (остеоартрит, остеопороз, саркопения, подагра, пирофосфатная артропатия) и мультиморбидностью (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания)». № 1021051403074-2.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 30.06.2023.**

**Поступила после рецензирования 21.07.2023.**

**Принята в печать 11.08.2023.**

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Olga V. Zhelyabina** — Junior Researcher at the Laboratory of Microcrystalline Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoye road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5394-7869.

**Maxim S. Eliseev** — C. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Microcrystalline Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoye road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1191-5831.

**Dmitry N. Sosin** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Psychiatry, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2314-7174.

**Mikhail E. Levin** — Head of the Psychiatric Service, City Clinical Hospital No. 67; 2/44, Salyama Adilya str., Moscow, 123423, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9197-1691.

**Contact information:** Maxim S. Eliseev, e-mail: elicmax@yandex.ru.

**Financial Disclosure:** The work was performed as part of a fundamental scientific research "Research and development of an interdisciplinary individual care model for patients with autoinflammatory degenerative disorders (osteoarthritis, osteoporosis, sarcopenia, gout, calcium pyrophosphate deposition) and multimorbidity (obesity, cardiovascular diseases)". No. 1021051403074-2.

**There is no conflict of interest.**

**Received 30.06.2023.**

**Revised 21.07.2023.**

**Accepted 11.08.2023.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-10

## Очаговые образования в легких у ревматологических больных

О.В. Теплякова<sup>1,2</sup>, С.Е. Шай<sup>1</sup>, Ю.В. Яковлева<sup>1</sup>, И.В. Лещенко<sup>1-3</sup>, А.В. Сарапулова<sup>1,2</sup>,  
О.В. Колмакова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup>ООО МО «Новая больница», Екатеринбург, Россия

<sup>3</sup>УНИИФ — филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

### РЕЗЮМЕ

Очаговые образования в легких у пациентов, страдающих ревматологическими заболеваниями, вызывают сложности при проведении дифференциальной диагностики с неопластическими и инфекционными процессами, прежде всего с туберкулезом. Во многих случаях они протекают бессимптомно и являются случайной находкой при плановых обследованиях. Очаговые образования в легких могут стать причиной различных осложнений, таких как кровохарканье и пневмоторакс. При ревматических заболеваниях частота подобных образований колеблется от 1 до 30%, их неправильная диагностика зачастую приводит к ошибочному выбору терапии. Представлено клиническое описание двух наблюдений обнаружения очаговых образований в легких, которые были выявлены при обращении к ревматологу: у пациенток с ревматоидным артритом и со смешанным заболеванием соединительной ткани. Оба наблюдения иллюстрированы данными компьютерной томографии в динамике. Приведенные нами клинические примеры демонстрируют различные проявления, с которыми может столкнуться врач-рентгенолог у данной когорты пациентов: узловые образования, кавитация, инфильтрация и пр. Только совокупность клинико-anamnestических и лабораторных данных наряду с рентгенологическими данными позволяет установить правильный диагноз, нередко при динамическом наблюдении за пациентом.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** очаговые образования в легких, ревматоидный артрит, поражение легких, ревматоидные узелки, туберкулез, системные заболевания соединительной ткани.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Теплякова О.В., Шай С.Е., Яковлева Ю.В., Лещенко И.В., Сарапулова А.В., Колмакова О.В. Очаговые образования в легких у ревматологических больных. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(7):467–471. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-10.

## Focal pulmonary masses in patients with rheumatological pathologies

O.V. Teplyakova<sup>1,2</sup>, S.E. Shai<sup>1</sup>, Yu.V. Yakovleva<sup>1</sup>, I.V. Leshchenko<sup>1-3</sup>, A.V. Sarapulova<sup>1,2</sup>,  
O.V. Kolmakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>2</sup>Novaya Bolnitsa LLC, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>3</sup>Ural Scientific Research Institute of Phtysiopulmonology — Branch of the National Medical Research Center of Phtysiopulmonology, Yekaterinburg, Russian Federation

### ABSTRACT

Focal pulmonary masses in patients suffering from rheumatological diseases cause difficulties in conducting differential diagnosis with neoplastic and infectious processes, primarily with tuberculosis. In many cases, these masses are asymptomatic, being an accidental finding during routine examinations. Focal pulmonary masses can cause various comorbidities, such as hemoptysis and pneumothorax. In rheumatic diseases, the frequency of such masses ranges from 1 to 30%, as well as their incorrect diagnosis commonly leads to a wrong therapy choice. The article presents two clinical cases concerning the detection of focal pulmonary masses, which were observed during the visit to a rheumatologist: in patients with rheumatoid arthritis and with mixed connective tissue disease. Both cases are illustrated with follow-up computer tomography data. The presented clinical cases demonstrate various manifestations that a radiotherapist may encounter in this patient cohort: nodular masses, cavitation, infiltration, etc. Only a combination of clinical, anamnestic and laboratory data, along with X-ray data, allows to establish the correct diagnosis, commonly with case follow-up of the patient.

**KEYWORDS:** focal pulmonary masses, rheumatoid arthritis, lung damage, rheumatoid nodules, tuberculosis, systemic connective tissue diseases.

**FOR CITATION:** Teplyakova O.V., Shai S.E., Yakovleva Yu.V., Leshchenko I.V., Sarapulova A.V., Kolmakova O.V. Focal pulmonary masses in patients with rheumatological pathologies. Russian Medical Inquiry. 2023;7(7):467–471 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-10.

### ВВЕДЕНИЕ

Очаговые образования в легких у больных с ревматологическими заболеваниями — достаточно распространенное явление. Частота встречаемости очаговых образований в легких у больных с системными заболеваниями соединительной ткани может быть различной

и зависит от многих факторов, включая тип заболевания, степень его тяжести, наличие сопутствующих заболеваний и других факторов. Так, например, у больных ревматоидным артритом частота встречаемости таких образований в легких составляет, по разным данным, от 1 до 30% [1, 2].

Несмотря на то, что очаговые образования в легких не всегда проявляются симптомами и не всегда требуют лечения, они могут стать причиной различных осложнений, таких как кровохарканье и пневмоторакс [3, 4]. Очаговые образования могут появляться раньше проявлений основного заболевания [5], при этом дифференцировать образование с опухолью или туберкулезным поражением легких зачастую затруднительно. Для дифференциальной диагностики могут быть использованы такие методы, как бронхоскопия, бронхоальвеолярный лаваж, IGRA-тесты (Interferon Gamma Release Assay Tests), компьютерная томография (КТ), а также открытая биопсия легких [6].

Неправильная диагностика очаговых образований легких у ревматологических больных приводит к неоправданному лечению, которое в ряде случаев может нанести вред пациенту. Именно поэтому данный вопрос является актуальным для врачей различных специальностей.

Представлены два клинических наблюдения очаговых образований легких, выявленных по результатам обращения к ревматологу в медицинское объединение «Новая больница» г. Екатеринбург в 2022 г.

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

### Клиническое наблюдение 1

Пациентка, 66 лет, с установленным диагнозом ревматоидного артрита обратилась на прием к ревматологу 26.10.2022 с жалобами на припухлость в области II–III пястно-фаланговых суставов обеих кистей. Потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах нет. Также отметила увеличение числа ревматоидных узелков.

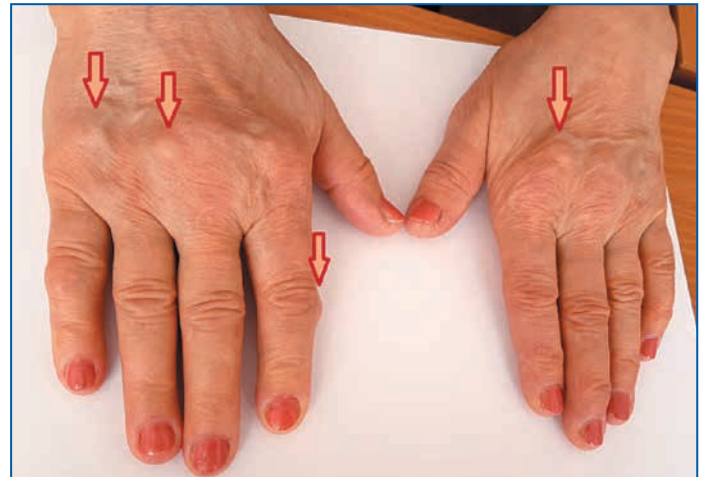
**Анамнез заболевания.** Пациентка наблюдается с диагнозом ревматоидного артрита с 2009 г. Первоначально получала метотрексат, но в связи с образованием ревматоидных узелков и имеющихся в литературе [7] данных об увеличении риска злообразования на фоне метотрексата с 2017 г. переведена на лефлуномид 20 мг/сут с хорошей переносимостью последнего. Несмотря на минимальную активность суставного синдрома, отметила прогрессивное увеличение образования ревматоидных узелков.

**Данные осмотра.** Кожа чистая. Периферические лимфатические узлы не изменены. Аускультативно в легких: везикулярное дыхание, хрипы не выслушиваются. Сердечный ритм правильный, шумы отсутствуют. ЧСС 60 в 1 мин, АД 122/77 мм рт. ст. Живот безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.

**Status localis:** болезненность при пальпации только II пястно-фалангового сустава справа. Припухлость II–III пястно-фаланговых суставов справа. Ревматоидные узелки в области суставов кистей (рис. 1). Оценка пациенткой степени утраты общего здоровья составила 48 мм по визуальной аналоговой шкале (0 мм — идеальное здоровье, 100 мм — полная утрата здоровья).

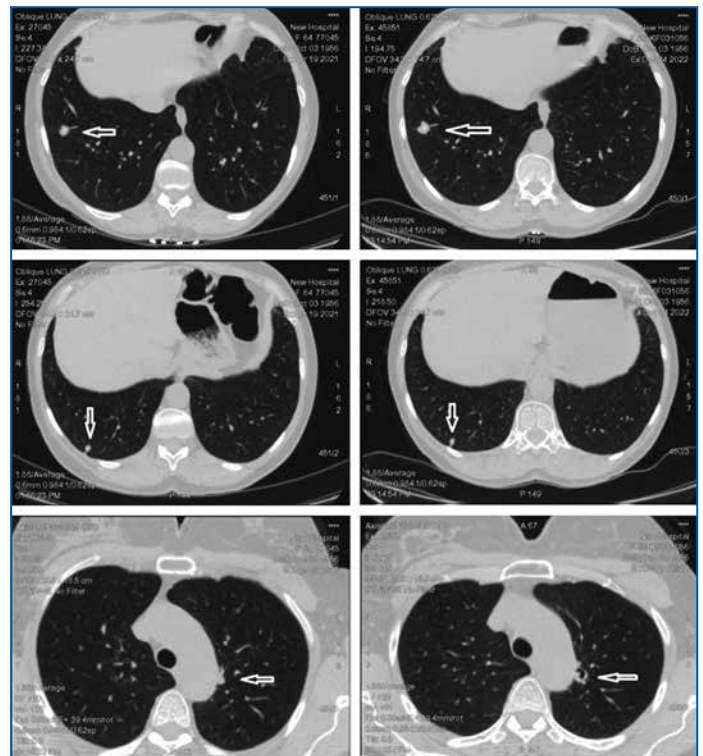
В общем анализе крови: лейкоциты  $6,01 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин 120 г/л, тромбоциты  $242 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ 18 мм/ч. Отклонений в общеклиническом анализе мочи, уровне креатинина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы в сыворотке крови не выявлено.

По результатам КТ органов грудной клетки (ОГК) от 19.04.2021 выявлены неспецифические солидные очаги S8 и S9 правого легкого. К 24.10.2022 наблюдается отрицательная динамика за счет увеличения размеров части оча-



**Рис. 1.** Внешний вид кистей пациентки 1. Стрелками показаны ревматоидные узелки

**Fig. 1.** Hand view of the patient 1 (female). The arrows show rheumatoid nodules



**Рис. 2.** Данные КТ ОГК пациентки 1 (слева — от 19.04.2021; справа — от 24.10.2022). Стрелками показаны очаговые изменения в легких

**Fig. 2.** Chest CT data of patient 1, female (left — dated from 19/04/2021; right — dated from 24/10/2022). The arrows show focal changes in the lungs

гов и появления деструкции в одном из очагов. В S8 правого легкого увеличение размеров очага с  $10 \times 8$  до  $15 \times 13$  мм, появление дольчатости и кальцинации в центре. Очаг в S9 справа без изменений. В S1 левого легкого увеличение размеров очага с  $8 \times 5$  до  $12 \times 10$  мм и появление кавитации (рис. 2).

Дифференциальный диагноз проводился со злокачественным новообразованием и ревматоидными узелками на основании данных анамнеза и рентгенологической картины. В данном случае в пользу ревматоидных узелков сви-

детельствуют множественность очагов в легких, фокусы с кавитацией, а также наличие подкожных узлов и прогрессирование узлообразования, в связи с чем сформулирован окончательный диагноз: ревматоидный артрит, поздняя стадия с системными проявлениями (ревматоидные узелки), активность II (DAS-28=3,65), функциональная недостаточность суставов I.

## Клиническое наблюдение 2

Пациентка, 66 лет, обратилась к ревматологу 20.12.2022 с жалобами на периодическое повышение температуры, усиление артралгий в суставах кистей. Анамнез заболевания: наблюдается с 2017 г. с диагнозом «смешанное заболевание соединительной ткани». В дебюте заболевания отмечалась лихорадка до фебрильных цифр, артриты. В ходе первичной диагностики выявлено повышение содержания креатинфосфокиназы (КФК) до пяти верхних границ нормы, повышение уровня антинуклеарного фактора до 1/5200, анти-SS-A (++), анти-Jo-1 (+++), анти-CENT-B (+). С 2017 г. принимала метотрексат 15 мг/нед. и метилпреднизолон 5 мг (1 и ¼ таблетки) в сутки. На фоне данной терапии достигнута ремиссия. В мае 2021 г. при подготовке к плановому оперативному нейрохирургическому вмешательству по поводу невриномы отменен метотрексат. Несмотря на то, что операция не состоялась (рекомендовано консервативное ведение), прием метотрексата возобновлен не был. С мая пациентка находилась на монотерапии метилпреднизолоном.

С января 2022 г. наблюдалось повышение температуры, максимально до 38,4 °С. Повышение температуры сопровождалось миалгиями и ознобами. Первоначально снижала температуру с помощью нимесулида. В июне 2022 г. проведена КТ ОГК. Заключение: инфильтративный туберкулез верхней доли слева с распадом и обсеменением S6 слева. Интерстициальные изменения в базальных отделах (фиброз) (рис. 3). С результатами исследования направлена на консультацию к врачу-фтизиатру.

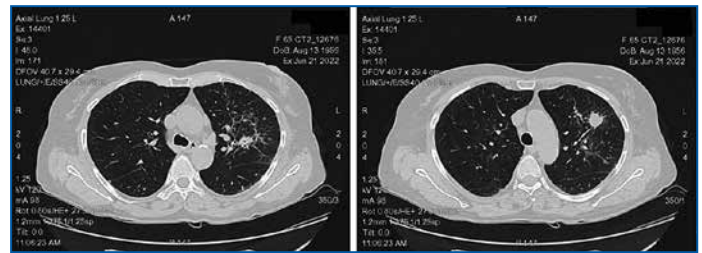
В это же время отмечено повышение уровня КФК до 3, а АЛТ до 2,5 верхней границы нормы.

С 14.07.2022 по 27.10.2022 проходила лечение в Уральском научно-исследовательском институте фтизиатрии с диагнозом: инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого, МВТ (-). Обращает на себя внимание то, что при бактериологических и гистологических исследованиях были получены отрицательные результаты, в том числе отрицательный результат диаскин-теста, при исследовании мокроты и смывов бронхоальвеолярно-го лаважа микобактерий обнаружено не было.

В терапии получала циклосерин, протионамид, левофлоксацин. Лечение метилпреднизолоном в дозе 6 мг/сут продолжалось в течение всего времени госпитализации. В стационаре неоднократно фиксировался подъем температуры до фебрильных цифр, которые купировались только при использовании внутривенных инфузий преднизолона.

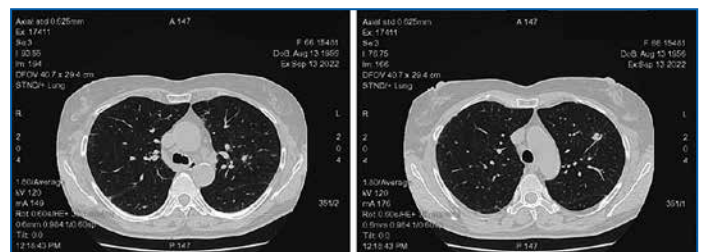
При повторной КТ ОГК 13.09.2022 отмечается частичный регресс фокусов. Окружающий легочный фон не изменен (рис. 4). То есть оставалась диагностическая дилемма: было ли улучшение картины, полученной при КТ, связано с применением туберкулостатической терапии или с применением глюкокортикоидов.

Однако в октябре 2022 г. в связи с выраженной аллергической реакцией в виде генерализованной крапивницы



**Рис. 3.** Данные КТ ОГК пациентки 2 от 21.06.2022. В S3 левого легкого определяется фокус 21×18 мм, в S1 — 13×10 мм с мелкой полостью деструкции на фоне матово-ретикулярных изменений с локальным расширением и деформацией сегментарных бронхов

**Fig. 3.** Chest CT data of patient 2, female, dated 21.06.2022 S3 of the left lung: a focal spot, 21×18 mm; S1: a focal spot, 13×10 mm, with a shallow disruption cavity in the setting of ground-glass opacity changes with local expansion and deformation of the segmental bronchi

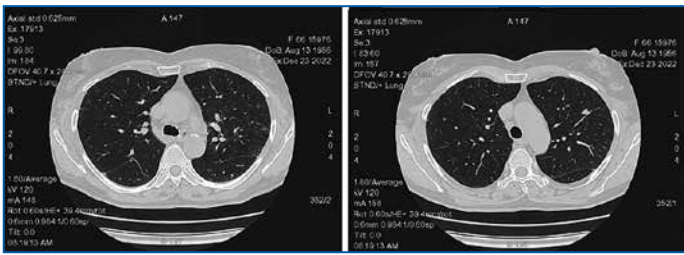


**Рис. 4.** Динамика данных КТ ОГК пациентки 2: 13.09.2022 в динамике отмечен частичный регресс фокусов до 9×9 мм в S3 и до 7×6 мм в S1 (изначальные значения 21×18 мм и 13×10 мм соответственно). Фокус в S3 с признаками кавитации и тяжами к плевре, деструкции фокуса в S1 не определяется. Окружающий легочный фон не изменен

**Fig. 4.** Chest CT data follow-up of the patient 2, female: 13/09/2022 — a partial foci regression up to 9×9 mm in the S3 and up to 7×6 mm in the S1 was noted (initial values: 21×18 mm and 13×10 mm, respectively). Focus in S3 with signs of cavitation and pleural bands; disruption of focus in S1 is not determined. The surrounding pulmonary background is without any changes

по согласованию с врачом-фтизиатром противотуберкулезные препараты были отменены. При осмотре 20.12.2022 каких-либо особенностей выявлено не было, за исключением припухлости и болезненности II проксимального межфалангового сустава правой кисти. В общеклиническом анализе крови (декабрь 2022 г.): лейкоциты  $16,01 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин 109 г/л, тромбоциты  $410 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ 18 мм/ч. Гамма-глутамилтранспептидаза, АЛТ, АСТ, креатинин, глюкоза в сыворотке крови, показатели общеклинического анализа мочи — в пределах нормы.

С 20.12.2022 доза метилпреднизолона увеличена до 20 мг/сут. На фоне данной терапии нормализовалась температура, купирован суставной синдром. Заключение по КТ от 23.12.2022: дальнейший регресс ранее выявленных изменений: уменьшение размеров фокусов верхней доли левого легкого до 7×5 мм и 4×3 мм, деструкции нет. Контуры очагов четкие, неровные, с тяжами в окружающую ткань. Двухсторонний базальный интерстициальный фиброз. Кальцинаты легких. Данное состояние может быть интерпретировано как инфильтративный туберкулез в фазе рассасывания с заполнением деструкций (рис. 5).



**Рис. 5.** Динамика данных КТ ОГК пациентки 2: 23.12.2022 наблюдается дальнейший регресс ранее выявленных изменений — уменьшение размеров фокусов верхней доли левого легкого до 7×5 мм и 4×3 мм соответственно, деструкции нет

**Fig. 5.** Chest CT data follow-up of patient 2, female: 23/12/2022 — a further regression of the previously identified changes is noted — a decrease in the foci size of the left lung upper lobe to 7×5 mm and 4×3 mm, respectively, without any disruption

Таким образом, сложность в дифференциальной диагностике представляла положительная динамика изменений по КТ, которая наблюдалась при одновременном применении противотуберкулезной и глюкокортикоидной терапии. Однако дополнительный регресс рентгенологических симптомов, происшедший после окончания туберкулостатического лечения, позволил сделать вывод об аутоиммунном характере поражения легких.

Окончательный диагноз: смешанное заболевание соединительной ткани — лихорадка, артриты, миозит, положительный АНФ, анти-SS-A (++) , анти-Jo-1 (+++) , анти-CENT-B (+). С января 2023 г. к терапии подключен метотрексат 15 мг/нед., с февраля 2023 г. начато плановое снижение дозы метилпреднизолона.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Очаговые образования в легких у пациентов, страдающих ревматологическими заболеваниями, вызывают сложности при проведении дифференциальной диагностики с неопластическими и инфекционными процессами, прежде всего с туберкулезом. На данный момент в литературе нет единого алгоритма дифференциальной диагностики описанной патологии, однако имеются общие принципы ведения легочных узлов от ведущих мировых обществ, таких как общество Флейшнера, British Thoracic Society, American College of Chest Physicians [8]. Для оценки риска злокачественности образования предлагается использовать ряд шкал, которые включают в себя возраст пациента, стаж курения, размер узлов в легких. Также отдельные шкалы включают дополнительные параметры оценки. Считается, что узлы в легких размерами до 6 мм связаны с очень низким риском рака и не требуют дальнейшего наблюдения, узлы до 8 мм требуют повторного проведения КТ через 6–12 мес., а при узлах более 8 мм показано проведение КТ через 3 мес. или проведение альтернативного метода диагностики: ПЭТ-КТ, пункционной биопсии или хирургического удаления узла с дальнейшим гистологическим исследованием.

В отличие от описанных в литературе, приведенное нами клиническое наблюдение 2 имело несколько особенностей: патология возникла на фоне смешанного заболевания соединительной ткани, первоначально обнаруженные измене-

ния в легких были интерпретированы как туберкулез, и пациентка получала противотуберкулезную терапию, однако на фоне приема глюкокортикоидов была достигнута положительная динамика рентгенологических картины, а диагноз «туберкулез» был снят. Представленные нами клинические наблюдения демонстрируют различные проявления, с которыми может столкнуться врач-рентгенолог у данной категории пациентов: узловые образования, кавитация, инфильтрация и пр. Только совокупность клинико-анамнестических и лабораторных данных наряду с рентгенологическими данными позволяет установить правильный диагноз, нередко при динамическом наблюдении за пациентом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очаговые образования в легких у больных с ревматологическими заболеваниями являются междисциплинарной проблемой, поэтому таких пациентов необходимо согласованно наблюдать врачам фтизиатрам, онкологам, ревматологам и специалистам по КТ.

Пациентам с установленным ранее ревматоидным артритом с системными проявлениями в виде ревматоидных узлов необходимо рассмотреть проведение КТ вместо стандартного флюорографического исследования, поскольку повышается вероятность обнаружения ревматоидных узелков в легких.

## Литература / References

1. Yousem S.A., Colby T.V., Carrington C.B. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131(5):770–777. DOI: 10.1164/arrd.1985.131.5.770.
2. Gonzalez-Lopez L., Rocha-Muñoz A.D., Ponce-Guarneros M. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) and anti-mutated citrullinated vimentin (anti-MCV) relation with extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res.* 2014;2014:536050. DOI: 10.1155/2014/536050.
3. Shimomura M., Ishihara S., Iwasaki M. Intractable pneumothorax due to rupture of subpleural rheumatoid nodules: a case report. *Surg Case Rep.* 2018;4(1):89. DOI: 10.1186/s40792-018-0502-8.
4. Shaw M., Collins B.F., Ho L.A. et al. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev.* 2015;24(135):1–16. DOI: 10.1183/09059180.00008014.
5. Chirila R.M., Berianu F., Abril A. et al. Extra-articular involvement of rheumatoid arthritis in three seropositive patients in the absence of initial joint involvement. *Immun Inflamm Dis.* 2021;9(4):1613–1617. DOI: 10.1002/iid3.514.
6. Koslow M., Young J.R., Yi E.S. et al. Rheumatoid pulmonary nodules: clinical and imaging features compared with malignancy. *Eur Radiol.* 2019;29(4):1684–1692. DOI: 10.1007/s00330-018-5755-x.
7. Patatanian E., Thompson D.F. A review of methotrexate-induced accelerated nodulosis. *Pharmacotherapy.* 2002;22(9):1157–1162. DOI: 10.1592/phco.22.13.1157.33525.
8. Loverdos K., Fotiadis A., Kontogianni C. et al. Lung nodules: A comprehensive review on current approach and management. *Ann Thorac Med.* 2019;14(4):226–238. DOI: 10.4103/atm.ATM\_110\_19.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Теплякова Ольга Вячеславовна** — д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Пелина, д. 3; руководитель Центра клинической ревматологии ООО МО «Новая больница»; 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, д. 29; ORCID iD 0000-0003-2114-0419.

**Шай Семен Евгеньевич** — студент 5-го курса ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; ORCID iD 0009-0003-1199-6165.

**Яковлева Юлия Владиславовна** — студентка 5-го курса ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; ORCID iD 0009-0004-8442-6793.

**Лещенко Игорь Викторович** — д.м.н., профессор кафедры физиотерапии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; научный руководитель клиники ООО МО «Новая больница»; 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, д. 29; главный научный сотрудник УНИИФ — филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России; 620039, Россия, Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50; ORCID iD 0000-0002-1620-7159.

**Сарапулова Анастасия Викторовна** — к.м.н., ассистент поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; врач-ревматолог Центра клинической ревматологии ООО МО «Новая больница»; 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, д. 29; ORCID iD 0000-0002-3616-2365.

**Колмакова Ольга Викторовна** — заведующая рентгенологическим отделением ООО МО «Новая больница»; 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, д. 29; ORCID iD 0000-0003-0092-4863.

**Контактная информация:** Теплякова Ольга Вячеславовна, e-mail: oteplyakova69@gmail.com.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 03.04.2023.

**Поступила после рецензирования** 24.04.2023.

**Принята в печать** 18.05.2023.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Olga V. Teplyakova** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Outpatient Therapy, Ultrasound and Functional

Diagnostics, Ural State Medical University; 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation; Head of the Center for Clinical Rheumatology, Novaya Bolnitsa LLC; 29, Zavodskaya str., Yekaterinburg, 620109, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2114-0419.

**Semyon E. Shai** — 5<sup>th</sup> year student of the Ural State Medical University; 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation; ORCID iD 0009-0003-1199-6165.

**Yulia V. Yakovleva** — 5<sup>th</sup> year student of the Ural State Medical University; 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation; ORCID iD 0009-0004-8442-6793.

**Igor V. Leshchenko** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Ural State Medical University; 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation; Research Director of the Novaya Bolnitsa LLC; 29, Zavodskaya str., Yekaterinburg, 620109, Russian Federation; Leading Researcher of the Ural Scientific Research Institute of Phthysiology and Pulmonology — Branch of the National Medical Research Center of Phthysiology and Pulmonology; 50, 22<sup>nd</sup> Partsiezd str., Yekaterinburg, 620039, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1620-7159.

**Anastasia V. Sarapulova** — C. Sc. (Med.), Assistant of Outpatient Therapy, Ultrasound and Functional Diagnostics, Ural State Medical University; 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation; rheumatologist of the Center for Clinical Rheumatology, Novaya Bolnitsa LLC; 29, Zavodskaya str., Yekaterinburg, 620109, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3616-2365.

**Olga V. Kolmakova** — Head of the Radiological Department, Novaya Bolnitsa LLC; 29, Zavodskaya str., Yekaterinburg, 620109, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0092-4863.

**Contact information:** Olga V. Teplyakova, e-mail: oteplyakova69@gmail.com.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interest.**

**Received** 03.04.2023.

**Revised** 24.04.2023.

**Accepted** 18.05.2023.





Зарегистрироваться



## 120-летие первой онкологической клиники России

Институт кластерной онкологии имени профессора Л.Л. Левшина

1-2 декабря 2023

Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова

ул. Трубецкая, 8, стр. 2

# VI Всероссийский форум «Россия - территория заботы»



19-20 октября  
2023 года

[ru-care.ru](http://ru-care.ru)

## Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

Журнал «РМЖ. Медицинское обозрение» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

**Титульный лист** должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

**Резюме** должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

**Текстовая часть** статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона.

Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

**Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций. Ссылки на анонимные источники, т. е. источники, не имеющие автора или редактора (приказы, отчеты НИР, нормативные акты, инструкции к лекарственным препаратам и т. п.) следует оформлять как сноски, не внося их в список литературы.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625.

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(5):619–625 (in Russ.)].

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru).

## Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Medical Inquiry”

“Russian Medical Inquiry” accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of clinical medicine that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

**The title page** should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.
2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.
3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.
4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.
5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

**The abstract** should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

**The keywords** (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captions, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

**The text of the article** should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

**The list of references** should include articles, mainly published in the last 10–15 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference. Links to anonymous sources (without author or editor), such as orders, research reports, regulations, instructions for medicines, etc. should be formatted as footnotes not including them to references.

For example:

Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. The New England journal of medicine. 2000;343(7):481–492.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered.

Materials for publication in electronic form should be sent to: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru).

# Колофорт® – В ЖИВОТЕ КОМФОРТ



Тяжесть



Вздутие



Боль  
в животе



Урчание



## КОЛОФОРТ® –

препарат для курсовой патогенетической терапии СРК и функциональной диспепсии, снижающий висцеральную гиперчувствительность.

СХЕМА ПРИЕМА:\*



УТРОМ



2 таблетки



ВЕЧЕРОМ



2 таблетки



МАКСИМАЛЬНЫЙ  
ЭФФЕКТ ЧЕРЕЗ  
3 МЕСЯЦА ТЕРАПИИ

\*Инструкция по медицинскому применению препарата КОЛОФОРТ®, ЛП-№(000027)-(РГ-РУ) для специалистов здравоохранения реклама

[www.kolofort.ru](http://www.kolofort.ru)  
[www.materiamedica.ru](http://www.materiamedica.ru)

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



# Милурит®

## ЕВРОПЕЙСКИЙ АЛЛОПУРИНОЛ С ПОКАЗАНИЕМ «ВСЕ ВИДЫ ГИПЕРУРИКЕМИИ»<sup>1</sup>

### ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ ГИПЕРУРИКЕМИИ<sup>2</sup>

Пациенты с АГ<sup>2</sup>

ЦУ МК:  
НЕ ВЫШЕ **360**  
мкмоль/л

Пациенты с АГ  
и высоким ССР<sup>2</sup>

ЦУ МК:  
НЕ ВЫШЕ **300**  
мкмоль/л



С инструкцией по медицинскому применению Милурит® и дополнительной информацией о проблеме гиперурикемии можно ознакомиться по ссылке:

ЦУ – целевые уровни, АГ – артериальная гипертензия, ССР – сердечно-сосудистый риск, МК – мочевая кислота.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милурит® (таблетки). Регистрационное удостоверение ЛП-№(000082)-(РГ-РУ) от 14.10.2020. Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по мед. применению.

2. Чазова И.Е. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16. – № 4. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190686.

ООО «ЭГИС-РУС»

Россия, 121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д. 19, блок В, этаж 13

Телефон: +7 (495) 363-39-66; Факс: +7 (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www: ru.egis.health



2 000001 245309 02.09.2022



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ